



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112013029199-0 B1



(22) Data do Depósito: 14/05/2012

(45) Data de Concessão: 08/02/2022

(54) Título: DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO DE DOIS FÁRMACOS

(51) Int.Cl.: A61K 9/28; A61K 9/20; A61K 31/519; A61K 31/568.

(30) Prioridade Unionista: 03/10/2011 EP 11183732.4; 13/05/2011 EP 11166091.6; 13/09/2011 EP 11181165.9.

(73) Titular(es): EB IP HYBRITABS B.V..

(72) Inventor(es): JOHANNES MARTINUS MARIA BLOEMERS; ANKO CORNELUS EISSENS; HENDERIK WILLEM FRIJLINK; LEONARDUS GERARDUS JOZEF DE LEEDE.

(86) Pedido PCT: PCT NL2012050336 de 14/05/2012

(87) Publicação PCT: WO 2012/158030 de 22/11/2012

(85) Data do Início da Fase Nacional: 12/11/2013

(57) Resumo: SISTEMA DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS, DISPOSITIVO D E DISTRIBUIÇÃO DE DOIS FÁRMACOS, E COMPRIMIDO PARA ADMINISTRAÇÃO SUBLINGUAL DE UM INGREDIENTE ATIVO A invenção refere-se a um sistema de distribuição d e fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, para ad ministração oral de um primeiro ingrediente ativo a um indivíduo em necessidade do mesmo. A invenção adicionalmente refere-se a um dispositivo de distribuição de dois fármacos, compreendendo o sistema de distribuição d e fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção, que compreende ainda um segundo revestimento compreendendo um segundo ingrediente ativo.

DISPOSITIVO DE DISTRIBUIÇÃO DE DOIS FÁRMACOS

[0001] A invenção refere-se ao campo de formulação de fármacos e distribuição de fármacos. Mais especificamente, a invenção refere-se a um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo. A invenção adicionalmente refere-se a um dispositivo de distribuição de dois fármacos compreendendo o sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, para a liberação imediata, controlada no tempo de um primeiro ingrediente ativo e a liberação imediata de um segundo ingrediente ativo. A invenção ainda refere-se a uma formulação para administração sublingual de um ingrediente ativo.

[0002] Pesquisa farmacêutica é está cada vez mais focalizada no sistema de distribuição inteligente de fármacos que melhora os objetivos terapêuticos desejáveis enquanto minimiza os efeitos colaterais. A presente invenção provê um sistema de distribuição inteligente de fármacos para projetar uma formulação de fármacos que permite liberação controlada, como formulações de liberação sincronizadas, incluindo formulações orais.

[0003] A arte mostra várias soluções para o problema de liberação controlada de um ingrediente ativo. Por exemplo, diclofenaco é pouco solúvel em meio ácido, afetando a solubilidade e a absorção do fármaco. Uma formulação de mecanismo de liberação retardada, também chamada sistema de revestimento entérico, evita a liberação do fármaco no ambiente ácido do estômago e permite a liberação no ambiente mais favorável do intestino delgado. Vários materiais, por exemplo, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, ftalato de acetato de polivinila, e polímeros acrílicos, foram usados como revestimentos gastro-resistentes, entero-solúveis para a liberação retardada de fármacos no intestino (Xu e Lee, Pharm. Res. 10 (8), 1144-1152 (1993)). Os sistemas de revestimento entérico, que são solúveis em valores de pH mais elevados, são frequentemente usados para sistemas de distribuição intestinal tardia e específica do cólon.

[0004] WO97/25979 descreve um sistema de distribuição de fármacos para alvo-marcas várias partes do trato gastrointestinal. Um núcleo contendo um fármaco é revestido com um polímero hidrofóbico que contém partículas hidrofílicas, não solúveis em água contidas no mesmo. Estas partículas servem como canais para o meio aquoso entrar no núcleo e para a liberação de fármacos por difusão através destes canais.

[0005] Outro exemplo de um sistema de distribuição de fármacos retardado é provido por WO99/018938. WO99/018938 descreve um sistema de distribuição gastrointestinal compreendendo um fármaco em combinação com um material de núcleo intumescível. O núcleo é circundado por um material de revestimento insolúvel em água compreendendo material particulado insolúvel em água. Antes da exposição a um líquido aquoso, o material particulado absorve o líquido e forma canais no revestimento que permite a entrada de líquido aquoso no núcleo. O revestimento interno explode quando o núcleo fica intumescido assim liberando o fármaco a partir do sistema de distribuição.

[0006] Os dispositivos de distribuição de dois fármacos são projetados para liberar um fármaco em 2 taxas diferentes ou em 2 períodos diferentes de tempo, ou para liberar dois ou mais fármacos diferentes em períodos diferentes de tempo em compartimentos diferentes. Os dispositivos de distribuição de dois fármacos controlam a taxa de liberação de um ou mais fármacos para maximizar o efeito terapêutico destes fármacos. Os fármacos candidatos apropriados para um modo de fase dupla de administração incluem fármacos anti-inflamatórios não esteroides (NSAIDs) e anti-hipertensivos, anti-histamínico, e ingredientes antialérgicos. Em uma primeira fase, o fármaco é rapidamente liberado de modo a proporcionar um alívio máximo dentro de um curto espaço de tempo. Isto é seguido por uma fase de liberação sustentada para evitar uma necessidade para a administração frequente repetida.

[0007] Os dispositivos apropriados para uso como um sistema de

liberação bifásico são comprimidos de duas camadas comprimidas e sistemas de "núcleo-dentro-do-revestimento", que envolve o uso de um comprimido de liberação sustentada como um núcleo comprimido que é revestido sob a superfície completa com uma formulação desintegrante. Ambos o núcleo do comprimido e o revestimento externo contêm um fármaco.

[0008] Alguns dispositivos de liberação bifásicos existem na arte. WO93/009771 descreve um comprimido de dois pulsos de flutamida para o tratamento de câncer de próstata. O primeiro pulso é obtido a partir de uma camada de liberação imediata enquanto o segundo pulso é obtido a partir de um núcleo que contém uma dispersão sólida da flutamida em um veículo. A camada de liberação imediata e o núcleo são separados por uma camada de película de um revestimento entérico.

[0009] Multiparticulados também fornecem um sistema de liberação bifásico. WO94/12160 descreve uma cápsula que contém uma pluralidade de grânulos com variados tempos de retardo para a liberação do fármaco. Por mistura dos grânulos com tempos de retardo diferentes, pode-se obter uma distribuição pulsátil do fármaco. O fármaco está contido no grânulo junto com um ingrediente osmótico. Os grânulos são revestidos com uma película permeável à água, insolúvel em água que permite a difusão de água no grânulo. O ingrediente osmótico dissolve na água levando o grânulo a intumescer e eventualmente romper para liberar o fármaco. O ingrediente osmótico que está contido em um grânulo, e o revestimento do grânulo, são duas das variáveis que determinam o tempo de retardo de um fármaco que está contido em um grânulo.

[00010] WO 98/51287 descreve um sistema pulsátil com base nas partículas múltiplas em uma forma de dosagem. A liberação do fármaco a partir da partícula é controlada por combinações de camadas de liberação controlada, camadas de intumescimento e camadas de revestimento. A camada de liberação controlada é um polímero poli (ácido acrílico) reticulado

de peso molecular elevado misturado com um polímero solúvel em água.

[00011] Outro dispositivo de distribuição de fármaco bifásico é fornecido por WO00/074655, cujo sistema é com base no sistema de distribuição de fármacos provido em WO97/25979. O revestimento interno do sistema de distribuição de fármacos é adicionalmente circundado por um revestimento externo que contém quantidades adicionais de um ingrediente desejado. Quando o dispositivo de distribuição entra no trato gastrointestinal, o revestimento externo libera o ingrediente desejado contido no mesmo e desintegra, expondo o revestimento interno. Por controle dos parâmetros no dispositivo, como o material de núcleo, material de veículo no revestimento, e material particulado, o local de liberação de ambos os pulsos de fármacos pode ser controlado.

[00012] O sistema de distribuição de fármacos acima mencionado, enquanto eficaz em retardar a liberação de um fármaco para partes específicas do trato gastrointestinal como, por exemplo, o intestino delgado ou o cólon, foi verificado como sendo ineficaz em fornecer um fármaco com um pulso curto após certo período de tempo, sem levar em conta a presença em um compartimento específico do corpo.

[00013] Há uma clara necessidade de um sistema de distribuição de fármacos que libere um fármaco após um período predeterminado de tempo (um tempo de retardo) após a administração do sistema de distribuição de fármacos. Além disso, existe uma necessidade para um dispositivo de distribuição de fármaco que combina um sistema de distribuição de fármacos que é eficaz na distribuição de um fármaco em um pulso curto após um período predeterminado de tempo com um sistema de distribuição de fármacos que proporciona uma liberação imediata de um fármaco em um ponto anterior no tempo após administração, preferivelmente na cavidade oral.

[00014] Além disso, a invenção provê um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, para administração oral de

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um primeiro ingrediente ativo a um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo um núcleo desintegrante compreendendo celulose, uma carga selecionada dentre um sal orgânico e/ou um inorgânico, e um primeiro ingrediente ativo, referido sistema ainda compreendendo um primeiro revestimento circundando o núcleo, referido primeiro revestimento compreendendo uma superfície externa, referido primeiro revestimento ainda compreendendo um polímero hidrofóbico e uma substância hidrofílica solúvel em água e/ou insolúvel em água.

[00015] Um núcleo de acordo com a invenção compreende

[00016] um primeiro ingrediente ativo em uma quantidade relativa de preferivelmente entre 0,1 e 60% (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido entre 0,1 e 30% (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido entre 5 e 25% (p/p com base no peso total do núcleo),

[00017] celulose em uma quantidade relativa de preferivelmente entre 10 e 60% (p/p com base no peso total do núcleo), mais preferido entre 10 e 50 % (p/p com base no peso total do núcleo (p/p com base no peso total do núcleo), e

[00018] uma carga selecionada dentre um sal orgânico e/ou inorgânico em uma quantidade relativa de preferência entre 10 e 70% (p/p com base no peso total do núcleo), mais preferido em uma quantidade de entre 10 e 60 % (p/p com base no peso total do núcleo).

[00019] Em todo o relatório, o termo "compreendendo" e seus equivalentes gramaticais indicam que os componentes listados estão presentes e que outros componentes podem estar presentes ou não. O termo "compreendendo" preferivelmente tem o significado de "consistindo apenas de".

[00020] O núcleo é preferivelmente prensado ou compactado em um sólido. Um núcleo preferido é um comprimido. O termo "comprimido" engloba uma "cápsula" e um "*caplet*". O tamanho preferido do núcleo de um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção está na faixa de alguns milímetros a cerca de um centímetro. Outros excipientes podem

incluir diluentes, aglutinantes ou ingredientes de granulação, um carboidrato como amido, um derivado de amido como acetato de amido e/ou maltodextrina, um poliol como xilitol, sorbitol e/ou manitol, lactose como α -lactose monoidratada, α -lactose anidra, β -lactose anidra, lactose seca por pulverização, e/ou lactose aglomerada, um açúcar como dextrose, maltose, dextrato e/ou inulina, ou combinações dos mesmos, agentes de deslizamento (auxiliares de fluxo) e lubrificantes para assegurar uma formação eficaz do comprimido, e adoçantes ou aromatizantes para melhorar o sabor.

[00021] Referido primeiro ingrediente ativo pode ser um ingrediente ativo único, ou uma mistura de dois ou mais ingredientes ativos. Prefere-se que cada dos ingredientes ativos em uma mistura de ingredientes ativos está presente em uma quantidade relativa entre 0,1 e 30 % (p/p), mais preferido entre 5 e 25 % (p/p).

[00022] Um sistema preferido de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlado no tempo, de acordo com a invenção, compreende uma formulação de liberação imediata compreendendo um núcleo comprimido contendo um ou mais ingredientes ativos circundado com um revestimento, em que a liberação do ingrediente ativo a partir do núcleo é causada por ruptura do revestimento após um tempo de retardo pré-definido. Preferivelmente, o núcleo desintegra imediatamente após ruptura ou dissolução do revestimento.

[00023] O termo celulose compreende celulose em pó, celulose aglomerada, celulose microcristalina e/ou combinações das mesmas. O termo celulose inclui celulose purificada, metilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, e carboxi metil celulose. Celulose em pó é composta principalmente de celulose obtida por polpa de decomposição. Celulose microcristalina compreende um tipo especial de alfa-celulose.

[00024] Uma celulose preferida é celulose microcristalina. Uma celulose microcristalina preferida tem um tamanho de partícula nominal entre

30 e 250 μm , preferivelmente entre 50 e 180 μm . Outra celulose microcristalina preferida compreende uma umidade entre 0,1 e 7,5 %, mais preferida entre 1 e 5,0%. Uma celulose microcristalina preferida é selecionada dentre celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de 50 μm e uma umidade de 3,0 a 5,0 % como, por exemplo, Avicel PH 101; uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de 100 μm e uma umidade de 3,0 a 5,0 % como, por exemplo, Avicel PH 102; e uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de 180 μm e uma umidade menos do que 1,5 % como, por exemplo, Avicel PH 200. A quantidade de referida celulose microcristalina é preferivelmente mais do que 10 % (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido mais do que 20 % (p/p), mais preferido mais do que 30 %, o mais preferido mais do que cerca de 35%. Ainda prefere-se que a quantidade de celulose microcristalina é menor do que 60%, mais preferido menor do que 50%, mais preferido menor do que 45% (p/p, com base no peso total do núcleo).

[00025] Um núcleo preferido de acordo com a invenção compreende uma carga. A referida carga está preferivelmente presente em uma quantidade de entre 10 e 70% (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido entre 20 % e 60% (p/p), mais preferido entre 30 % e 50% (p/p), como, por exemplo, 35% (p/p). A referida carga é selecionada dentre o grupo de um sal orgânico e um sal inorgânico. Um sal orgânico é preferivelmente selecionado dentre citrato de cálcio, citrato de magnésio, lactato de cálcio, lactato de sódio, lactato de magnésio, fumarato de cálcio e fumarato de magnésio. Uma carga a mais preferida é um sal inorgânico. Um sal inorgânico de acordo com a invenção é preferivelmente selecionado dentre sulfato de cálcio diidratado, silicato de cálcio, fosfato de silício, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico anidro, monohidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, fosfato de sódio, cloreto de sódio, fosfato de potássio, sulfato de potássio, cloreto de potássio, carbonato de sódio, carbonato de magnésio, e óxido de magnésio. A quantidade total de uma carga

solúvel como lactato de sódio e cloreto de sódio é preferivelmente abaixo de 50% (p/p; com base no peso total do núcleo). A seleção de uma carga é ainda determinada pela estabilidade intrínseca do ingrediente ativo no núcleo em combinação com uma carga ou combinação de cargas, como é conhecido pelo versado na arte. O núcleo pode ainda compreender um lubrificante como estearato de magnésio, talco e outros. Um núcleo preferido compreende fosfato de cálcio dibásico anidro e estearato de magnésio. A quantidade de referido fosfato de cálcio dibásico anidro é preferivelmente mais do que 10 % (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido mais do que 20 % (p/p), mais preferido mais do que 30 %, o mais preferido mais do que cerca de 35%. Ainda prefere-se que a quantidade de fosfato de cálcio dibásico anidro é menor do que 70%, mais preferido menor do que 60%, mais preferido menor do que 50%, mais preferido menor do que 45% (p/p, com base no peso total do núcleo). A quantidade de estearato de magnésio é preferivelmente entre 0,1 % (p/p; com base no peso total do núcleo) e 10 % (p/p), mais preferido entre 0,5 e 5 % (p/p).

[00026] O núcleo adicionalmente pode compreender um ou mais desintegrantes que, como um material puro, formam um gel quando da exposição a um líquido aquoso. Um desintegrante preferido compreende um de mais de um desintegrante de formação em gel insolúvel em água. Quando presente, o referido desintegrante como um desintegrante de formação em gel insolúvel em água está preferivelmente presente em uma quantidade relativa entre 0,5 e 20 % (p/p). Os desintegrantes são substâncias ou uma mistura de substâncias que facilitam a ruptura ou desintegração de um comprimido. A ruptura de um comprimido resulta em partículas menores do que os ingredientes, incluindo o primeiro ingrediente ativo, serem mais rapidamente disponíveis para absorção, comparado a um comprimido total. A dissolução do fármaco pode ser significativamente melhorada com a adição de ingredientes desintegrantes na formulação. Os desintegrantes preferidos induzem a desintegração de um comprimido por absorção como pavio,

deformação, e/ou a indução de forças repulsivas elétricas entre partículas.

[00027] Um desintegrante preferido de acordo com a invenção é selecionado dentre glicolato de amido de sódio (Primojel®), carbóxi-metilcelulose de sódio reticulada, por exemplo, ACDISOL®, polivinilpirrolidona reticulada (Crospovidona) e hidroxipropilcelulose baixo substituído (L-HPC) tendo um teor de hidroxipropoxila na faixa de 5,0 a 16,0% em peso e um grau médio aparente de polimerização na faixa de 350 a 700. Referido L-HPC preferivelmente tem um tamanho de partícula baixo, preferivelmente abaixo de 10 micron de tamanho de partícula médio, mais preferido abaixo de 5 micron, como, por exemplo, LH41. O referido desintegrante insolúvel em água, formador de gel está preferivelmente presente em uma quantidade relativa entre 0,0 e 6 % (p/p). A quantidade de referido desintegrante insolúvel em água, formador de gel é preferivelmente menor do que 6 % (p/p; com base no peso total do núcleo), mais preferido menor do que 5 % (p/p), o mais preferido menor do que 4 %.

[00028] Uma composição preferida de um núcleo de acordo com a invenção compreende um primeiro ingrediente ativo, uma celulose microcristalina, por exemplo, PHARMACEL^(R) pH102 ou PHARMACEL^(R) pH200, fosfato dicálcico anidro, um carbóxi-metilcelulose de sódio reticulada, por exemplo, croscarmelose, e estearato de magnésio. Celulose microcristalina e carbóxi-metilcelulose de sódio reticulada estão preferivelmente presentes em uma relação entre cerca de 6:1 (p/p) a 14:1 (p/p), preferivelmente entre 7,5 (p/p) e 12,5 (p/p). Razões preferidas são de cerca de 10: 1 (p/p) e cerca de 8:1 (p/p). Um efeito de tal razão é que o núcleo, enquanto formador de gel, não deve ser substancialmente intumescido antes de desintegração. Uma razão preferida de fosfato de cálcio dibásico anidro e celulose microcristalina está entre 3: 1 (p/p) e 1: 3 (p/p), mais preferido entre 2: 1 (p/p) e 1: 2 (p/p), mais preferido cerca de 1: 1 (p/p).

[00029] O peso total de um núcleo de acordo com a invenção é

preferivelmente entre 50 e 500 miligramas, mais preferido entre 200 e 400 miligramas, mais preferido entre 300 e 400 miligramas, como cerca de 340 miligramas.

[00030] Um núcleo de acordo com a invenção é circundado por um primeiro revestimento, referido primeiro revestimento compreendendo uma superfície externa, referido primeiro revestimento ainda compreendendo um polímero hidrofóbico e uma substância hidrofílica (solúvel em água e/ou insolúvel em água). O primeiro revestimento preferivelmente não compreende um fármaco. Quando presente, um plastificante como, por exemplo, ftalato de dibutila, citrato de trietila, citrato de trietil acetila, sebacato de dibutila, ftalato de dietila, triacetina e/ou citrato de tributila está preferivelmente presente em uma quantidade de no máximo 0,5% (p/p; com base no peso total do sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo,). O primeiro revestimento preferivelmente não compreende um plastificante.

[00031] O primeiro revestimento deve ser preferivelmente pulverizado, por exemplo, com um bocal, sobre o núcleo. Para isto, o polímero hidrofóbico e a substância hidrofílica solúvel em água e/ou insolúvel em água são colocados em suspensão ou dissolvidos, por exemplo, em água ou um solvente orgânico ou uma mistura dos mesmos, e pulverizados sobre o núcleo até uma espessura média predeterminada do primeiro revestimento é obtida. Um solvente orgânico preferido é um álcool, por exemplo, etanol. A quantidade do primeiro revestimento é preferivelmente entre cerca de 0,5 e 30 % (p/p) do peso total do sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, mais preferido entre cerca de 1 e 20 % (p/p).

[00032] Um polímero de revestimento hidrofóbico de acordo com a invenção é preferivelmente selecionado dentre materiais de revestimento insolúveis em água como derivados de celulose e polimetacrilatos que são gerados, por exemplo, por copolimerização de monômeros de metacrilato com grupos hidrofóbicos. Polímeros de polimetacrilato hidrofóbicos preferidos são

EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS, EUDRAGIT® NE, e EUDRAGIT® S.

[00033] Derivados de celulose preferidos são selecionados dentre etil celulose e derivados dos mesmos. Um polímero hidrofóbico o mais preferido do primeiro revestimento de um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção compreende etilcelulose. Etil celulose forma uma película hidrofóbica mecanicamente fraca que rompe facilmente. O núcleo contém um fármaco em combinação com um desintegrante de formação em gel insolúvel em água que se desintegra mediante contato com um meio aquoso. A formação de poros na película hidrofóbica e o influxo de água no núcleo causam a ruptura do revestimento de etilcelulose. Quando o revestimento é rompido, o núcleo desintegra dentro de minutos seguido pela liberação do fármaco. Uma etil celulose preferida é ETHOCEL®.

[00034] Uma substância hidrofílica de acordo com a invenção preferivelmente é uma substância hidrofílica insolúvel em água, preferivelmente um polímero hidrofílico insolúvel em água. Ainda prefere-se que o referido primeiro revestimento compreende poros antes da exposição a um líquido aquoso. Os poros funcionam como canais que se interconectam o núcleo com a superfície externa do revestimento interno para controlar a entrada de líquido aquoso no núcleo. Os referidos poros estão presentes, por exemplo, quando a substância hidrofílica insolúvel em água é ou compreende um polímero hidrofílico insolúvel em água, preferivelmente celulose. As celulosas preferidas são derivadas de celulose como, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose reticulado, hidroxipropilmetilcelulose reticulado e celulose microcristalina. Celulose forma canais que conectam o núcleo contendo fármaco com exterior do comprimido. A celulose assim controla a taxa a qual a água está sendo transportada através dos canais para o núcleo. Quando água suficiente alcança o núcleo, o núcleo perde a sua integridade estrutural. O núcleo irá desintegrar, seguido por ruptura do revestimento e liberação do fármaco. Uma celulose

preferida é uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal entre 20 e 200 microns e uma umidade de menor do que 5 %. Uma celulose microcristalina preferida compreende uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de cerca de 150 micron e uma umidade de 3,0 a 5,0 % como, por exemplo, Avicel® PH-102 SCG; uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de cerca de 100 micron e uma umidade menos do que 5,0 % como, por exemplo, Avicel® HFE-102; uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de cerca de 20 micron e uma umidade menos do que 5,0 % como, por exemplo, Avicel® PH-105. Outras substâncias hidrofílicas insolúveis em água preferidas incluem fosfato dicálcico.

[00035] Uma vantagem de usar partículas menores de menor do que 50 micron, por exemplo, Avicel® PH-105, é que a suspensão de revestimento tem melhores propriedades de fluxo, que melhora o processo de revestimento de película global. Um primeiro revestimento preferido compreende Ethocel® e Avicel PH-105 como uma substância hidrofílica insolúvel em água. As relações de massa preferidas de um polímero de revestimento hidrofóbico como Ethocel® e uma substância hidrofílica insolúvel em água como Avicel estão entre 1: 5 e 5:1, mais preferido entre 1: 4 e 3:1, mais preferido entre 1: 3 e 2:1, o mais preferido cerca de 1:2.

[00036] Em outra forma de realização, uma substância hidrofílica de acordo com a invenção preferivelmente é uma substância hidrofílica solúvel em água. Este revestimento preferivelmente não compreende poros ou apenas poucos poros antes da exposição a um líquido aquoso. Prefere-se que a substância hidrofílica solúvel em água forme poros no polímero hidrofóbico quando da exposição a um líquido aquoso. Uma substância hidrofílica solúvel em água preferida compreende lactose, manitol e/ou cloreto de sódio. Uma lactose preferida é PHARMATOSE®.

[00037] Um primeiro revestimento preferido compreende Ethocel® e

lactose como uma substância hidrofílica solúvel em água. As razões de massa preferidas de um polímero de revestimento hidrofóbico como Ethocel® e uma substância hidrofílica solúvel em água como lactose estão na faixa entre 1: 5 e 5:1, mais preferido entre 1: 3 e 3:1, mais preferido entre 1: 2 e 2:1, o mais preferido cerca de 1:1.

[00038] A quantidade relativa de um primeiro revestimento é preferivelmente entre 4 e 20 % (p/p; com base no peso total do sistema de distribuição de fármacos), mais preferido entre 8 e 15 % (p/p), o mais preferido cerca de 12% (p/p). Assim, um primeiro revestimento preferido tem um peso entre 10 e 75 miligramas, mais preferido entre 25 e 50 miligramas, o mais preferido cerca de 40 miligramas.

[00039] Um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção permite o controle da liberação de um primeiro ingrediente ativo após hidratação do sistema de distribuição de fármacos. A referida liberação imediata, controlada no tempo é essencialmente independente de pH. O intervalo de tempo é controlado em parte pela espessura do primeiro revestimento, que é preferivelmente pulverizado sobre o núcleo. A variação na quantidade de um primeiro revestimento entre comprimidos é preferivelmente não mais do que 10 % (entre 90 % e 110 %), com base no peso total do primeiro revestimento. Mais preferido, a variação na quantidade de um primeiro revestimento é não mais do que 5 % (entre 95% e 105%), com base no peso total do primeiro revestimento. Fatores (condições do processo) que podem influenciar a uniformidade intra ou intercomprimido do primeiro revestimento incluem, por exemplo, velocidade do recipiente formador, taxa de pulverização, padrão de pulverização, tipo de bico, viscosidade, temperatura de secagem, taxa de fluxo de ar e tempo de revestimento, como é conhecido no versado na técnica. Quando requerido, uma etapa de cura de temperatura controlada, por exemplo, tratamento térmico a 60-80 °C durante 1-3 horas, é aplicada ao

primeiro revestimento após aplicação, preferivelmente pulverização, do primeiro revestimento.

[00040] Além disso, as quantidades da substância hidrofílica solúvel em água e/ou insolúvel em água no primeiro revestimento, e a identidade da substância hidrofílica solúvel em água e/ou insolúvel em água, ainda provêm meios para modular o intervalo de tempo de liberação de um primeiro ingrediente ativo. Por exemplo, um comprimido compreendendo um núcleo prensado e um primeiro revestimento com uma espessura média de cerca de 35 micrômetro, o revestimento compreendendo Ethocel 20 e lactose em uma razão de 3: 2, proporciona uma liberação do primeiro ingrediente ativo a cerca de 36 minutos após a hidratação do comprimido, enquanto a mesma composição de um comprimido com um primeiro revestimento com uma espessura média de cerca de 50 micrômetro, proporciona uma liberação do primeiro ingrediente ativo a cerca de 84 minutos após hidratação do comprimido. Um comprimido compreendendo um núcleo prensado e um primeiro revestimento com uma espessura média de cerca de 90 micrômetros, o revestimento compreendendo Ethocel 20 e Avicell PH102 em uma razão de 3: 2, proporciona uma liberação do primeiro ingrediente ativo a cerca de 105 minutos após hidratação do comprimido. O versado na técnica é capaz de gerar um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção, com base nos ensinamentos e nos exemplos providos no presente pedido.

[00041] O peso total de um dispositivo de distribuição de fármaco de acordo com a invenção é preferivelmente pelo menos 50 miligramas, mais preferido pelo menos 150 miligramas, e preferivelmente é entre 50 e 500 miligramas, mais preferido entre 150 e 400 miligramas, mais preferido entre 300 e 400 miligramas, como cerca de 301,5 miligramas, 325 miligramas, ou cerca de 340 miligramas.

[00042] Um sistema de distribuição de fármacos de liberação, controlada

no tempo de acordo com a invenção provê liberação de um primeiro ingrediente ativo após cerca de um período predeterminado de tempo (tempo de retardo), como após cerca de 1 hora após administração do sistema de distribuição de fármacos, mais preferido após cerca de 1,5 horas, mais preferido após cerca de 2 horas, mais preferido após cerca de 2,5 horas, mais preferido após cerca de 3 horas, mais preferido após cerca de 3,5 horas, mais preferido após cerca de 4 horas, mais preferido após cerca de 4,5 horas, mais preferido após cerca de 5 horas, mais preferido após cerca de 6 horas, mais preferido após cerca de 7 horas, mais preferido após cerca de 8 horas, mais preferido após cerca de 10 horas, após administração do sistema de distribuição de fármacos.

[00043] O termo sistema de distribuição de fármacos “controlada no tempo” refere-se a um sistema de distribuição de fármacos que proporciona uma liberação de um primeiro ingrediente ativo após um período predeterminado de tempo, por exemplo, 2 horas, assim a liberação é independente de pH. O período pré-determinado de tempo é fixado e não depende do histórico do pH no trato gastro-intestinal.

[00044] O termo sistema de distribuição de fármacos de “liberação imediata” refere-se a um sistema de distribuição de fármacos que proporciona uma liberação de uma quantidade substancial de um primeiro ingrediente ativo dentro de um período predefinido de tempo. Um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, por exemplo, proporciona uma liberação de mais do que 60% de um primeiro ingrediente ativo, mais preferido mais do que 70%, mais preferido mais do que 80%, dentro de 30 minutos após a ruptura do revestimento, mais preferido dentro de 20 minutos, mais preferido dentro de 8 minutos após a ruptura do revestimento. Métodos e meios para determinar a quantidade de um primeiro ingrediente ativo que é liberado a partir de um sistema de distribuição de fármacos, e a janela de tempo dentro da qual o ingrediente é liberado, como, por exemplo, métodos de dissolução compendial, são conhecidos pelo versado na técnica como, por exemplo,

testes de dissolução da United States Pharmacopoeia (USP) com base em aparelhos 2 (o método de pás) e aparelho 3 (o cilindro reciprocante).

[00045] A liberação imediata de um primeiro ingrediente ativo é causada, como se pensa, relaxamento da tensão induzido por umidade. A força de acionamento para este relaxamento da tensão é a quantidade de energia armazenada dentro do núcleo como circundado pelo revestimento de polímero (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 e Cameron, 2010. Eur J Pharm Biopharm 75: 263-276). O relaxamento da tensão media médio a ruptura de um núcleo revestido de acordo com a invenção em um modo não linear. Hidratação do núcleo e a substância hidrofílica no primeiro revestimento mediam relaxamento da tensão de modo que uma ruptura imediata do revestimento após um período predeterminado de tempo é obtida. Verificou-se que a presença de mais do que 6 % (p/p) de um desintegrante de formação em gel insolúvel em água interfere com a liberação imediata de um primeiro ingrediente ativo e leva a propriedades de liberação mais sustentadas.

[00046] O termo “primeiro ingrediente ativo” refere-se ao ingrediente que está presente no núcleo. O referido primeiro ingrediente pode ser um ingrediente ativo único ou uma mistura de dois ou mais ingredientes ativos. Um primeiro ingrediente ativo que está presente no núcleo de um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção pode ser qualquer ingrediente que é preferivelmente liberado após um período definido de tempo. Exemplos de ingredientes ativos que são preferivelmente liberados em um tempo definido após administração, por exemplo, no início da manhã, são fármacos antiasmáticos (por exemplo, broncodilatadores), antieméticos, cardiotônicos, vasodilatadores, antivertigem e anti-*meniere*, antiulcerativos, corticosteróides como prednisona, outros fármacos anti-inflamatórios, analgésicos, antirreumáticos, fármacos antiartríticos; fármacos antiangina; e

anti-hipertensivos. Além disso, outros compostos para os quais tais formulações podem ser muito úteis para melhorar a adesão do paciente ao tratamento compreendem sedativos como diazepam, antidepressivos, e outros compostos do sistema nervoso central (CNS).

[00047] Outras classes de ingredientes ativos que são preferivelmente formuladas no sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção são proteínas bioativas, peptídeos, enzimas, vacinas e oligonucleotídeos. Com muita frequência, estes tipos de compostos não são resistentes ao ambiente ácido do estômago.

[00048] Ainda outro tipo preferido de ingredientes ativos que são preferivelmente formulados em um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção é um ingrediente que é preferivelmente administrado em um modo de liberação bifásico. As formulações da presente invenção são particularmente convenientes para a administração de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, e também benzodiazepinas, antagonistas de cálcio e hipnóticos de ação curta.

[00049] Ainda outro tipo preferido de ingredientes ativos que são preferivelmente formulados em um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção é um fármaco que é parte de uma combinação médica de pelo menos dois ingredientes ativos diferentes. As formas de realização destes tipos de ingredientes ativos são combinações de ingredientes ativos, assim um primeiro ingrediente ativo é para mitigar os efeitos negativos de um segundo ingrediente ativo, ou promover/melhorar a ação de um segundo ingrediente ativo. Exemplos são segundos ingredientes ativos que causam efeito colateral como, por exemplo, prisão de ventre, náusea, gases/inchaço, azia, dor ou cólicas. Um primeiro ingrediente ativo é fornecido antes do segundo ingrediente ativo. O primeiro ingrediente ativo mitiga o efeito colateral acima do segundo ingrediente ativo, por exemplo, proporciona uma medicação laxante, medicação para o tratamento de náusea, medicação

antigases e anti-inchaço, medicação antiácida, medicação para o alívio da dor e relaxamento muscular.

[00050] Ainda outro exemplo preferido é provido por um primeiro ingrediente ativo, que é combinado com um segundo ingrediente ativo que controla e interrompe a ação do primeiro ingrediente após o tempo necessário para a ação do primeiro ingrediente. Como um exemplo, uma combinação de fármaco anticâncer como metotrexato com liberação imediata, e um ingrediente "parador", como L-leucovorina, com uma liberação controlada no tempo, pode ser vantajosamente distribuída com um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção. Em todos estes exemplos, o segundo ingrediente ativo é preferivelmente formulado em um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção.

[00051] Um tipo ainda mais preferido de ingredientes ativos que são preferivelmente formulados em um sistema de distribuição de fármacos de acordo com a invenção é provido por um ingrediente ativo que age sinergicamente com outro ingrediente ativo na mesma área de doença, mas que deve ser liberado a um tempo diferente comparado ao outro ingrediente ativo, e/ou que tem de ser administrado em diferentes áreas na via oral e/ou trato gastro-intestinal.

[00052] Um exemplo o mais preferido é uma terapia de combinação preferivelmente para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção de desejo, ou disfunção erétil. Preferivelmente, o referido tratamento de combinação é o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo. Preferivelmente uma combinação de testosterona ou um análogo funcional do mesmo e um primeiro ingrediente ativo é usado, assim a testosterona ou um análogo funcional do mesmo é provido de modo que o nível plasmático de pico de testosterona ocorre a cerca de 2-6 horas, mais preferido 3-4 horas, anterior ao nível plasmático de pico do primeiro ingrediente ativo. O primeiro ingrediente ativo é preferivelmente provido em

um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediatamente, controlada no tempo de acordo com a invenção.

[00053] Um primeiro ingrediente ativo preferido, preferivelmente para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento do distúrbio do desejo sexual hipoativo é selecionado dentre o grupo consistindo de um inibidor de PDE5, um inibidor de endopeptidase neutra (NEP) e um agonista do receptor de 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1Ara). Um inibidor de PDE5 é preferivelmente escolhido dentre vardenafil, sildenafil e tadalafil ou qualquer um dos outros inibidores de PDE5 conhecido. Outros exemplos não limitativos de inibidores de PDE5 são: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (zaprinast), AWD 12-210, UK- 343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR- 229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790 (avanafil), DA-8159 (udenafil), NCX-911 ou KS- 505a. Outros exemplos podem ser encontrados em WO 96/26940. Um exemplo típico para administração oral de vardenafil é provido por vardenafil HCl que é quimicamente designado como piperazina, 1-[[3-(1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-]/[1,2,4] triazin-2-il)-4-etoxifenil] sulfonil]-4-etil-, monoclórato. Outro exemplo é dado em citrato de sildenafil que é quimicamente designado como citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1Hpirazolo[4,3-cr] pirimidin-5-il)-4-etoxifenil] sulfonil]-4-metilpiperazina.

[00054] Um inibidor de PDE5 preferido de acordo com a invenção é sildenafil que é preferivelmente administrado como citrato de sildenafil (citrato de 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1Hpirazolo[4,3-cr] pirimidin-5-il)-4-etoxifenil] sulfonil]-4-metilpiperazina).

[00055] Outro primeiro ingrediente ativo preferido para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo é um inibidor de endopeptidase neutra (NEP).

[00056] Um inibidor de NEP preferido é selecionado dentre candoxatril; candoxatrilat; dexecadotril benzil éster de ((+)-N-[2(R)-(acetiltiometil)-3-fenilpropionil] glicina); CGS-24128 (ácido 3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino) propionamido] propiônico); CGS-24592 (ácido (S)-3-[3-(bifenil-4-il)-2-(fosfonometilamino) propionamido] propiônico); CGS-25155 (benzil éster de N-[9(R)-(acetiltiometil)-10-oxo-1-azaciclododecan-2(S)-ilcarbonil]-4(R)-- hidróxi-L-prolina); derivados de ácido 3-(1-carbamoilciclohexil) propiônico descrito em WO 2006/027680; JMV-390-1 (2(R)-benzil-3-(N-hidroxicarbamoil) propionil-L-isoleucil-L-leucina); ecadotril; fosforamidon; retrotiorfan; RU-42827 (2-(mercaptometil)-N-(4-piridinil) benzenopropionamida); RU-44004 (N-(4-morfolinil)-3-fenil-2-(sulfanilmetil) propionamida); SCH-32615 ((S)-N--[N-(1-carbóxi-2-feniletil)-L-fenilalanil]-(3-alanina) e seu prófarmaco SCH-34826 ((S)-N--[N-[1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) metóxi] carbonil]-2-feniletil]-L-fenilalanil]-(3-alanina); sialorfin; SCH-42495 (etil éster de N-[2(S)-(acetilsulfanilmetil)-3-(2-metilfenil) propionil] -L-metionina); espinofin; SQ-28132 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil] leucina); SQ-28603 (N-[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil]-(3-alanina); SQ-29072 (ácido 7-[[2-(mercaptometil)-1-oxo-3-fenilpropil] amino] heptanóico); tiorfano e seu prófarmaco racecadotril; UK-69578 (ácido cis-4-[[[1-[2-carbóxi-3-(2-metoxietóxi) propil] ciclopentil] carbonil] amino]ciclohexanocarboxílico); UK-447.841 (ácido 2-{1-[3-(4-clorofenil) propilcarbamoil]-ciclopentilmetil}-4-metoxibutírico); UK-505.749 (ácido (R)-2-metil-3-{1-[3-(2-metilbenzotiazol-6-il) propilcarbamoil] ciclopentil} propiônico); ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico e etil éster de ácido 5-bifenil-4-il-4-(3-carboxipropionilamino)-2-metilpentanóico (WO 2007/056546); daglutril [ácido (3S,2'R)-3-{1-[2'-(etoxicarbonil)-4'-fenilbutil]-ciclopentan-1-carbonil-amino}-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético] descrito em WO 2007/106708; e combinações dos mesmos.

[00057] Um inibidor de NEP preferido de acordo com a invenção é seletivo para NEP (EC 3.4. 24.11) sobre endopeptidase secretada solúvel (SEP). NEP degrada um hormônio chamado peptídeo intestinal vasoativo (VIP) que promove o fluxo sanguíneo da vagina. Neuropeptídeos como peptídeo intestinal vasoativo (VIP) são os principais neurotransmissores no controle do fluxo sanguíneo genital. VIP e outros neuropeptídeos são degradados/metabolizados por NEP. Assim, os inibidores de NEP irão potencializar o efeito vasorrelaxante endógeno de VIP liberado durante excitação. Isto irá levar a um melhorado fluxo sanguíneo genital e assim voracidade genital. Os inibidores seletivos de NEP acentuam os aumentos estimulados pelo nervo pélvico e induzidos por VIP no fluxo sanguíneo vaginal e clitoriano. Além disso, os inibidores de NEP seletivos aumentam os relaxamentos mediados por VIP e nervos da parede da vagina isolados. Assim, os efeitos de um inibidor de NEP são similares aos efeitos de um inibidor de PDE5, ou seja, fluxo sanguíneo vaginal e clitoriano aumentado. Os inibidores de NEP preferidos são UK-447.841 e UK-505.749.

[00058] Outro primeiro ingrediente ativo preferido preferivelmente para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo é um agonista do receptor de 1A 5-hidroxitriptamina (5-HT_{1A}). Preferivelmente, um 5-HT_{1A} é seletivo para o receptor de 5-HT_{1A} sob outros receptores de 5-HT e o α -adreno receptor e receptor de dopamina. Exemplos não limitativos de um 5-HT_{1A} são 8-OH-DPAT, alnespirona, AP-521, buspar, buspirona, dipropil-5-CT, DU-125530, E6265, ebalzotan, eptapirona, flesinoxan, flibanserina, gepirona, ipsapirona, lesopitron, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, repinotan, SR57746A, sunepitron, SUN-N4057, tandosporina, U-92016A, urapidil, VML- 670, zalosporina e zaprasidona. Um agonista do receptor de 5HT_{1A} preferido é buspirona.

[00059] Ainda prefere-se que um primeiro ingrediente ativo em um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção, seja uma combinação de dois ou mais ingredientes ativos como, mas não limitado para, dois ou mais inibidores de PDE5, dois ou mais inibidores de NEP, dois ou mais agonistas do receptor de 5-HT1A, ou uma combinação de pelo menos um inibidor de PDE5 e pelo menos um inibidor de NEP, uma combinação de pelo menos um inibidor de PDE5 e pelo menos um agonista do receptor de 5-HT1A, uma combinação de pelo menos um inibidor de NEP e pelo menos um agonista do receptor de 5-HT1A, e uma combinação de pelo menos um inibidor de PDE5, pelo menos um inibidor de NEP e pelo menos um agonista do receptor de 5-HT1A.

[00060] A invenção ainda provê um dispositivo de distribuição de dois fármacos, compreendendo o sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção, em que o primeiro revestimento do sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, é circundado por um segundo revestimento compreendendo um segundo ingrediente ativo.

[00061] O segundo revestimento provê liberação do segundo ingrediente ativo em um modo de liberação imediata ou uma liberação controlada. O segundo revestimento pode ser prensado pulverizado sobre a superfície externa do primeiro revestimento. Métodos para prensagem ou pulverização são conhecidos na arte. Um segundo revestimento que circunda o primeiro revestimento vantajosamente protege a integridade do primeiro revestimento, por exemplo, durante a embalagem ou armazenamento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos. Isto irá preferivelmente diminuir ou minimizar os danos para o primeiro revestimento ocorrendo durante a embalagem ou armazenamento isto pode afetar o tempo de retardo da liberação do primeiro ingrediente ativo a partir do núcleo do dispositivo de distribuição de dois fármacos.

[00062] O segundo revestimento é preferivelmente pulverizado sobre a superfície externa do primeiro revestimento. Quando um revestimento de pulverização é usado, ele é geralmente formulado para conter um fármaco e ingrediente formador de película de modo que o fármaco é disperso na película que se sobrepõe ao primeiro revestimento do núcleo. Tais ingredientes formadores de película são conhecidos na arte e podem ser, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, povidona, hidroxietilcelulose, outras celulosas modificadas conhecidas na arte, poliacrilatos, polimetacrilatos, e metacrilatos de etila /polimetila. Um ingrediente formador de película de acordo com a invenção preferivelmente compreende hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose de peso molecular baixo mais preferido com um peso molecular médio numérico abaixo de 20.000; mais preferido abaixo de 10.000.

[00063] O revestimento de pulverização pode ser formulado para dar uma liberação sustentada curta por formar um revestimento que lentamente dissolve ou para dar uma liberação imediata por formar um revestimento que dissolve rapidamente. A quantidade de um ingrediente formador de película é preferivelmente entre 0,05 e 40 % (p/p), com base no peso total do segundo revestimento, mais preferido entre 1 e 30 % (p/p) como, por exemplo, cerca de 20% (p/p).

[00064] O segundo revestimento preferivelmente compreende um peso de entre 0,5 e 5% (p/p) com base no peso total do dispositivo de distribuição de fármaco. Preferivelmente o referido revestimento compreende um peso de entre 1% e 3% e preferivelmente entre 1.5 e 2.5 % (p/p) com base no peso total do dispositivo de distribuição de fármaco. Em uma forma de realização preferida o segundo revestimento de um sistema de distribuição de fármacos compreende um peso de entre cerca de 1-20 mg por unidade. Preferivelmente o referido segundo revestimento compreende um peso de cerca de 3-15 mg por unidade. Em uma forma de realização particularmente preferida o referido

segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de fármaco da invenção compreende um peso de cerca de 4-10 mg por unidade.

[00065] O segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção preferivelmente compreende um segundo ingrediente ativo. A quantidade de um segundo revestimento que é pulverizado sobre a superfície externa do primeiro revestimento assim determina a quantidade do segundo ingrediente ativo no dispositivo de distribuição de dois fármacos. A quantidade de um segundo revestimento, assim, precisa ser controlada. A variação na quantidade de um segundo revestimento entre comprimidos é preferivelmente não mais do que 10 % (entre 90 % e 110 %), com base no peso total do segundo revestimento. Mais preferido, a variação na quantidade de um segundo revestimento não é mais do que 5 % (entre 95 % e 105 %), com base no peso total do segundo revestimento. Fatores (condições do processo) que podem influenciar a uniformidade intra- ou inter-comprimido do segundo revestimento incluem, por exemplo, velocidade do recipiente formador, taxa de pulverização, padrão de pulverização, tipo de bico, viscosidade, temperatura de secagem, taxa de fluxo de ar e tempo de revestimento, como é conhecido no versado na técnica. A quantidade de um segundo ingrediente ativo é preferivelmente entre 0,05 e 20 % (p/p), com base no peso total do segundo revestimento, mais preferido entre 0,5 e 10 % (p/p).

[00066] Exemplos de excipientes conhecidos que podem ser adicionados para um segundo revestimento pulverizado ou prensado para liberação controlada são um ou mais polímeros ou copolímeros selecionados dentre polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico como ácido acrílico e copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, metacrilatos de etoxietila, metacrilato de cianoetila, poli (ácido acrílico), poli (ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli (metacrilato de metila), polimetacrilato, copolímero de poli (metacrilato de metila), poliacrilamida, copolímero de

metacrilato de aminoalquila, poli (anidrido de ácido metacrílico), copolímeros de metacrilato de glicidila e etilcelulose. A quantidade de excipientes conhecidos é preferivelmente abaixo de 10 % (p/p), com base no peso total do segundo revestimento, mais preferido abaixo de 5 % (p/p), mais preferido abaixo de 1 % (p/p).

[00067] O segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção preferivelmente proporciona uma distribuição imediata do segundo ingrediente ativo na boca. O termo "boca" compreende o interespaço entre os lábios e os dentes, o interespaço entre a bochecha e os dentes, a cavidade oral que é delimitada pelo palato e língua e a área sublingual. O segundo ingrediente ativo é preferivelmente liberado no espaço sublingual na boca.

[00068] O termo "liberação imediata do segundo ingrediente ativo" refere-se a dissolução rápida do segundo revestimento na boca de modo que o segundo ingrediente ativo é completamente ou substancialmente completamente liberado dentro de um curto espaço de tempo dentro da boca. O termo "liberação imediata do segundo ingrediente" indica que pelo menos 50% do segundo ingrediente ativo é liberado dentro de 5 minutos, mais preferido dentro de 4 minutos, mais preferido dentro de 3 minutos, mais preferido dentro de 2 minutos, o mais preferido dentro de 1 minuto após administração oral do dispositivo de distribuição de dois fármacos. É mais preferido que pelo menos 70% do segundo ingrediente ativo é liberado dentro de 5 minutos, mais preferido dentro de 4 minutos, mais preferido dentro de 3 minutos, mais preferido dentro de 2 minutos, o mais preferido dentro de 1 minuto após administração oral do dispositivo de distribuição de dois fármacos.

[00069] Uma vantagem de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é que os efeitos dos alimentos são minimizados. O termo "efeitos dos alimentos" refere-se à diferença na taxa e

extensão de absorção de um fármaco que é administrado logo após uma refeição (condições de alimentação), como comparado com a administração sob condições de jejum. A liberação do primeiro ingrediente ativo não é dependente do pH e assim provavelmente não é influenciado por efeitos dos alimentos. Além disso, a formulação do segundo ingrediente ativo como uma formulação de liberação imediata também minimiza os efeitos dos alimentos para a liberação do segundo ingrediente ativo.

[00070] Outra vantagem de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é que ele fornece duas vias de dosagem independentes em um comprimido.

[00071] Outra vantagem de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é que provê primeira passagem de absorção livre para a circulação sistêmica de um ingrediente ativo (definido aqui como o segundo ingrediente ativo) em combinação com absorção gastrointestinal de outro ingrediente ativo (definido aqui como o primeiro ingrediente ativo) em um comprimido.

[00072] Outra vantagem de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é que ele proporciona uma absorção sublingual para a circulação sistêmica de um ingrediente ativo (definido aqui como o segundo ingrediente ativo) em combinação com absorção gastrointestinal de outro ingrediente ativo (definido aqui como o primeiro ingrediente ativo) em um comprimido.

[00073] O segundo ingrediente ativo pode ser igual ou diferente ao primeiro ingrediente ativo. Em uma forma de realização, um segundo ingrediente ativo, por exemplo, um esteroide como testosterona, é provido sublingualmente por um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção na ausência de um primeiro ingrediente ativo. Nesta forma de realização, o núcleo do dispositivo de distribuição de dois fármacos não compreende um ingrediente ativo.

[00074] O segundo ingrediente ativo preferivelmente é diferente do primeiro ingrediente ativo. Quando um segundo ingrediente ativo é diferente do primeiro ingrediente ativo, outra vantagem de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é que a liberação sincronizada no tempo do primeiro e do segundo ingredientes ativos evita interações que podem ocorrer entre o primeiro e o segundo ingrediente ativo.

[00075] Um exemplo de um segundo ingrediente ativo é metotrexato que é provido em uma formulação de liberação imediata, e L-leucovorina que é provido como um ingrediente "parador" em uma formulação de liberação imediata, controlada no tempo.

[00076] Os segundos ingredientes ativos pouco solúveis podem ser efetivamente absorvidos na boca na presença de um veículo. Um veículo apropriado para os ingredientes ativos pouco solúveis como, por exemplo, esteroides como testosterona, progesterona, e estradiol, NSAIDS, glicosídeos cardíacos, antidiabéticos ou benzodiazepinas compreende uma ciclodextrina, um derivado do mesmo ou uma mistura de derivados de monômeros de ciclodextrina ou um polímero do mesmo. Um derivado de uma ciclodextrina é uma modificação química de uma ciclodextrina em um sítio de hidroxila. Um polímero de ciclodextrina é um derivado químico onde vários monômeros de ciclodextrina ou derivados são covalentemente copulados. A administração oral de fármacos complexados com ciclodextrinas ou derivados das mesmas leva a uma absorção eficaz e entrada dos hormônios na circulação sistêmica, seguido por eliminação gradual, assim evitando uma rápida perda de primeira passagem. As ciclodextrinas apropriadas são, por exemplo, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, poli-beta-ciclodextrina e gama-ciclodextrina, metil-ciclodextrina e acetnil hidroxipropil ciclodextrina.

[00077] Outro exemplo de um segundo ingrediente ativo em um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é provido por estradiol ou um análogo ou derivado do mesmo, por exemplo,

para o tratamento de osteoporose. O referido estradiol ou análogos dos mesmos podem ser providos com um ou mais de um fármaco adicional que é usado no tratamento de osteoporose como um primeiro ingrediente ativo. Um exemplo de referido fármaco adicional é um regulador de cálcio como alendronato, clodronato, etidronato, pamidronato, risedronato, tiludronato e/ou ibandronato; um sal de cálcio como, por exemplo, fosfato de cálcio e/ou carbonato de cálcio; e/ou um derivado de vitamina D como, por exemplo, colecalciferol, calcitriol e/ou alfacalcidol. O referido estradiol ou análogo ou derivado do mesmo pode ser substituído como um segundo ingrediente ativo por um modulador de receptor de estrogênio seletivo (SERM), por exemplo, raloxifeno, ou por hormônio da paratireóide, por exemplo, hormônio da paratireóide recombinante como teriparatídeo. SERM e hormônio da paratireóide também podem ser providos com um ou mais de um fármaco adicional que é usado no tratamento de osteoporose como um primeiro ingrediente ativo, como é indicado aqui acima.

[00078] Outro exemplo de um segundo ingrediente ativo em um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção é provido por nitroglicerina, por exemplo, para o tratamento de angina pectoris. Oral, por exemplo, sublingual, a dosagem de nitroglicerina é preferivelmente combinada com um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, compreendendo um ou mais de um fármaco de angina adicional como um primeiro ingrediente ativo. O referido fármaco de angina adicional é preferivelmente um bloqueador beta como, por exemplo, atenolol, pindolol, propranolol, oxprenolol, metoprolol e/ou bisoprolol; um antagonista de cálcio como, por exemplo, amlodipina, diltiazem, nifedipina, bepridil, barnidipina, nicardipina e verapamil; e/ou um ingrediente seletivo para reduzir o batimento cardíaco, como, por exemplo, ivabradina.

[00079] Em um exemplo o mais preferido, o segundo ingrediente ativo

é testosterona ou um análogo funcional do mesmo. Este ingrediente ativo é preferivelmente usado em uma terapia para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo. Preferivelmente a referida terapia é uma terapia de combinação junto com um primeiro ingrediente ativo, assim a testosterona ou um análogo funcional é provido em uma formulação de liberação imediata no segundo revestimento, e um primeiro ingrediente ativo é provido no núcleo de um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, de acordo com a invenção.

[00080] O termo "testosterona ou análogo funcional da mesma" refere-se a testosterona ou um precursor ou metabólito de testosterona que provê a mesma ou uma função similar como testosterona. Os precursores preferidos de testosterona são selecionados dentre pregnenolona, 17 α -hidroxipregnenolona, progesterona, 17 α -hidroxiprogesteronaa, dehidroepiandrosterona, androstenodiona, e androstenodiol. Os metabólitos preferidos de testosterona são selecionados dentre hidroxandrostenodiona, hidroxitestosterona, incluindo 2 β -, 6 β -, 7 α -, 12 α -, e 16 α -hidroxitestosterona, e dihidrotestosterona, incluindo 5 α - e 5 β -dihidrotestosterona. Um análogo preferido de testosterona é capaz de se ligar a um receptor de andrógeno. É o mais preferido que a referida testosterona ou um análogo funcional do mesmo é testosterona.

[00081] A referida "testosterona ou análogo funcional da mesma" no segundo revestimento é preferivelmente combinada com um inibidor de PDE5, um inibidor de NEP, e/ou um agonista do receptor de 5-HT1A. Um dispositivo de distribuição de dois fármacos, compreendendo um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, compreendendo um inibidor de PDE5, um inibidor de NEP, e/ou um agonista do receptor de 5-HT1A de acordo com a invenção, em que o primeiro revestimento do sistema de distribuição de fármacos é circundado por um

segundo revestimento compreendendo testosterona ou análogo funcional da mesma preferivelmente provê a provisão do sistema de distribuição de fármacos compreendendo um inibidor de PDE5, um inibidor de NEP, e/ou um agonista do receptor de 5-HT1A entre 1,5-5 horas, mais preferido 2-3 horas, mais preferido cerca de 2,5 horas, após a provisão de testosterona ou análogo funcional da mesma.

[00082] Um segundo revestimento compreendendo um esteroide como testosterona ou análogo funcional da mesma preferivelmente compreende um veículo selecionado dentre hidroxipropil-beta-ciclodextrina, poli-beta-ciclodextrina, gama-ciclodextrina e polivinilpirrolidona. Uma polivinilpirrolidona preferida é polivinilpirrolidona de peso molecular baixo com um peso molecular de 80000 máximo. Uma polivinilpirrolidona apropriada é preferivelmente selecionada dentre K10, K15, K25, K30, e K50. Um veículo o mais preferido é hidroxipropil-beta-ciclodextrina. A presença de um esteroide pouco solúvel como testosterona e um veículo como uma ciclodextrina provê distribuição rápida e eficiente da testosterona para a membrana mucosa, a partir do qual o esteroide que é rapidamente absorvido na circulação. A quantidade do referido veículo é preferivelmente entre 0,5 e 70 % (p/p), com base no peso total do segundo revestimento, mais preferido entre 2 e 60 % (p/p), mais preferido entre 5 e 50 % (p/p).

[00083] O segundo revestimento preferivelmente compreende um composto aromatizante, além disso, para o segundo ingrediente ativo e um ou mais excipientes, como, por exemplo, um agente colorante. O referido composto aromatizante pode ser qualquer composto natural, artificial ou sintético ou mistura de compostos que é farmacêuticamente aceitável. Uma lista ilustrativa de aromatizantes para aplicações farmacêuticas incluem álcoois cíclicos, óleos voláteis, óleos aromatizantes sintéticos, aromáticos aromatizantes, óleos, líquidos, oleoresinas e extratos derivados de plantas, folhas, flores, frutas, hastes, raízes, e combinações dos mesmos. Exemplos

não limitativos de álcoois cíclicos incluem mentol, isomentol, neomentol e neoisomentol. Exemplos não limitativos de óleos aromatizantes incluem óleo de hortelã, óleo de canela, óleo de gaultéria (salicilato de metila), óleo de hortelã-pimenta, óleo de cravo, óleo de louro, óleo de anis, óleo de eucalipto, óleo de tomilho, óleo de folhas de cedro, óleo de noz-moscada, pimenta-da-jamaica, óleo de sálvia, flor da noz-moscada, óleo de amêndoas amargas, óleo de cássia, e combinações dos mesmos. Os aromatizantes apropriados também incluem, por exemplo, aromas de frutas artificiais, natural e sintético como óleos cítricos (por exemplo, limão, laranja, lima, e toranja), essências de frutos (por exemplo, limão, laranja, lima, toranja, maçã, pêra, pêssego, uva, morango, framboesa, cereja, ameixa, abacaxi, damasco ou outros sabores de fruta). Outros sabores artificiais, naturais e sintéticos utilizáveis incluem açúcares, polióis como álcoois de açúcar, adoçantes artificiais como pós de aspartame, estévia, sucralose, neotame, potássio acesulfame, e sacarina, chocolate, café, baunilha, mel, e combinações dos mesmos. Outros sabores utilizáveis incluem aldeídos e ésteres, como benzaldeído (cereja, amêndoa), citral (limão, lima), neral (limão, lima), decanal (laranja, limão), aldeído C-8 (frutas cítricas), aldeído C-9 (frutas cítricas), aldeído C-12 (frutas cítricas), tolil aldeído (cereja, amêndoa), 2,6- dimetiloctanal (frutos verdes), 2-dodenal (mandarina cítricos), e combinações dos mesmos. Um composto aromatizante preferido é um álcool cíclico como, por exemplo, mentol, isomentol, neomentol e neoisomentol, preferivelmente combinado com um adoçante artificial como aspartame. A quantidade de um composto aromatizante é preferivelmente entre 0,1 e 60 % (p/p), com base no peso total do segundo revestimento, mais preferido entre 1 e 40 % (p/p).

[00084] A presença de um composto aromatizante no segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção pode mascarar um gosto amargo ou censurável do fármaco ou excipiente.

[00085] Prefere-se que o composto aromatizante no segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a invenção rapidamente desapareça na cavidade oral. A sensação de um sabor particular na cavidade oral indica o utilizador que o segundo revestimento não foi completamente dissolvido e que o sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, que está englobado dentro do segundo revestimento deve ser mantido na boca. Durante o uso, o segundo ingrediente ativo é co-distribuído com o composto aromatizante a partir do segundo revestimento. Um indivíduo pode facilmente reconhecer que o dispositivo está distribuindo o segundo ingrediente ativo devido à presença do sabor (gosto). Eventualmente, a dose completa do segundo ingrediente ativo é distribuída. Neste ponto, o dispositivo também para a distribuição do sabor. O desaparecimento do sabor (gosto) indica que o sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, pode ser engolido.

[00086] O versado na técnica irá entender que um composto aromatizante pode estar presente no primeiro revestimento, ao invés do segundo revestimento. Nesse caso, o aparecimento do sabor (gosto) indica que o sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, pode ser engolido. O versado na técnica ainda irá entender que um primeiro composto aromatizante pode estar presente no segundo revestimento, enquanto um segundo composto aromatizante está presente no primeiro revestimento. Após desaparecimento do primeiro aromatizante (gosto), e saboreando o segundo aromatizante (gosto), o indivíduo sabe que o dispositivo distribuiu a dose completa do segundo ingrediente ativo.

[00087] Ainda prefere-se que a rugosidade de uma superfície exterior do segundo revestimento seja diferente da rugosidade de uma superfície exterior do primeiro revestimento em um dispositivo de acordo com a invenção. Um indivíduo pode ser instruído a engolir o sistema de distribuição

de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo, quando uma diferença na rugosidade se torna evidente. Isto provê um tempo de retenção suficiente de um dispositivo de acordo com a invenção na boca de modo que o segundo ingrediente ativo é suficientemente liberado e absorvido.

[00088] A invenção ainda provê o uso de um composto aromatizante em um dispositivo de distribuição de dois fármacos, para indicar que o dispositivo deve ser mantido na boca até o sabor (gosto) ter desaparecido.

[00089] A invenção ainda provê o uso de um composto aromatizante em um dispositivo de distribuição de dois fármacos, para indicar que o dispositivo deve ser mantido na boca até o sabor (gosto) aparecer.

[00090] A invenção ainda provê um método para preparar um dispositivo de distribuição de dois fármacos compreendendo um primeiro e um segundo revestimento, assim um composto aromatizante está presente no segundo revestimento para indicar que o dispositivo deve ser mantido na boca até o sabor (gosto) ter desaparecido.

[00091] A invenção ainda provê um método para preparar um dispositivo de distribuição de dois fármacos compreendendo um primeiro e um segundo revestimento assim um composto aromatizante está presente no primeiro revestimento para indicar que o dispositivo deve ser mantido na boca até o sabor (gosto) aparecer.

[00092] A invenção ainda provê o uso de uma diferença na rugosidade entre uma superfície externa de um primeiro revestimento e uma superfície externa de um segundo revestimento em um dispositivo de distribuição de dois fármacos para indicar que o dispositivo deve ser mantido na boca.

[00093] A invenção ainda provê o uso de uma diferença na rugosidade entre uma superfície externa de um primeiro revestimento e uma superfície externa de um segundo revestimento em um dispositivo de distribuição de dois fármacos para indicar que o dispositivo deve para ser engolido.

[00094] A invenção ainda provê um método para preparar um

dispositivo de distribuição de dois fármacos compreendendo um primeiro e um segundo revestimento, em que uma rugosidade de uma superfície externa do primeiro revestimento difere de uma rugosidade de uma superfície externa do segundo revestimento.

[00095] Na presente invenção verificou-se que o ingrediente ativo presente no segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de fármaco como descrito aqui acima, é muito bem absorvido pela mucosa da boca. A absorção absoluta como medido por biodisponibilidade e a taxa de absorção foram significativamente melhor quando comparado a um líquido com a mesma quantidade de ingrediente ativo. Ambas as variáveis onde medidas por medir a concentração do ingrediente ativo no sangue do recipiente em diferentes pontos de tempo após administração. Figura 11 mostra os resultados de uma comparação de 0,5 mg de testosterona na forma líquida (F1) e com 0,5 mg de testosterona em um comprimido da invenção (F2). A figura exhibe a concentração total de testosterona (A) e testosterona (B) livre. A composição do comprimido é dada na tabela 7. A composição de testosterona na forma líquida é dada no exemplo 6. Ambas as formulações foram mantidas durante um período de tempo de 90 segundos sob a língua de voluntários saudáveis. O perfil de absorção descrito não foi esperado. Na fase líquida o ingrediente ativo já está dissolvido enquanto no comprimido o ingrediente ativo está presente como um sólido que requer a dissolução antes de ficar disponível para absorção. Este aspecto é independente da presença de um primeiro revestimento no núcleo. O primeiro revestimento pode estar presente ou ausente.

[00096] A invenção assim ainda provê um comprimido para administração sublingual de um ingrediente ativo o referido comprimido compreendendo um núcleo, e um revestimento (revestimento externo) na superfície exterior do referido núcleo e opcionalmente um revestimento que separa o referido revestimento externo a partir do referido núcleo

(revestimento de separação). Em uma forma de realização preferida o referido revestimento externo compreende testosterona ou um análogo funcional do mesmo. Em uma forma de realização preferida o referido núcleo é um núcleo como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlada no tempo. Preferivelmente referido revestimento de separação opcional é um primeiro revestimento como identificado aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco e preferivelmente o referido revestimento externo é um segundo revestimento como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de dois fármacos. Em uma forma de realização particularmente preferida o referido revestimento externo compreende uma mistura de um ingrediente ativo na forma amorfa em uma quantidade de entre cerca de 0,1 – 10 mg; um polímero de revestimento em uma quantidade de entre cerca de 0,25 – 25 mg; e água em uma quantidade de entre cerca de 0,0 – 10% p/p do revestimento externo. O referido ingrediente ativo na forma amorfa é preferivelmente um segundo ingrediente ativo como indicado aqui acima para um dispositivo de distribuição de dois fármacos. Em uma forma de realização preferida o referido ingrediente ativo na forma amorfa é testosterona ou um análogo funcional do mesmo. O referido análogo funcional de testosterona é preferivelmente um análogo de testosterona funcional como definido aqui acima. Em uma forma de realização particularmente preferida o referido ingrediente ativo é testosterona. Nesta forma de realização a referida mistura preferivelmente ainda compreende uma ciclodextrina ou uma polivinilpirrolidona ou uma combinação do mesmo, em uma quantidade de entre 0,25 – 25 mg. Em uma forma de realização preferida a referida mistura compreende o referido ingrediente ativo em uma quantidade de entre cerca de 0,2 – 5,0 mg; o referido polímero de revestimento em uma quantidade de entre cerca de 0,5 – 12,5 mg; e água em uma quantidade de entre cerca de 0,0 – 5% p/p do revestimento externo. Nesta forma de realização a referida

mistura preferivelmente ainda compreende uma ciclodextrina ou uma polivinipirrolidona ou uma combinação do mesmo em uma quantidade de entre 0,25 – 25 mg. Enquanto a mistura pode compreender ciclodextrina ou uma polivinipirrolidona ou uma combinação do mesmo, prefere-se que a referida mistura compreende ciclodextrina. Os comprimidos com uma mistura contendo ciclodextrina polivinilpirrolidona e não são mais estáveis particularmente quando um ingrediente ativo é testosterona ou um análogo funcional do mesmo. Ambos as ciclodextrina e polivinilpirrolidona evita testosterona amorfo ou um análogo funcional do mesmo de cristalização no revestimento sólido quando exposto a incubação prolongada e/ou várias temperaturas como podem ocorrer durante o armazenamento dos comprimidos. Um polímero de revestimento para o referido revestimento externo é preferivelmente um ingrediente formador de película como indicado aqui acima para o referido segundo revestimento de um dispositivo de distribuição de dois fármacos. A referida mistura preferivelmente ainda compreende um adoçante e/ou um aromatizante como definido aqui acima. Em uma forma de realização preferida o referido revestimento externo consiste da referida mistura. Um comprimido desta forma de realização pode, como indicado aqui acima compreende um revestimento de separação que separa o referido revestimento externo a partir do referido núcleo. O referido revestimento de separação é, quando presente, preferivelmente um revestimento independente do pH ou um revestimento dependente do pH, preferivelmente um revestimento solúvel em ácido ou um revestimento entérico. Em outra forma de realização preferida o referido revestimento de separação é um primeiro revestimento como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco. O referido revestimento de separação preferivelmente compreende um polímero hidrofóbico e uma substância hidrofílica como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco. Nesta forma de realização preferida o referido núcleo e o referido

revestimento de separação opcional têm um volume de entre 50 – 1000 mm³. Preferivelmente o referido núcleo compreende uma celulose como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco, uma carga como um sal orgânico e/ou inorgânico como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco e um ingrediente ativo. Preferivelmente o referido ingrediente ativo é um primeiro ingrediente ativo como definido aqui acima para um dispositivo de distribuição de fármaco.

[00097] A invenção ainda provê um método para administrar um ingrediente ativo a um indivíduo, referido método compreendendo fornecer ao indivíduo em necessidade do mesmo um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido de acordo com a invenção, em que o referido indivíduo mantém o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido na boca por entre 10 segundos e 5 minutos e em que o referido indivíduo subsequentemente engole o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido. Em uma forma de realização preferida o referido indivíduo mantém o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido na boca por entre 30 segundos e 2,5 minutos antes de engolir o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido. Preferivelmente o referido indivíduo mantém o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido na boca durante 60 segundos a 90 segundos antes de engolir o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido. Em uma forma de realização preferida o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido é mantido sob a língua durante o tempo indicado. Em uma forma de realização particularmente preferida, o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido é colocado sob a língua, quando então o indivíduo suavemente retém ou movimenta, como um assobio, o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido durante cerca de 90 segundos. Prefere-se que o referido indivíduo não engole o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou

comprimido ou saliva durante o período de incubação na boca e preferivelmente sob a língua. O indivíduo preferivelmente não deve mastigar ou morder o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido. Após conclusão do tempo de incubação o dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido é preferivelmente engolido como um todo pelo indivíduo, opcionalmente junto com um fluído como água.

[00098] Um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreendendo testosterona ou um análogo funcional do mesmo no revestimento externo ou como um segundo ingrediente ativo pode ser favoravelmente usado para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo. A invenção assim ainda provê um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido da invenção, para administração sublingual de testosterona ou um análogo funcional do mesmo para o tratamento de homens ou mulheres: disfunção sexual, disfunção do desejo, ou disfunção erétil, e preferivelmente para o tratamento de distúrbio do desejo sexual hipoativo, em que o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreende um núcleo, e um revestimento (revestimento externo) na superfície exterior do referido núcleo e opcionalmente um revestimento que separa o referido revestimento externo a partir do referido núcleo (revestimento de separação), em que o referido revestimento externo compreende a referida testosterona ou um análogo funcional do mesmo.

[00099] Em outra forma de realização preferida, um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreendendo testosterona ou um análogo funcional do mesmo no revestimento externo ou como um segundo ingrediente ativo pode ser favoravelmente usado para o tratamento de hipogonadismo masculino. A invenção assim ainda provê um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido da invenção, para

administração sublingual de testosterona ou um análogo funcional do mesmo para o tratamento de hipogonadismo masculino, em que o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreende um núcleo, e um revestimento (revestimento externo) na superfície exterior do referido núcleo e opcionalmente um revestimento que separa o referido revestimento externo a partir do referido núcleo (revestimento de separação), em que o referido revestimento externo compreende a referida testosterona ou um análogo funcional do mesmo.

[000100] Em outra forma de realização preferida, um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreendendo estrogênio e/ou progesterona ou um análogo funcional do mesmo no revestimento externo ou como um segundo ingrediente ativo pode ser favoravelmente usado para o tratamento de fehipogonadismo masculino. A invenção assim ainda provê um dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido da invenção, para administração sublingual de estrogênio e/ou progesterona ou um análogo funcional do mesmo para o tratamento de fehipogonadismo masculino, em que o referido dispositivo de distribuição de dois fármacos ou comprimido compreende um núcleo, e um revestimento (revestimento externo) na superfície exterior do referido núcleo e opcionalmente um revestimento que separa o referido revestimento externo a partir do referido núcleo (revestimento de separação), em que o referido revestimento externo compreende o referido estrogênio e/ou progesterona ou um análogo funcional do mesmo.

Um dispositivo de distribuição de dois fármacos preferido de acordo com a invenção compreende:

[000101] núcleo:

[000102] entre 100 mg e 150 mg, preferivelmente entre 109 mg e 126,5 mg, de Pharmacel pH102;

[000103] entre 100 mg e 150 mg, preferivelmente entre 109 mg e 126,5 mg, de fosfato dicálcico 0 aq;

[000104] entre 25 mg e 100 mg, preferivelmente entre 35 mg e 70 mg, de citrato de sildenafil;

[000105] entre 10 mg e 20 mg, preferivelmente cerca de 12 mg de croscarmellose;

[000106] entre 1 mg e 2 mg, preferivelmente cerca de 1,5 mg de estearato de magnésio;

O primeiro revestimento

[000107] entre 5 mg e 20 mg, preferivelmente cerca de 12,5 mg de Ethocel 20; entre 5 mg e 20 mg, preferivelmente cerca de 12,5 mg de Avicel pH

[000108] 105;

O segundo revestimento:

[000109] entre 1 mg e 2 mg, preferivelmente cerca de 1,34 mg de HPMC 5cps

[000110] entre 2 mg e 3,5 mg, preferivelmente cerca de 2,66 mg de hidróxipropil B-ciclodextrina;

[000111] entre 0,1 mg e 1 mg, preferivelmente entre 0,25 mg e 0,5 mg de testosterona.

[000112] O segundo revestimento da referida distribuição de dois fármacos preferida preferivelmente ainda compreende entre 1 mg e 2 mg, preferivelmente cerca de 1,34 mg de óleo de hortelã-pimenta e entre 0,5 mg e 1,5 mg, preferivelmente cerca de 1,0 mg de aspartame.

[000113] Outro dispositivo de distribuição de dois fármacos preferido de acordo com a invenção compreende:

[000114] núcleo:

[000115] entre 50 mg e 150 mg, preferivelmente entre 75 mg e 125 mg, preferivelmente cerca de 97,5 mg de Pharmacel pH 200;

[000116] entre 150 mg e 250 mg, preferivelmente entre 175 mg e 225 mg, preferivelmente cerca de 201,5 mg de fosfato dicálcico 0 aq;

[000117] entre 1 mg e 20 mg, preferivelmente entre 5 mg e 15 mg,

preferivelmente cerca de 10 mg de cloridrato de buspirona;

[000118] entre 10 mg e 20 mg, preferivelmente cerca de 13 mg de croscarmellose;

[000119] entre 1 mg e 10 mg, preferivelmente entre 2 mg e 5 mg, preferivelmente cerca de 4,4 mg de estearato de magnésio;

[000120] O primeiro revestimento

[000121] entre 5 mg e 20 mg, preferivelmente cerca de 14,7 mg de Ethocel 20; entre 10 mg e 50 mg, preferivelmente entre 20 mg e 40 mg,

[000122] preferivelmente cerca de 29,3 mg de Avicel pH 105;

[000123] O segundo revestimento:

[000124] entre 1 mg e 2 mg, preferivelmente cerca de 1,34 mg de HPMC 5cps

[000125] entre 2 mg e 3,5 mg, preferivelmente cerca de 2,66 mg de hidróxipropil B-ciclodextrina;

[000126] entre 0,1 mg e 1 mg, preferivelmente entre 0,25 mg e 0,5 mg de testosterona.

[000127] O segundo revestimento da referida distribuição de dois fármacos preferida preferivelmente ainda compreende entre 1 mg e 2 mg, preferivelmente cerca de 1,34 mg de óleo de hortelã-pimenta e entre 0,5 mg e 1,5 mg, preferivelmente cerca de 1,0 mg de aspartame.

Legenda das figuras

[000128] **Figura 1.** Padrão de liberação *in vitro* de revestimento Ethocel. A figura representa o perfil de liberação de um comprimido revestido com uma mistura de Ethocel 45 e lactose - malha 200 (**11a**). A ruptura em um tempo de retardo de $1,90h \pm 12min$ é equivalente à de outros revestimentos que são descritos na tabela 1-3. Dentro de 6 minutos, mais do que 80 % do fármaco são liberados.

[000129] **Figura 2.** Microscopia de varredura eletrônica (SEM) micrografias mostrando características de superfície de revestimento. Os

pontos pretos são os poros na superfície.

[000130] Comprimido revestido com Ethocel/Avicel PH105 (1:1). Múltiplos poros estão presentes antes e (B) após a ruptura.

[000131] Ethocel/lactose 450m (1:1) revestimento dificilmente contém quaisquer poros.

[000132] Múltiplos poros foram formados quando um revestimento foi rompido.

[000133] **Figura 3.** Micrografias SEM, mostrando uma seção transversal do primeiro revestimento antes da ruptura do revestimento. (A) Ethocel/Avicel PH105 (1:1). (B) Ethocel/Lactose 450m.

[000134] **Figura 4.** Tempo de ruptura do revestimento versus peso de revestimento médio de comprimidos de núcleo de sildenafil como obtido em um revestidor de película de tambor perfurado. Os dados são para os primeiros revestimentos com 60% de Avicel e 40% de Ethocel (faixa de peso do revestimento 25-32 mgrama) e para os primeiros revestimentos com 67% de Avicel e 33% de Ethocel (faixa de peso do revestimento 34-46 mgrama). Linhas pretas: valores max. Linha cinza escuro: valores médios. Linhas cinza claro: valores mínimos.

[000135] **Figura 5.** Teste de testosterona versus peso de testosterona compreendendo a segunda solução de revestimento. A segunda solução de revestimento foi pulverizada em um revestidor de película de tambor perfurado, indicando que o peso de pulverização é um ponto final apropriado para o processo de revestimento para obter uma uniformidade de teor próprio para testosterona.

[000136] **Figura 6.** Média geométrica dos níveis de testosterona total no soro após administração de 0,25, 0,50 e 0,75 mg de testosterona sublingual.

[000137] Faixa normal de testosterona total = 0,14 a 0,66 ng/mL (0,5 a 2,3 nmol/L) (Davison et al., 2005). Para converter testosterona total para nanomoles por litro, multiplicar por 3,467.

[000138] **Figura 7.** Média geométrica dos níveis de testosterona livre no soro após administração de 0,25, 0,50 e 0,75 mg de testosterona sublingual.

[000139] Faixa normal de testosterona livre = 0,00072 a 0,0036 ng/mL (2,5 a 12,5 pmol/L) (Davison et al., 2005). Para converter testosterona livre para picomoles por litro, multiplicar por 3467.

[000140] **Figura 8.** Fração livre de testosterona para 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg medido de t = 4 min para t = 30 min.

[000141] **Figura 9.** Fração livre de testosterona para 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg medido de t = 4 min para t = 30 min para os grupos de teor de SHBG baixo e elevado.

[000142] diferença significativa entre 0,25 mg versus 0,75 mg ($P < 0,05$)

[000143] † diferença significativa entre 0,25 mg versus 0,50 mg ($P < 0,05$)

[000144] **Figura 10.** Média geométrica dos níveis de DHT no soro após administração de 0,25, 0,50 e 0,75 mg testosterona sublingual. Faixa de referência de DHT $\leq 0,29$ ng/mL (Davison et al., 2005). Para converter DHT total em nanomoles por litro, multiplicar por 3,44.

[000145] **Figura 11.** Comparação de biodisponibilidade de testosterona como medido pela absorção no sangue de indivíduos saudáveis após a administração de testosterona na formulação líquida (F1) ou a mesma quantidade (0,5 mg) de testosterona na formulação sólida (F2).

[000146] **Figura 12.** Perfis médios de tempo-concentração no plasma de testosterona medidos em mulheres saudáveis na pré-menopausa.

[000147] **Figura 13.** Perfis médios de tempo-concentração no plasma de testosterona livre medidos em mulheres saudáveis na pré-menopausa.

[000148] **Figura 14.** Perfis médios de tempo-concentração no plasma de sildenafil medidos em mulheres saudáveis na pré-menopausa.

[000149] **Figura 15.** Padrão de liberação *in vitro* de núcleos de sildenafil individuais revestidos com 21,5 miligramas de Ethocel/Avicel

PH105 (1:1).

[000150] **Figura 16.** Padrão de liberação *in vitro* de sildenafil de revestido com 21,5 miligramas de Ethocel/Avicel PH105 (1:1).

EXEMPLOS

Materiais e métodos

Produtos químicos

[000151] Estearato de magnésio; teofilina; croscarmellose (AC-DI-SOL®); e etilcelulose (Ethocel 20, 45 (prêmio padrão)) foram obtidos de DOW (Benelux). Celulose microcristalina (Avicel PH101, PH102, e PH105) e carbóxi-metilcelulose de sódio (viscosidade baixa) foram obtidos de OPG Farma. Maydis Amyllum foi obtido de OPG Farma. Lactose de malha 200 e de malha 450 (Pharmatose) foi obtido de DMV-Fonterra.

Preparação dos núcleos

[000152] Comprimidos de núcleo contendo fármaco foram preparados por misturar 50 mg de teofilina, 12 mg de Ac-Di-Sol, 119 mg de celulose microcristalina (Avicel PH102) e 119 mg de fosfato de cálcio. Os excipientes de comprimidos de núcleo foram misturados durante 15 min em um misturador Turbula, seguido pela adição de estearato de magnésio (0,5% p/p). A mistura em pó foi ainda misturada durante 2 min. Os comprimidos de núcleo (diâmetro, 9 mm; biconvexo; dureza, 100 N; peso médio do comprimido, 300 mg) foram comprimidos a 10kN.

Preparação do revestimento

[000153] O revestimento da película foi realizado na metade do fundo de um frasco *florence* com uma velocidade de rotação de 45 rpm. O frasco foi aquecido por ar quente para assegurar a evaporação do solvente. Anterior ao processo de revestimento, os comprimidos de núcleo foram aquecidos durante 45 minutos para desidratação. A solução de etanol e Ethocel (3%), e o material particulado em suspensão foi continuamente agitada para assegurar uma suspensão homogênea. A suspensão foi pulverizada sobre os

comprimidos a uma velocidade de ~1 ml/min. O aumento de peso dos comprimidos foi determinado por pesar os comprimidos regularmente durante o processo de revestimento.

Testes de dissolução *in vitro*

[000154] A fim de estabelecer quanto do fármaco é liberado a partir de uma formulação ao longo do tempo, experiências de dissolução foram realizadas usando um aparelho de dissolução USP no. II (Prolabo, Rowa techniek BV) com uma velocidade de rotação de 100 rpm e 500 ml de meio a 37°C (n=5). O meio de dissolução que foi usado consistia de 0,1M de tampão fosfato a pH 6,8. A quantidade de teofilina dissolvida foi determinada por absorção de UV a um comprimento de onda de 269 nm. O tempo de retardo foi definido como o ponto de interseção no eixo de tempo quando 25% do fármaco nos comprimidos foi liberado. Figura 1 exemplifica o padrão de ruptura que foi encontrado para todos os revestimentos. Após um tempo de retardo, mais do que 80% do fármaco foi liberado dentro de 6 minutos.

Microscopia de varredura eletrônica

[000155] Micrografias de varredura eletrônica das seções da película de revestimento de pulsátil comprimidos de liberação foram tomados antes e depois do teste de dissolução em pH 6.8 de tampão fosfato usando um microscópio de varredura eletrônica (JEOL 6301F).

Exemplo 1 Revestimento de Ethocel e Avicel

[000156] Núcleos contendo Teofilina foram revestidos com Ethocel 20 (3%) e tipos diferentes de Avicel (celulose microcristalina) a fim de estabelecer uma liberação imediata, controlada no tempo, de teofilina após cerca de 2 horas. Avicel é amplamente usada em muitas formulações farmacêuticas. Avicel PH-105, PH-101 e PH-102 foram examinados, uma vez que são quimicamente idênticos, ainda que eles exibem uma faixa de tamanhos de partículas ((tamanhos nominais são 20, 50 e 100 microns, respectivamente).

Tabela 1. Tempos de retardo *in vitro* de comprimidos revestidos com Ethocel e Avicel.

#	Composição de revestimento					Intervalo de atraso		
	<i>Ethocel</i>	<i>Agente</i>	<i>Razão(p/p)</i>	<i>Peso (mg/comprimido)</i>	<i>Espessura (μm)</i>	<i>Média</i>	<i>±S.D. (min)</i>	<i>Dissolvido (n=5)</i>
8	Ethocel 20	Avicel PH102	3:2	23,00	nd	1h, 45min	18	5
2	Ethocel 20	Avicel PH101	3:2	23,65	nd	1h, 54min	14	5
3a	Ethocel 20	Avicel PH105	3:2	16,01	60	2h, 6min	23	5
3b	Ethocel 20	Avicel PH105	3:2	22,86	nd	3h, 31min	>60	4
4a	Ethocel 20	Avicel PH105	1:1	21,12	nd	1h, 41min	13	5
4b	Ethocel 20	Avicel PH105	1:1	24,50	94	2h, 2min	15	5

[000157] Os tempos de retardo de liberação dos fármacos e as formulações de revestimento correspondentes são dados na tabela 1.

[000158] O tempo de retardo é dependente de várias variáveis. Uma destas variáveis é o tamanho de partícula. Como mostrado na tabela 1, partículas de Avicel 105, com um tamanho nominal de 20 microns retarda a ruptura do revestimento, comparado às partículas de Avicel 102 e Avicel 101 (comparar a composição 3b com composições 2 e 8). Este efeito pode ser explicado porque as partículas de 20 microns requerem tempo aumentado para a água penetrar devido ao aumento de interações hidrofóbicas. Isto resulta em menos de ação capilar e, assim, uma diminuição de uma quantidade de água que é absorvido em tempo. Isto leva a uma taxa inferior de transporte de água para o núcleo interno e aumentar o tempo de retardo. Um tamanho de partícula menor da celulose microcristalina também resultou em uma maior variação dos resultados.

[000159] O tempo de retardo é também dependente da espessura do revestimento como identificado pelo peso do comprimido (comparar a composição 3b com composição 3a da tabela 1). Um revestimento mais fino pode permitir o fluido para penetrar mais facilmente no núcleo, resultando em

um encurtamento do tempo de retardo para desintegração. Além disso, um revestimento mais fino é menos rígido e desintegra mais facilmente, o que também diminui o tempo de retardo.

[000160] Outro parâmetro que afeta o tempo de retardo é a razão de Ethocel20/Avicel. Uma razão de 1:1 ao invés de 3:2 (comparar as composições (3b) e (4b) na tabela 1) resulta em aumento do transporte de água devido a uma quantidade maior de partículas que transporta água para o núcleo. Isto reduz ambos o tempo de retardo e a variação observada dos resultados. Revestimento (2) com partículas de Avicel de 100 micron e (4b) com partículas de 20 micron tem grosseiramente o mesmo peso e tempo de retardo, mas uma relação diferente de Ethocel/Avicel. Assim, mudando a razão de Ethocel/Avicel de 3:2 para 1:1 compensa o aumento no tempo de retardo pelo uso de partículas menores de Avicel. A vantagem de usar partículas menores é que a suspensão de revestimento têm melhores propriedades de fluxo, o que melhora o processo de revestimento de película global.

[000161] A superfície do revestimento de Ethocel/Avicel foi inspecionada por microscopia de varredura eletrônica (SEM). Poros múltiplos foram encontrados para estarem presentes ambos antes, como após a ruptura (figura 2 A e B). Estes poros canalizam através do revestimento, conectando diretamente o núcleo para o lado de fora, como mostrado em uma seção transversal do revestimento (figura 3 A). É provável que estes poros sejam capazes de transportar água diretamente no núcleo, próximo ao ou ao invés de transportar via as partículas Avicel.

Exemplo 2 Revestimento de Ethocel e lactose

[000162] Outro arcabouço para criar um influxo controlado no tempo de água independente de pH no núcleo compreende um primeiro revestimento com particulados hidrofílicos solúveis em água dentro de uma camada hidrofóbica. Após certo tempo de retardo, o componente solúvel será dissolvido deixando poros que podem transportar água no núcleo. Isto resulta

na desintegração do núcleo, ruptura do revestimento e liberação do primeiro ingrediente ativo a partir do sistema de distribuição de fármacos. O influxo no meio é assim também dependente da taxa de dissolução de lactose, além disso, para a taxa de difusão de meio através dos poros.

[000163] A lactose foi escolhida porque ela tem uma faixa ampla de tamanhos de partículas disponíveis que podem ser utilizáveis como variável da formulação. A lactose é um dissacarídeo que compreende galactose e glicose. Tabela 2 mostra as formulações diferentes e os tempos de retardo correspondentes.

ss#	Composição de revestimento					Retardo		
	<i>Ethocel</i>	<i>Agente</i>	<i>razão(p/p)</i>	<i>Peso (mg/comp rimido)</i>	<i>Espessura (μm)</i>	<i>Médio (min)</i>	<i>±S.D. (min)</i>	<i>Dissolvido (n=5)</i>
8a	Ethocel 20	Lactose 450M	3:2	9,90		36	20	5
8b	Ethocel 20	Lactose 450M	3:2	13,00		85	24	5
8c	Ethocel 20	Lactose 450M	3:2	23,10		336	>60	2
9a	Ethocel 20	Lactose 450M	1:1	15,50		47	4	5
9b	Ethocel 20	Lactose 450M	1:1	18,50		85	13	5
9c	Ethocel 20	Lactose 450M	1:1	21,20		82	14	5
9d	Ethocel 20	Lactose 450M	1:1	26,20	115	>300	-	0
10a	Ethocel 45	Lactose 450M	1:1	14,80		47	3	5
10b	Ethocel 45	Lactose 450M	1:1	21,30		108	29	5
10c	Ethocel 45	Lactose 450M	1:1	24,50		143	>60	4
11a	Ethocel 45	Lactose 200M	1:1	17,90		114	12	5
11b	Ethocel 45	Lactose 200M	1:1	21,6		>300	-	0

[000164] Tabela 2. Tempos de retardo *in vitro* de comprimidos revestidos com Ethocel e lactose

[000165] Quando uma razão de Ethocel/lactose de malha 450 é alterada de 3:2 a 1:1, o número global de poros que conecta o exterior do revestimento

para o núcleo irá aumentar. Revestimentos com razão de 1:1 (Ethocel/lactose), como oposto a 3:2, irão permitir que o meio difunda mais rápido para o núcleo interno, que irá levar o revestimento a romper mais cedo e, assim, com menor tempo de retardo. Isto é mostrado na tabela 2 com **(8b)** 13 mg de revestimento; tempo de retardo de 85 min (3:2) versus **(9a)**, 15 mg de revestimento; tempo de retardo 47 min (1:1). Um aumento da quantidade de lactose no revestimento resultou em menor variação dentre os comprimidos (comparar formulações **(9)** com formulações **(8)**).

[000166] Todos os revestimentos de Ethocel contendo lactose alcançam um limite de peso em que o revestimento não irá romper, por exemplo, **8c**, **9c**, **10c** e **11b**. A possibilidade de formação de poros conectando o exterior do revestimento com o núcleo se torna menor quando o revestimento é mais espesso. Se o revestimento se torna muito espesso, a possibilidade de formar poros que conectam o exterior do comprimido com o núcleo é muito pequena. Assim, nenhum transporte de água para o núcleo irá ocorrer, deixando o comprimido intacto.

[000167] Uma micrografia SEM de um comprimido revestido com Ethocel/lactose mostra que o revestimento intacto dificilmente contém quaisquer poros (figura 2 C), enquanto o revestimento rompido revela a formação de poros múltiplos (figura 2 D). Além disso, a seção transversal do revestimento (figura 3 B) mostra que o revestimento de Ethocel/lactose intacto dificilmente contém quaisquer poros, diferente do revestimento de Ethocel/Avicel (figuras 3 B e A respectivamente).

Exemplo 3 Preparação de sistemas de distribuição de fármacos preferidos

Preparação do núcleo

Materiais

[000168] - Croscarmellose, ViVaSol, JRS Pharma, Ph.Eur., batelada 9907

[000169] - Difosfato de cálcio anidro, Budenheim, USP.

[000170] - *Estearato de magnésio, Bufa, Ph. Eur, lote 04j22fs*

[000171] - *Pharmacel PH102, DMV-Fonterra, Veghel*

[000172] - *Citrato de sildenafil*

[000173] Todos os materiais, exceto estearato de magnésio, foram misturados durante 15 minutos usando um misturador Turbula a 90 rpm. Após adicionar o estearato de magnésio, a mistura foi ainda misturada durante 2 minutos.

[000174] Os comprimidos foram preparados usando uma prensa instrumentada excenter (HOKO), com um ajuste de matriz bi-côncava de 9 mm. A força de compactação foi de 10 kN. O peso do comprimido foi de cerca de 300 mg.

Tabela 3. Composições do núcleo:

	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 25 mg
Pharmacel PH102	109 mg	126,5 mg
Fosfato dicálcico 0 aq	109 mg	126,5 mg
Citrato de sildenafil	70 mg	35 mg
Croscarmellose	12 mg	12 mg
Estearato de magnésio	1,5 mg	1,5 mg
Total	301,5 mg	301,5 mg
<i>Resistência ao esmagamento</i>	<i>~ 100 N</i>	<i>100 N</i>
<i>Tempo de desintegração</i>	<i>~ 10 s</i>	<i>10 s</i>

Revestimento do núcleo

Materiais

[000175] Ethocel 20, Dow Benelux, lote KI 19013T02

[000176] Avicel PH 105, FMC, Ph. Eur, lote 50750C

Preparação da primeira solução de revestimento

[000177] - Uma solução de 50 ml contendo 3% de etil celulose (= 1,5 g de etil celulose) foi preparada em etanol 96%. 1,5 g de Avicel PH 105 foi adicionado na suspensão.

[000178] A primeira solução de revestimento foi pulverizada com um bico (0,7 mm de diâmetro interno) sobre uma batelada de comprimidos dentro

de um pequeno vaso de pulverização (vidro). A suspensão foi agitada durante o processo total. Durante o procedimento, o vaso de pulverização foi aquecido com ar quente para evaporar o solvente. O processo de revestimento foi parado quando cerca de 25 mg de etil celulose/Avicel por comprimido foram pulverizados.

Exemplo 4 Preparação dos dispositivos de distribuição de dois fármacos preferidos

Materiais

- [000179] - Testosterona, Sigma
- [000180] - HPMC 5 cps Ph. EurSigma-Aldrich, lote 12816TD
- [000181] - Hidróxipropil-beta ciclodextrina M.S.= 0,8, Aldrich, Ph. Eur, lote 30638-089
- [000182] - Óleo de hortelã-pimenta, Bufa, Ph. Eur, lote 09j16-B01
- [000183] - Aspartame, Bufa, Ph. Eur, lote 02a17fr

Preparação de soluções

- [000184] solução HPMC a 5%: 5 g de HPMC 5 cps foram dissolvidos em 85 ml de etanol 96% + 15 ml de água desmineralizada
- [000185] solução HPBCD a 5%: 5 g de HPBCD foi dissolvido em 100 ml de etanol 96%.
- [000186] 1% de óleo de hortelã-pimenta: 1 g de óleo de hortelã-pimenta foi dissolvido em 100 ml de etanol 96%

Segunda solução de revestimento

- [000187] 6,7 ml solução HPMC a 5% = 0,335 g de HPMC 5cps
- [000188] 13,3 ml solução HPBcd a 5 % = 0,665 g de HidróxiPropil B-ciclodextrina
- [000189] 30 ml 1% de solução de óleo de hortelã-pimenta = 0,3 g de óleo de hortelã-pimenta
- [000190] 0,250 g de Aspartame= 0,250 g de Aspartame
- [000191] 0,125 g de testosterona = 0,125 g de Testosterona

[000192] 20 ml de água desmineralizada

[000193] Volume total: 70 ml

[000194] A segunda solução de revestimento foi pulverizada com um bico (0,7 mm de diâmetro interno) sobre uma batelada de comprimidos compreendendo um núcleo e o primeiro revestimento como mostrado no exemplo 3. A pulverização foi realizada dentro de um pequeno vaso de pulverização (vidro). O vaso foi aquecido com ar quente para evaporar o etanol. O processo de revestimento foi parado até 0,5 mg de testosterona/comprimido (6,7 mg de peso total) ser pulverizado.

Tabela 4. Composição do segundo revestimento dos dispositivos de distribuição de dois fármacos

	Sildenafil 50/25 mg	Sildenafil 50/25 mg
	Testosterona 0,5 mg	Testosterona 0,25 mg
HPMC 5cps	1,34 mg	1,34 mg
HidróxiPropil B-ciclodextrina	2,66 mg	2,66 mg
Óleo de hortelã-pimenta	1,2 mg	1,2 mg
Aspartame	1,0 mg	1,0 mg
Testosterona	0,50 mg	0,25 mg
Revestimento total final	6,70 mg	6,45 mg

Tabela 5. Dispositivos de distribuição de dois fármacos preferidos

	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 25 mg	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 25 mg
	Testosterona 0,5 mg	Testosterona 0,5 mg	Testosterona 0,25 mg	Testosterona 0,25 mg
Pharmacel pH102	109 mg	126,5 mg	109 mg	126,5 mg
Fosfato dicálcico 0 aq	109 mg	126,5 mg	109 mg	126,5 mg
Citrato de sildenafil	70 mg	35 mg	70 mg	35 mg
Croscarmellose	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Estearato de magnésio.	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg	1,5 mg
Total do núcleo	301,5 mg	301,5 mg	301,5 mg	301,5 mg
Ethocel 20	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
Avicel pH 105	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
HPMC 5cps	1,34 mg	1,34 mg	1,34 mg	1,34 mg
HidróxiPropil B-ciclodextrina	2,66 mg	2,66 mg	2,66 mg	2,66 mg
Óleo de hortelã-pimenta	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg
Aspartame	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg

Testosterona	0,50 mg	0,50 mg	0,25 mg	0,25 mg
Segundo revestimento total	6,70 mg	6,70 mg	6,45 mg	6,45 mg
Total geral	333,2 mg	333,2 mg	333 mg	333 mg

Tabela 6. Dispositivos de distribuição de dois fármacos preferidos

	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 25 mg	Sildenafil 50 mg	Sildenafil 25 mg
	Testosterona 0,5 mg	Testosterona 0,5 mg	Testosterona 0,25 mg	Testosterona 0,25 mg
Pharmacel pH200	101,5 mg	119 mg	101,5 mg	119 mg
Fosfato dicálcico 0 aq	101,5 mg	119 mg	101,5 mg	119 mg
Citrato de sildenafil	70 mg	35 mg	70 mg	35 mg
Croscarmellose	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Estearato de magnésio.	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
Total do núcleo	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
Ethocel 20	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
Avicel pH 105	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg	12,5 mg
HPMC 5cps	1,34 mg	1,34 mg	1,34 mg	1,34 mg
HidróxiPropil B-ciclodextrina	2,66 mg	2,66 mg	2,66 mg	2,66 mg
Óleo de hortelã-pimenta	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg	1,2 mg
Aspartame	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg	1,0 mg
Testosterona	0,50 mg	0,50 mg	0,25 mg	0,25 mg
Segundo revestimento total	6,70 mg	6,70 mg	6,45 mg	6,45 mg
Total geral	331,7 mg	331,7 mg	331,7 mg	331,7 mg

Exemplo 5 Preparação de dispositivo de distribuição de dois fármacos preferido

[000195] Citrato de sildenafil, fosfato dicálcico anidro, celulose microcristalina e croscarmellose foram combinados em um recipiente e misturado. A mistura foi passada através de uma malha de 600 micron em um recipiente de mistura. A mistura foi tombada durante 30 minutos. Estearato de magnésio foi passado através de uma malha de 600 micron e adicionado na mistura. A mistura foi lubrificada por tombamento durante até 10 minutos. A mistura foi então colocada em uma máquina de produzir comprimidos equipada com matrizes bicôncavas de 9 mm e comprimida a um peso do comprimido de 300 mg. Etilcelulose e celulose microcristalina foram

dispersas em etanol e núcleos de comprimidos não revestidos foram carregados em um revestidor de película de tambor perfurado. A etilcelulose dispersa e a celulose microcristalina foram pulverizadas sobre os núcleos e o solvente foi removido por calor. Os comprimidos foram resfriados gradualmente no revestidor antes da próxima etapa de revestimento.

[000196] Hidróxipropil beta-ciclodextrina foi dispersa em água. Testosterona foi dissolvida em etanol. Após adição da fase orgânica e aquosa, a agitação foi realizada para deixar a testosterona interagir com a ciclodextrina. Aspartame, mentol e hidróxipropil metilcelulose (hipromelose) foram adicionados e a agitação foi continuada. A suspensão resultante foi pulverizada sobre os comprimidos de núcleo revestidos descrito acima em um recipiente de revestimento de tambor perfurado. O solvente foi removido por aquecimento com ar.

[000197] De acordo com este procedimento, os comprimidos foram feitos com vários tempos de ruptura de revestimento por modificação da primeira composição de revestimento e o peso do primeiro revestimento como mostrado na Figura 4. Para isto, os núcleos foram revestidos ou com pesos de 25,7, 29,0 e 31,2 mg de 60% Avicel e 40% de etilcelulose, ou com pesos de 34,3, 40,9 e 45,3 mg de 67% Avicel e 33% de etilcelulose.

[000198] Figura 5 indica que para determinar o ponto final para o processo de revestimento com o revestimento de testosterona o peso da segunda solução de revestimento pulverizada é um excelente indicador para a quantidade total de testosterona aplicada nos comprimidos. A uniformidade de teor de testosterona de três bateladas como descrito na Figura 5 estava bem dentro das exigências da Farmacopeia com desvios padrões relativos de 4,2, 2,8 e 3,1% para bateladas MOR202/66, /71 e /75 respectivamente.

Exemplo 6

[000199] **Contexto:** Testosterona sublingual é um tratamento de dose única frequentemente usado em estudos com relação ao comportamento

social, cognitivo e sexual. É formulada a hipótese de que um aumento na razão de testosterona livre para total (fração livre) é indiretamente, via efeitos genômicos, responsável pelos efeitos comportamentais após administração de testosterona sublingual.

[000200] **Objetivo:** Caracterizar a farmacocinética de três doses de testosterona sublingual em mulheres na pré-menopausa. Também, investigar o limiar de saturação de SHBG influenciando o nível livre e a fração livre de testosterona.

[000201] **Projeto:** Os requerentes conduziram um estudo controlado por placebo cruzado, randomizado, investigador-controle cego.

[000202] **Configuração:** Este estudo foi realizado no departamento de pesquisa e desenvolvimento de uma empresa científica para pesquisa com relação à disfunção sexual feminina.

[000203] **Participantes:** 16 mulheres saudáveis na pré-menopausa (idade média de $27,3 \pm 5,3$ anos).

[000204] **Intervenções:** Solução de testosterona sublingual; 0,25, 0,50 e 0,75 mg.

[000205] **Medida de resultados principais:** a farmacocinética de três doses únicas de solução de testosterona sublingual; a influência de níveis de SHBG nos níveis livres e totais de testosterona.

[000206] **Resultados:** Após administração de testosterona sublingual, os níveis de testosterona livre e total no soro atingiram um pico a 15 min e alcançaram níveis de linha de base dentro de 150 min. Os AUCs e C_{\max} de testosterona livre e total diferiram significativamente entre as três doses ($P < 0,0001$) e aumentaram de modo dependente da dose.

[000207] Um aumento dependente da dose na fração livre de testosterona foi encontrado em mulheres com níveis de SHBG baixos, mas não em mulheres com níveis de SHBG elevado.

[000208] **Conclusões:** As três doses de testosterona sublingual são

rapidamente absorvidas e rapidamente metabolizadas em mulheres na pré-menopausa. Estes dados demonstram a influência de níveis de SHBG sobre as alterações induzidas por tratamento em testosterona livre no plasma.

Introdução

[000209] Resultados de pesquisas científicas indicam que a testosterona está envolvida no comportamento social (Bos et al., 2010; Eisenegger et al., 2010), incluindo o comportamento sexual (Auger, 2004; Hull e Dominguez, 2007). O comportamento sexual é influenciado por níveis de testosterona endógenos, assim como para testosterona administrada exogenamente. Para administração de testosterona exógena, dois métodos diferentes de tratamento podem ser distinguidos: tratamento crônico versus administração em dose única. Cada método de tratamento tem seu perfil farmacocinético próprio, que pode afetar a influência de testosterona no comportamento. A administração de testosterona crônica é utilizada como a opção de distribuição na maioria dos estudos com relação à influência de testosterona sobre o comportamento sexual da mulheres, incluindo a terapia de reposição hormonal em mulheres naturalmente ou cirurgicamente (ooforectomia bilateral) na menopausa (Sherwin, 2002; Shifren et al., 2000; Simon et al., 2005).

[000210] Mais recentemente, no entanto, vários estudos têm investigado os efeitos de administração de testosterona em dose única sobre o comportamento sexual das mulheres (Tuiten et al., 2000; Tuiten et al., 2002; van der Made et al., 2009). Tuiten et al. Relataram que uma dose sublingual única de 0,50 mg de testosterona significativamente aumentou a vasocongestão vaginal e experiências de desejo sexual e sensação genital em mulheres na pré-menopausa sem reclamações sexuais (Tuiten et al., 2000). Estes efeitos ocorreram 3 a 4 ½ h após o pico de testosterona induzida e cerca de 2½ h depois da testosterona retornar aos níveis de linha de base. Este atraso em efeitos comportamentais depois da administração de testosterona sublingual foi replicado em vários outros estudos com relação ao

comportamento social e funções cognitivas (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 e van Honk, 2004; van Honk et al., 2001; van Honk et al., 2004; van Honk et al., 2005; van Honk e Schutter, 2007).

[000211] Existem muito poucos estudos que definem o perfil farmacocinético de testosterona sublingual. Salehian et al. (Salehian et al., 1995), compararam os perfis farmacocinéticos de 2 doses de testosterona sublingual (2,5 e 5,0 mg) com o perfil farmacocinético de um éster de testosterona de longa ação, enantato de testosterona (TE) (em óleo, im. 200 mg) em homens hipogonadais. Comparado a testosterona sublingual, o total e os níveis de testosterona livre atingiram um pico dias depois nos homens estudados que receberam TE. Nas condições sublinguais o aumento dos níveis de testosterona livre ocorreu dentro de 1 h após administração, no grupo TE isto ocorreu 7 dias após administração. Além disso, foi mostrado que os níveis de testosterona livre na condição TE não aumentaram até os níveis de globulina ligando ao hormônio sexual (SHBG) serem suprimidos após administração por volta do dia 7. A supressão de níveis SHBG foi significativamente maior no grupo TE do que em ambos os grupos sublinguais (Salehian et al., 1995).

[000212] É amplamente aceito que a testosterona livre é a testosterona biologicamente ativa (Mendel, 1989). Os efeitos farmacodinâmicos (medidos de funcionamento sexual) seriam assim esperados para aumentar muito depois no grupo administrado TE comparado ao grupo administrado sublingual. Infelizmente, no estudo de Salehian et al., após a dose de motivação sexual ser medido pela primeira vez na semana antes da primeira visita no dia 20, quando o aumento da testosterona livre já tinha sido verificado em ambos os grupos. Notavelmente, no estudo por Tuiten e Van der Made et al., medidas de excitação sexual aumentaram 3 ½ - 4 h após o pico de testosterona

circulante (Tuiten et al., 2000; van der Made et al., 2009) e 2,5 horas após os níveis de testosterona retornarem à linha de base (Tuiten et al., 2000), indicando que a administração de testosterona sublingual produz um efeito farmacodinâmico após 4 h. Van der Made et al. Sugeriram uma hipótese de limiar de saturação de SHBG; isto é, quando os sítios de ligação disponíveis de SHBG são ocupados com testosterona após uma dose sublingual única suficiente de testosterona, fração livre, e assim níveis de testosterona livre aumentaram induzindo, assim, efeitos comportamentais (van der Made et al., 2009). O mecanismo exato responsável por esse atraso no efeito comportamental não está completamente compreendido, mas pode ser que testosterona exerce seu efeito comportamental via metabólitos androgênicos, mecanismos genômicos (Bos et al., 2011) ou uma combinação destes fatores.

[000213] A finalidade principal do presente estudo foi estabelecer um extensivo perfil farmacocinético de três doses únicas diferentes de testosterona sublingual administrada como uma solução com ciclodextrina. Os pontos finais farmacocinéticos primários foram níveis de testosterona total e livre. Os pontos finais secundários incluídos os farmacocinéticos de 5α -dihidrotestosterona (DHT), e 3α -androstano diol glucuronídeo (3α -diol-G). Adicionalmente albumina sérica, 17β -estradiol (E_2) e SHBG foram medidos.

[000214] Além disso, os requerentes compararam os dados do presente estudo com os do estudo farmacocinético de Tuiten et al. (Tuiten et al., 2000) com relação ao efeito de testosterona sublingual de dose única em circulação livre e níveis de testosterona total. Além disso, os requerentes procuraram determinar em que nível testosterona no soro ocupa os sítios de ligação disponíveis de SHBG e os aumentos de testosterona livre no soro, isto é, o mecanismo de limite de saturação de SHBG postulado por van der Made et al. (van der Made et al., 2009).

Indivíduos e métodos

Indivíduos de estudo

[000215] Mulheres elegíveis tinham entre 21 e 40 anos, na pré-menopausa e um índice de massa corporal (BMI) entre 18 e 30 kg/m². Os critérios de exclusão incluíram histórico de malignidade hormônio-dependente, doenças endócrinas, problemas neurológicos, distúrbio psiquiátrico, condição cardiovascular, hipertensão, função do fígado ou renal anormal. Mulheres que tomam medicamentos que interferem com o metabolismo de esteroides sexuais ou tinham usado a terapia de testosterona dentro de 6 meses antes da entrada no estudo também foram excluídas.

[000216] Mulheres foram recrutadas e alistadas a partir de referências, anúncios de jornal, a internet, e uma base de dados interna do laboratório dos requerentes. Para determinar a elegibilidade, participantes foram triadas duas semanas antes da entrada no estudo. Além disso, para uma avaliação do histórico médico, todos os indivíduos receberam um exame físico incluindo um eletrocardiograma de 12 fios, testes padrões de bioquímica e laboratoriais hematológicos. As amostras de sangue para determinação de testosterona, SHBG, TSH, tiroxina, FSH e estrogênio foram coletadas em linha de base. Um teste de gravidez de urina foi aplicado em todas as mulheres com potencial de engravidar.

[000217] 16 mulheres jovens saudáveis participaram após fornecerem um consentimento por escrito e receberem um reembolso para as despesas de sua participação. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen Medisch Ethische Toetsingscommissie, Almere, Holanda) e realizado de acordo com ICH-GCP (International Conference on Harmonization – Good Clinical Practice).

Projeto do estudo

[000218] Este foi um estudo controlado por placebo cruzado, de um único centro, investigador-cego, randomizado, com três doses de uma solução de testosterona contendo ciclodextrina administrada sublingualmente. Esta solução consiste de testosterona autêntica não modificada formando um

complexo solúvel por um anel carboidrato ciclodextrina. Devido à aumentada solubilidade a absorção de testosterona através da mucosa oral é facilitada, assim evitando o metabolismo hepático de primeira passagem (Brewster et al., 1988; Salehian et al., 1995; Stuenkel et al., 1991; Zhang et al., 2002).

[000219] Todos os 16 indivíduos receberam cada dose do fármaco investigacional uma vez em ordem aleatória. O intervalo entre tratamentos foi de pelo menos 48 h. Indivíduos tiveram amostras de sangue de série extraídas via um cateter intravenoso. Os parâmetros farmacocinéticos foram monitorados a linha de base e (a 2, 4, 6, 8, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 230 min) após a dosagem.

[000220] As medições de testosterona total, testosterona livre, e DHT foram realizadas em cada tempo de amostragem; E₂ a -5, 60 e 230 min; 3 α -diol-G a -5, 60, 120, e 230 min; SHBG e albumina antes da dosagem e a 230 min. As amostras de sangue na condição de placebo foram apenas medidas a -5, 10, 60 e 230 min.

[000221] Os sinais vitais foram medidos a intervalos regulares e um eletrocardiograma foi realizado antes da dosagem e no fim do dia experimental. Para cada dia experimental, os indivíduos foram solicitados a assistir a visita no estado em jejum e eles receberam uma dieta rigorosa (baixo teor de gordura, sem cafeína) durante o dia experimental para minimizar a influência dos parâmetros farmacocinéticos. Fármacos, álcool e testes para gravidez foram realizados antes das sessões experimentais.

Medicação e dosagem

[000222] A testosterona e placebo foram administrados sublingualmente em 4 fases experimentais separadas com ou uma dose de 0,25, 0,50, 0,75 mg e placebo como uma solução usando uma micropipeta (Gilson Pipetman P1000) a partir de uma solução de 1 mg/ml. A 0,25 mg, 0,50 mg, e 0,75 mg de testosterona foram dosadas a partir de diferentes volumes da solução de 1 mg/ml. Para a solução de placebo 0,50 ml foi administrado.

[000223] As doses diferentes foram preparadas por um associado de pesquisa de controle não cego e administradas por associados de pesquisa de controle cego. O associado de pesquisa de controle cego administrou a solução na boca sob a língua, e os indivíduos foram instruídos a manter a solução sublingualmente durante 1 minuto enquanto movendo a língua ligeiramente para otimizar a absorção. Após 1 minuto o associado de pesquisa de controle cego instruiu o indivíduo a engolir a solução.

Testes com hormônio

[000224] O teste usado para a determinação de testosterona total, testosterona livre (após ultrafiltração), e DHT foi a cromatografia líquida de desempenho elevado com detecção de espectrometria de massa (LC/MSMS) (API 4000, AB Sciex). O método foi validado com um limite inferior de quantificação (LLOQ) de 0,02 ng/mL para testosterona e DHT, e 0,001 ng/mL para testosterona livre. O teste LC/MSMS é um método confiável para análise de testosterona livre e superar as limitações conhecidas de imunotestes diretos na medição de valores de testosterona na faixa inferior (Labrie et al., 2006; Miller et al., 2004).

[000225] E₂ foi analisado por um imunoteste de quimiluminescência (Siemens), o LLOQ foi 0,25 pmol/L. 3 α -diol-G foi medido por ELISA (BioVendor), o LLOQ foi 0,25 ng/mL. SHBG foi medido por um teste de eletro-quimiluminescência (ECLIA, Roche). Albumina foi medida por análise Roche Bromocresol Green (BCG) (Roche).

Análise estatística

[000226] Os parâmetros farmacocinéticos foram analisados usando o *software* WinNonlin (versão 5.1). Os parâmetros farmacocinéticos incluindo área sob a curva, t=0 até t=230 min (AUC₀₋₂₃₀), concentração máxima (C_{max}) e tempo para concentração máxima (t_{max}) foram calculados com base em curvas de tempo de concentração individuais reais e corrigidas na linha de base. AUCs foram estimados usando a regra trapezoidal linear. Parâmetros

farmacocinéticos individuais AUC_{0-230} e C_{max} e parâmetros normalizados de dose correspondente foram transformados por logaritmos e analisados usando uma análise possibilidade máxima mista (PROC MIXED em SAS, versão 9.1) incluindo o indivíduo como um fator aleatório e fármaco como um fator de efeito fixo. Contrastes foram feitos da média de menos quadrado para comparar as doses diferentes. T_{max} foi analisado usando um teste de soma de classificação Wilcoxon. Isto ocorreu com base nos tempos planejados correspondentes ao t_{max} real para evitar lacunas nos resultados de análise com base em diferenças em tempos de amostragem.

[000227] Os níveis de linha de base de testosterona total e livre, DHT, E_2 , 3α -diol-G, SHBG e albumina foram calculados tomando-se a média do placebo, níveis de pré-dose de 0,25, 0,50 e 0,75 mg.

[000228] Análise global da fração livre (níveis de testosterona livre divididos por níveis de testosterona total em cada ponto de tempo) foi analisada em um fármaco 3 (0,25 mg versus 0,50 mg versus 0,75 mg) x 6 tempos ($t = 4, 6, 8, 10, 20, 30$ min.) ANOVA de medições repetidas, com fármaco e tempo como dentro dos fatores dos indivíduos.

[000229] A fim de atender às considerações de normalidade, valores SHBG de linha de base foram transformados por logaritmos e coeficientes de correlação de Pearson foram calculados para ainda investigar as relações entre níveis de SHBG, testosterona total, testosterona livre e percentagem de fração livre de testosterona.

[000230] Subsequentemente, os requerentes dividiram os indivíduos em dois subgrupos, com base em seus níveis de linha de base de SHBG (meio de placebo, 0,25, 0,50, 0,75 mg de níveis pré-dose). Esta subdivisão foi com base em uma divisão mediana dos níveis de linha de base de SHBG. Um grupo ($N=8$) com níveis de SHBG baixo (≤ 63 nmol/L) e o outro grupo ($N=8$) com níveis de SHBG relativamente elevados (>63 nmol/L). Amostras independentes de teste t foram usadas para avaliar os níveis de testosterona

livre como SHBG como variável de agrupamento (SHBG baixo versus elevado) para cada medição após a dose.

[000231] A fração livre variável dependente foi analisada em um fármaco 3 (0,25 mg versus 0,50 mg versus 0,75mg) x 6 tempos ($t = 4, 6, 8, 10, 20, 30$ min) x 2 grupo (SHBG baixo versus SHBG elevado) ANOVA de medições repetidas, com fármaco e tempo como dentro dos fatores individuais e grupo como entre fator individual. Para analisar os efeitos dentro dos fatores individuais dentro de cada grupo separadamente, testes t de amostras em pares t foram usados para cada grupo de SHBG para cada medição após a dose entre as três doses. Para todos os ANOVAs, a esfericidade não foi violada. Para todas as análises um valor p (dois lados) menor do que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. SPSS 16,0 foi usado para todas as análises estatísticas.

Resultados

[000232] As características de linha de base e níveis de hormônio dos 16 participantes do estudo são descritas na tabela 8. Um indivíduo foi excluído a partir da análise de 0,50 mg devido a um procedimento de administração incorreto de uma solução de testosterona.

Pontos finais de farmacocinética primária

[000233] Os parâmetros farmacocinéticos de testosterona total e livre são resumidos na tabelas 9 e 10.

Testosterona total

[000234] As três doses (0,25, 0,50, 0,75 mg) produziram níveis máximos de testosterona total de 3,79, 5,31 e 6,73 ng/mL, respectivamente, no meio de 15,6, 15,1 e 14,3 min (figura 6).

[000235] O C_{max} de testosterona total foi significativamente diferente ($P < 0.0001$) dentre as três doses. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na T_{max} de testosterona total entre as três dosagens. Os AUCs de testosterona total também foram estatisticamente

significantes dentre as três doses ($P < 0,0001$) e mostrou um aumento dependente da dose. A meia-vida calculada de testosterona total mostrou uma diferença significativa entre a dose de 0,50 mg e 0,75 mg ($P = 0,125$).

Testosterona livre

[000236] Níveis de pico para testosterona livre durante as três dosagens foram 0,021, 0,032 e 0,043 ng/mL no meio de 15,6, 14,4 e 12,8 min respectivamente (figura 7). Notou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as três doses com relação a C_{max} de testosterona livre ($P < 0,0001$). Não foram notadas diferenças estatisticamente significantes para testosterona livre T_{max} entre as três dosagens. AUCs de testosterona livre foram diferenças estatisticamente significantes entre as três doses e aumentaram de modo dependente da dose. As diferenças entre os AUCs de testosterona livre de 0,25 mg versus 0,50 mg e 0,25 mg versus 0,75 mg têm valores $P < 0,0001$, enquanto uma diferença entre 0,50 e 0,75 mg foi significativa a $P < 0,01$. Não foram notadas diferenças estatisticamente significantes entre as três doses para a meia-vida calculada de testosterona livre.

[000237] Para todas as doses, os níveis de linha de base para testosterona total e livre foram alcançados por 150 min.

Biodisponibilidade

[000238] Para determinar a percentagem absoluta da dose de testosterona sublingual que é absorvida na circulação sistêmica, a fração de testosterona absorvida precisa ser calculada a partir da fórmula usada também para o cálculo de AUC após dosagem intravenosa. Porque os requerentes não tinham um padrão intravenoso, eles consideraram a dosagem de 0,25 mg como valor de referência. Assim, a biodisponibilidade de 0,25 mg foi fixada a 100%, e para 0,50 e 0,75 mg foram calculados como 69% (ou 0,34 mg), e 58% (ou 0,43 mg), respectivamente. A biodisponibilidade de administração de testosterona sublingual diminui com doses aumentadas.

Fração livre

[000239] As análises dos requerentes mostraram um efeito estatisticamente significativo de dose de fármaco sobre a fração livre de testosterona (isto é, a razão de testosterona livre para total) durante as medições t=4 até t=30 min ($P=0,002$). Os requerentes também verificaram uma diferença estatisticamente significativa para C_{\max} durante t=4 até t=30 min entre as doses de 0,25 mg e 0,50 mg ($P=0,003$) e entre as doses 0,25 mg e 0,75 mg ($P=0,010$), mas não entre a dose 0,50 e 0,75 mg ($P=0,381$) (figura 8).

[000240] Como descrito acima, os requerentes esperavam encontrar uma relação entre SHBG circulante e os aumentos nos níveis livres e a fração livre de testosterona induzidas pelas dosagens diferentes de testosterona sublingual. Além disso, as manipulações experimentais dos requerentes não produziram mudanças estatisticamente significantes em níveis de SHBG e de albumina entre e nos dias de teste (dados não mostrados).

[000241] Na presente população de estudo, os requerentes encontraram uma grande variação entre indivíduo em níveis de SHBG circulantes. Os níveis de SHBG de linha de base (transformados por logaritmos) foram correlacionados com níveis de testosterona total (t=20 min): $r = 0,732$, $p < 0,0002$; $r = 0,930$, $p < 0,001$ e $r = 0,894$, $p < 0,001$ para as doses de 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg respectivamente. Os níveis SHGB de linha de base (transformados por logaritmos) foram inversamente correlacionados com níveis de testosterona livre (t=20 min): $r = -0,702$, $p < 0,003$; $r = -0,849$, $p < 0,001$ e $r = -0,798$, $p < 0,001$ para as doses de 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg respectivamente. Para os níveis de fração livre e níveis de SHBG, os requerentes observaram correlações mais fortes; $r = -0,947$, $p < 0,001$; $r = -0,938$, $p < 0,001$ e $r = -0,944$, $p < 0,001$ para as doses de 0,25 mg, 0,50 mg e 0,75 mg respectivamente em t=20.

[000242] Devido a esta grande variação entre indivíduos, os requerentes subdividiram os indivíduos em dois grupos com base em uma divisão

mediana dos níveis SHBG de linha de base. O grupo de SHBG baixo tem um nível de linha de base de SHBG médio de 44 nmol/L (± 11), enquanto o grupo de SHBG elevado tem um nível médio de 183 nmol/L (± 141).

Testosterona total

[000243] Em indivíduos com teor de SHBG baixo, as três doses produziram níveis máximos de testosterona total de 3,18, 3,93 e 4,73 ng/mL, respectivamente, a 20 min após a dosagem. Em indivíduos com SHBG elevado, os níveis máximos de testosterona total foram 5,00, 7,08 e 9,04 ng/mL após administração das três doses de testosterona sublingual. Entre grupos, os níveis de testosterona total foram estatisticamente diferentes para $t=10$ até $t=30$ min na dose 0,25 e 0,50 mg, e na dose 0,75 mg 6 até 30 min após a dosagem.

Testosterona livre

[000244] Em indivíduos com SHBG baixo, as três doses produziram níveis máximos de testosterona livre de 0,026, 0,039 e 0,048 ng/mL, respectivamente, a 20 min após a dosagem. Em indivíduos com SHBG elevado, os níveis máximos de testosterona livre foram 0,018, 0,026 e 0,034 ng/mL após administração das três doses de testosterona sublingual. Entre grupos, todas as diferenças foram estatisticamente diferentes, exceto para os níveis de testosterona livre na dose 0,25 mg 4 e 20 min após a dosagem e na dose 0,75 mg 4 e 10 min após a dosagem.

[000245] As análises dos requerentes mostraram que o grupo de SHBG baixo têm níveis no todo significativamente maiores da fração livre comparado ao grupo SHBG elevado ($P=0,007$). As análises revelaram um efeito estatisticamente significativo para grupo x fármaco para a diferença entre 0,25 mg e 0,75 mg ($P=0,012$) e entre 0,25 mg e 0,50 mg ($P=0,031$) (ver figura 9). Como mostrado na figura 9, as diferenças estatisticamente significantes entre as diferentes doses de testosterona sublingual foram encontradas no grupo de SHBG baixo.

Pontos finais de farmacocinética secundária

[000246] Os níveis de pico de DHT de 0,285, 0,404 e 0,465 ng/mL foram alcançados em meios de 27,5, 28,0 e 27,5 min respectivamente (tabela 10).

[000247] As diferenças máximas entre as três doses não foram significantes. A diferença entre C_{\max} de 0,25 mg versus 0,50 mg e 0,25 mg versus 0,75 mg foi significativa ($P < 0,0001$), e a diferença entre C_{\max} de 0,50 mg e 0,75 mg foi estatisticamente significativa ($P = 0,0310$). O tempo de residência médio não foi diferente nas três doses sublinguais. AUCs foram estatisticamente significantes diferentes entre as três doses e aumentaram de modo dependente da dose.

[000248] A diferença entre os AUCs de doses de 0,25 mg versus 0,50 mg e 0,25 mg versus 0,75 mg foi estatisticamente significativa ($P < 0,0001$), enquanto a diferença entre as doses de 0,50 e 0,75 mg foi significativa a $P = 0,0208$. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as três doses, para a meia-vida calculada de DHT. Para todas as doses, o retorno aos níveis de linha de base DHT ocorreu dentro de 180 min (figura 10).

[000249] Doses aumentadas de testosterona sublingual não parecem influenciar as concentração de 3α -diol-G, como medido a $t=0$, $t=60$, $t=120$, e $t=230$. C_{\max} e diferenças de AUCs não foram estatisticamente significantes entre as três doses. Níveis de E_2 não mudam entre as três doses de testosterona sublingual e não aumentam significativamente comparado a linha de base em $t=60$ e $t=230$ min (dados não mostrados).

[000250] As três doses de testosterona sublinguais foram bem toleradas.

Discussão

[000251] Os resultados dos requerentes demonstram que a administração sublingual de cada uma das três doses de testosterona foi seguida por um aumento rápido e agudo de níveis de testosterona total e livre; com níveis de pico alcançando a 15 min. Níveis no soro de testosterona total e

livre rapidamente declinaram para alcançar níveis de linha de base por 2,5 h, que está de acordo com o estudo anterior dos requerentes (Davison et al., 2005; Tuiten et al., 2000), e com o perfil farmacocinético relatado seguindo inalação de testosterona (Davison et al., 2005).

[000252] A C_{\max} de testosterona total após a administração de 0,50 mg de testosterona sublingual mostrou consistência com o C_{\max} relacionado de Tuiten et al (Tuiten et al., 2000). Também, o tempo para alcançar C_{\max} de testosterona total neste estudo mostrou uniformidade com os dados de Tuiten et al. e o estudo de Salehian et al., que administrou 2,5 mg e 5,0 mg de testosterona sublingual (Salehian et al., 1995).

[000253] Níveis de DHT mostraram um aumento significativo dose-dependente, níveis de pico foram alcançados dentro de 30 min e níveis retornaram aos níveis de linha de base dentro de 3 h. DHT é metabolizado a 3α -diol-G, de modo que uma elevação de níveis 3α -diol-G foi esperada após administração de testosterona sublingual. No entanto, nenhum efeito dose-dependente de testosterona sublingual na concentração de 3α -diol-G foi encontrado.

[000254] De acordo com a hipótese de limite de saturação de SHBG por van der Made et al.(van der Made et al., 2009), um aumento do influxo de testosterona no corpo irá ocupar sítios de ligação de SHBG. Quando os sítios de ligação são os mais ocupados, testosterona livre (SHBG não ligado) e consequentemente a fração livre irá aumentar e assim induzir, provavelmente via mecanismos genômicos (Bos et al., 2011), efeitos comportamentais após aproximadamente 4 h.

[000255] Os resultados do presente estudo mostraram que os níveis de testosterona livre e total significativamente aumentam de modo dependente da dose, que é refletido por um aumento na fração livre de testosterona. No entanto, a diferença na fração livre de testosterona entre a condição de 0,50 e 0,75 mg não alcança significância estatística. É interessante que em torno de

T_{\max} de testosterona livre e total, seis mulheres apresentaram níveis de fração livre inferiores na condição de 0,75 mg comparado à condição de 0,50 mg. Se este é o resultado de variação na absorção de fármaco, ou a grande variação entre indivíduo em níveis SHBG que pode ter influenciado os resultados, não está claro. Além disso, também é possível que o número de indivíduos foi provavelmente muito pequeno para detectar um aumento significativo nos níveis de fração livre entre estas duas doses.

[000256] A testosterona em uma afinidade elevada para SHBG e lentamente dissocia de SHBG. A testosterona livre é rapidamente metabolizada ($T_{1/2}$ 10 min.) que demonstra a importância de ligação de SHBG e capacidade de dissociação, indicando que SHBG é o determinante principal do equilíbrio da fração livre. Figura 4 mostra os níveis de fração livre para indivíduos com níveis baixos e elevados de SHBG. No grupo de SHBG baixo, os requerentes observaram um aumento dos níveis de fração livre de testosterona induzidos por aumento das dosagens de testosterona sublingual, enquanto este padrão não foi encontrado nas mulheres com SHBG elevado. Estes resultados confirmam a hipótese de van der Made et al. (van der Made et al., 2009), ou seja: testosterona absorvida é ligada a SHBG que tem uma capacidade limitada e apenas quando esta capacidade de ligação é saturada, a testosterona livre e a fração livre aumentam.

[000257] De acordo com van der Made, o aumento na fração livre deve ser responsável pelos efeitos comportamentais observados em 3,5 a 4 h depois. No entanto, neste estudo os requerentes mediram os níveis de testosterona livre diretamente (com LC/MSMS) e os requerentes verificaram que estes aumentaram de um modo dependente da dose em ambos os grupos de G, em contraste com a fração livre que não mostrou um aumento dependente da dose. Assim, os requerentes propuseram um ajuste para a hipótese de limite de saturação de SHBG como postulado por van der Made et al (van der Made et al., 2009); confirma-se que os níveis de SHBG

influenciam a percentagem de fração livre de testosterona (e a concentração máxima de testosterona livre), no entanto, um aumento nos níveis de testosterona livre parece ser relativamente menos dependente de níveis de SHBG circulantes após administração das dosagens usadas de testosterona sublingual. Outros estudos são necessários para investigar se os níveis de testosterona livre ou os níveis de fração livre são responsáveis pelos efeitos comportamentais observados como descrito por van der Made et al.

[000258] Os dados da biodisponibilidade mostram que a absorção de testosterona sublingual diminui com doses aumentadas e é 69% e 58% para as doses de 0,50 e 0,75 respectivamente quando uma condição 0,25 mg é usada, como o valor de referência (100%). Estes dados sugerem uma limitação da quantidade total de testosterona absorvida. Os volumes da solução de testosterona sublingual nas condições de doses mais elevadas foram maiores comparados às dosagens inferiores. Estes volumes aumentados poderiam possivelmente influenciar a absorção na área de superfície limitada na boca.

[000259] Neste estudo, os requerentes não levaram em conta a variação cíclica e diurna de testosterona. É bem conhecido que os níveis de testosterona são maiores durante a fase ovulatória e luteal média do ciclo menstrual e menor na fase folicular prematura e fase luteal tardia (Judd e Yen, 1973; Rothman et al., 2011; Salonia et al., 2008). Neste estudo, as amostras de sangue foram tomadas sem levar em conta a fase do ciclo menstrual. No entanto, quase 60% das mulheres neste estudo usaram alguma forma de contraceptivo hormonal (pílula contraceptiva oral combinada, anel vaginal contraceptivo combinado) que é conhecida como suprimindo a ovulação (Bancroft et al., 1991; Mulders e Dieben, 2001). Além disso, os requerentes assumiram que as dosagens usadas no presente estudo ultrapassaram consideravelmente a variação cíclica e diurna relativamente sutil, que ocorre naturalmente de testosterona. Além disso, em um estudo recente por Braunstein et al. foi mostrado que os níveis SHBG de 161 mulheres se

mantiveram relativamente estáveis durante todo o ciclo menstrual. Eles encontraram um aumento relativamente pequeno nos níveis de testosterona no período de meio-ciclo comparado com a variabilidade global e sugerem que as faixas de referência descritas podem ser aplicadas sem levar em conta o dia no ciclo menstrual (Braunstein et al., 2011). Assim parece ser improvável que o aumento dose-dependente nos níveis de testosterona total e livre são desviados pela variação cíclica e diurna de testosterona.

[000260] Próximo a via sublingual de administração de testosterona outras vias podem ser investigadas também. No entanto para a absorção imediata desejada e rápido retorno de testosterona aos níveis de linha de base a via intramuscular e transdérmica não são apropriadas porque ambas irão resultar em absorção sistêmica gradual e os níveis de plasma maiores prolongados após administração do fármaco via estas vias. A administração oral é impossível de todo, porque devido ao efeito de primeira passagem muito grande, nenhuma testosterona não modificada irá alcançar a circulação sistêmica. Para vias alternativas próximas da sublingual com uma absorção muita rápida e retorno rápido à linha de base de testosterona, a distribuição pulmonal e nasal poderia talvez ser usada, mas neste caso as formas de dosagem apropriadas e convenientes precisariam ser desenvolvidas.

[000261] Em conclusão, as três doses de testosterona são rapidamente absorvidas pela via sublingual e rapidamente metabolizadas sem elevações sustentadas de DHT e E₂. Estes dados sugerem que um limiar de SHBG existe o que influencia o aumento nos níveis de fração livre.

Referências

1. Aleman, A., Bronk, E., Kessels, R. P., Koppeschaar, H.P., van Honk, J., 2004. A single administration de 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 Saudáveis Na premenopausa 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., Thippawong, J., Blanchard, J., Liu, K., Morishige, R., Gonda, I., 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 de 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., Gecks, N.M., Kenemans, J.L., van Honk, J.,2007. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in saudáveis 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 de testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 99, 182-8.
16. Mendel, C. M.,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 saudáveis 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., D'averio, R., Gallina, A., Rigatti, P., Bosi, E., Bonini, P. A., Montorsi, F., 2008. Menstrual cycle-related changes in circulating androgens in saudáveis 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 de testosterone administration on sexual excitação 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 excitação? *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 de testosterone combind 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.

Tabela 7

	Função		Peso em mg.
<u>Núcleo de sildenafil interno revestido</u>			
Citrato de sildenafil	Ativo	DMF	70,24
Fosfato dicálcico anidro	Carga	USP	102,88
Celulose microcristalina (Avicel PH200)	Carga	USP/NF	102,88
Croscarmellose de sódio	Desintegrante	USP/NF	12,00
Estearato de magnésio	Lubrificante	USP/NF	12,00
Etilcelulose 20 cps ^b	Revestimento de barreira	USP/NF	14,00
Celulose microcristalina (Avicel PH105) ^b	Revestimento formador de poro	USP/NF	28,00
<i>Subtotal:</i>			<i>342,00</i>
<u>Revestimento de testosterona externo</u>			
Testosterona	Ativo	USP	0,5
Hipromelose 5 cps	Polímero de revestimento	USP	1,34
Hidróxiopropil β-ciclodextrina	Solubilizador	USP/NF	2,66
Aspartame	Adoçante	USP/NF	1,00
Mentol	Sabor	USP	0,60
<i>Subtotal:</i>			<i>6,1</i>
Total:			348,1

Tabela 8

Característica	Valor (n=16)
Idade__yr	27,3±5,3
Raça__no (%)	
- caucasiano	11 (69)
-preto	2 (13)
-asiático	1 (6)
-outro	2 (13) ^a
BMI__kg/m ²	23,5±3,4
Contraceptivo__no (%)	
-hormonal	11 (69)
-pílula contraceptiva oral combinada	8 (50)
-IUD (levonorgestrel)	2 (13)
-anel vaginal (progestina e estrogênio)	1 (6)
-não-hormonal	1 (6)
-nenhum	4 (25,0)
Testosterona total_ng/mL	0,2±0,1
Testosterona livre_pg/mL	1,9±0,7 ^b
DHT_ng/mL	0,1±0,03
3α-diol-G_ng/mL	2,0±1,9
E ₂ _pmol/L	207±147 ^c
SHBG_nmol/L	114±120
Albumina_g/L	44,7±1,5

[000262] Valores mais–menos são ±SD médios. Para converter a testosterona total para nanomoles por litro, multiplicar por 3,467; para converter a testosterona livre para picomoles por litro, multiplicar por 3467. Para converter DHT total para nanomoles por litro, multiplicar por 3,44. Para converter 3α-diol-G para nanomoles por litro, multiplicar por 2,13.

[000263] Todos os níveis de linha de base são médias de níveis de pré-dose de placebo, 0,25, 0,50, 0,75 mg.

[000264] ^a As percentagens não somam até 100% devido ao arredondamento dos números.

[000265] ^b Apenas medidos em 11 indivíduos; 5 indivíduos têm valores abaixo do LLOQ.

[000266] ^c Apenas medidos em 15 indivíduos; 1 indivíduo tem um valor abaixo do LLOQ.

Tabela 9.

	Dose (mg)	t _{1/2} * (min)	T _{max} * (min)	linha de base corrigido AUC 0-230 ** (ng*min/mL)	C _{max} ** (ng/mL)	MRT * (min)
Testosterona (ng/mL) ^a	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
Testosterona livre (ng/mL) ^b	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

[000267] ^a Faixa normal de testosterona total = 0,14 a 0,66 ng/mL (Davison et al., 2005).

[000268] ^b Faixa normal de testosterona livre = 0,00072 a 0,0036 ng/mL (Davison et al., 2005).

[000269] Para converter a testosterona total em nanomoles por litro, multiplicar por 3,467; para converter a testosterona livre para picomoles por litro, multiplicar por 3467.

[000270] MRT = tempo de residência médio

[000271] ± SD médio

[000272] ** média geométrica (%CV)

Tabela 10.

	Dose (mg)	t _{1/2} * (min)	T _{max} * (min)	AUC 0-230 ** (ng*min/mL)	C _{max} ** (ng/mL)
Dihidro- testosterona (ng/mL)	0,25	45,1±10,5	27,5±4,5	20,6 (44,9)	0,285 (42,)
	0,50	44,5±16,8	28,0±4,1	28,8 (37,9)	0,404 (37,)
	0,75	50,5±30,4	27,5±4,5	34,4 (41,3)	0,465 (43,)

[000273] Faixa de referência DHT =< 0,29 ng/mL (Davison et al., 2005)

[000274] Para converter DHT total para nanomoles por litro, multiplicar

por 3,44.

[000275] \pm SD médio

[000276] ** média geométrica (%CV)

Exemplo 7 Desenvolvimento de formulação do núcleo de bupiriona

[000277] A formulação de um núcleo bupiriona foi com base no núcleo Sildenafil de 50 mg. Os mesmos excipientes foram usados para o desenvolvimento de um núcleo de cloridrato de bupiriona e um processo de fabricação de “compressão direta” similar. A formulação combina uma carga insolúvel em água (fosfato dicálcico anidro) com um aglutinante insolúvel em água (celulose microcristalina) e uma quantidade pequena de um super-desintegrante (croscarmellose de sódio). Esta formulação é projetada para dar relaxamento estresse consistente do núcleo e ruptura do revestimento de barreira (após entrada de água através do revestimento de barreira), e liberação rápida do cloridrato de bupiriona (após ruptura do revestimento).

[000278] Um processo de fabricação “compressão direta” foi usado e tipos de compressão direta de fosfato dicálcico anidro (A-Tab, fabricado por Innophos) e celulose microcristalina (Avicel PH-200, fabricado por FMC Biopolymer) foram selecionados para proporcionar boas propriedades de fluxo e capacidade para formar comprimidos duros.

Formulação de núcleos de cloridrato de bupiriona 10 mg

I	Material	Quantidade(mg por comp.)	Quantidade (%)	Função
1	Cloridrato de bupiriona	10,0	3,08	Ativo
2	Celulose microcristalina (Avicel PH-200)	97,5	30,00	Carga/aglutinante
3	Fosfato dicálcico anidro (A-TAB)	200,1	61,57	Carga
4	Croscarmellose de sódio (Ac-Di-Sol)	13,0	4,00	Desintegrante
5	Estearato de magnésio (fonte vegetal)	4,40	1,35	Lubrificante
	<i>Total</i>	<i>325,0</i>	<i>100,0</i>	

[000279] Os núcleos feitos usando este processo de formulação e misturação têm boas propriedades físicas, boa uniformidade de teor e

desintegraram rapidamente (em menos do que 1 minuto), dando dissolução completa de cloridrato de bupiriona em 15 minutos (usando aparelho USP 3, 250 ml de pH 4,5 de tampão de acetato de sódio e 20 imersões por minuto). Os resultados de teste são resumidos nas tabelas 11 – 14 abaixo.

Tabela 11

Propriedades físicas de núcleos de cloridrato de bupiriona 10 mg

Propriedade do núcleo	Resultados de teste
Friabilidade (100 revoluções)	0,14 %
Friabilidade (375 revoluções)	0,33 %
Faixa de tempo de desintegração (6 núcleos)	18 – 25 segundos
(Resultados para Batelada No. 2112/46)	

Tabela 12

Dissolução de núcleos de cloridrato de bupiriona de 10 mg não revestidos

Tempo (minutos)	% Dissolvido (6 comprimidos)	
	Médio	Faixa
15	98	97 – 99
30	100	99 – 101
45	100	99 – 101
60	101	99 – 102
Método de teste = aparelho USP 3, 250 ml de pH 4.5 tampão acetato de sódio, 20 imersões por minuto. Resultados para Batelada No. 2112/46		

[000280] Desenvolvimento de revestimento de barreira para núcleos de bupiriona

[000281] Uma formulação de revestimento de barreira e um processo foram desenvolvidos em um recipiente revestidor perfurado. O revestimento é projetado para liberar o API 120 a 180 minutos após o início do teste de dissolução *in vitro*. Um revestimento insolúvel em água (etilcelulose 20cps [Ethocel 20]) foi combinado com celulose microcristalina [Avicel PH-105]),

para permitir a entrada de água controlada para causar relaxamento da tensão gradual do núcleo interno e eventualmente causar ruptura do revestimento insolúvel de um modo independente do pH.

[000282] A mesma suspensão de revestimento e processo de revestimento foram usados para núcleos de cloridrato de bupiriona como para núcleos de sildenafil.

Tabela 13

Formulação de suspensão de revestimento de barreira

Material	Quantidade	Função
Etilcelulose 20cps (Ethocel 20)	30,0 g	Polímero de revestimento insolúvel em água
Celulose microcristalina (Avicel PH-105)	60,0 g	Agente de regulação de membrana
Etanol 96%	1000 ml	Solvente

[000283] Uma carga de recipiente experimental de núcleos de cloridrato de bupiriona 10 mg foi revestida para determinar a quantidade de revestimento de barreira requerida para dar uma liberação retardada de entre 120 e 180 minutos, e para determinar o efeito de uma etapa de tratamento térmico (cura) após aplicar o revestimento de barreira.

[000284] As amostras selecionadas foram secadas em um forno de laboratório durante 15 horas a 60 °C e retestadas, para determinar o efeito do tratamento térmico. Os resultados são resumidos na tabela 14.

Tabela 14

Tempos de ruptura de amostras de comprimidos revestidos com barreira de cloridrato de bupiriona 10 mg antes e após o tratamento térmico em um forno de laboratório

Tempo de pulverização (minutos)	120	135	150	165
Peso de suspensão pulverizada (g)	1191	1339	1487	1638
Peso do revestimento médio (mg/compr.)	34,9	39,4	43,3	48,4

a) Tempo de ruptura de amostras testadas antes do tratamento térmico (n = 6):

Média (minutos)	75,0	102,3	123,7	155,2
Faixa (minutos)	66 - 81	84 - 127	107 - 133	142 - 197
SD (minutos)	4,9	16,2	9,9	20,8

b) Tempo de ruptura de amostras testadas antes do tratamento térmico (n = 6):

Média (minutos)	Não testado	128,0	142,2	Não testado
Faixa (minutos)		92 - 188	118 - 162	
SD (minutos)		32,3	15,6	

Batelada No. 2112/56

Tratamento térmico = 15 horas a 60 °C em um forno de laboratório.

[000285] Os resultados mostram que um peso do revestimento de aproximadamente 44 mg é requerido para obter tempos de ruptura de entre 120 e 180 minutos, após tratamento térmico, e que a etapa de tratamento térmico aumenta o tempo de ruptura médio por cerca de 20 minutos.

[000286] Outra carga de recipiente de núcleos de cloridrato de bupirona 10 mg foi revestida como uma barreira para investigar tratamento térmico recipiente de revestimento.

Tabela 15

Tempos de ruptura de comprimidos revestidos com barreira de cloridrato de bupirona 10 mg, antes e após tratamento térmico no recipiente de revestimento

Tempo de pulverização (minutos)	140	154	154	154
Peso de suspensão pulverizada (g)	1400	1525	1525	1525
Peso do revestimento médio (mg/compr.)	40,6	43,7	-----	-----
Tempo de tratamento térmico (minutos)	0	0	60	90

Tempo de ruptura (n = 6):

Média (minutos)	100,0	135,3	149,2	145,4 #
Faixa (minutos)	77 - 116	125 - 157	132 - 159	116 - 175 #
SD (minutos)	15,9	13,1	9,7	15,6 #

12 comprimidos testados

Batelada No. 2112/60

[000287] Os resultados foram similares para a experiência de revestimento inicial, indicando que aproximadamente 44 mg de revestimento são requeridos para obter o tempo de ruptura alvo de 120 a 180 minutos, combinado com um tratamento térmico de 60 minutos no recipiente de revestimento. Aquecimento durante 90 minutos não produz nenhuma mudança significativa no tempo de ruptura médio, indicando que o processo “cura” está completo após 60 minutos.

[000288] Para resumir, um peso do revestimento de barreira de entre 35 mg e 50 mg por núcleo, preferivelmente cerca de 44 mg por núcleo, foi verificado como sendo requerido para dar o atraso de tempo requerido antes da ruptura dos núcleos de cloridrato de bupiriona. Uma etapa de aquecimento (cura) parece ser requerida para estabilizar o revestimento, para evitar mudanças em tempo de ruptura quando os comprimidos de revestimento são armazenados. A etapa de aquecimento (cura) foi verificada para adicionar cerca de 20-30 minutos para o tempo de ruptura médio dos comprimidos (comparando os comprimidos revestidos antes e após o tratamento térmico).

Exemplo 8 Estudo clínico

[000289] Um estudo controlado cruzado, randomizado, para comparar os perfis farmacocinéticos de dois produtos de combinação, uma solução sublingual com um comprimido encapsulado versus um comprimido de combinação contendo ambos testosterona e citrato de sildenafil em mulheres saudáveis na pré-menopausa. Um total de 12 indivíduos receberam a formulação em ordem aleatória 1 (F1): Testosterona (0,5 mg) administrada sublingualmente como uma solução, seguido 2,5 horas depois por um comprimido encapsulado contendo 50 mg de sildenafil como citrato de sildenafil ou formulação 2 (F2): uma combinação fixa, comprimido consistindo de um componente de núcleo interno de 50 mg de sildenafil, como citrato de sildenafil, revestido com um revestimento polimérico

projetado para liberar o citrato de sildenafil 2,5 horas após a ingestão do comprimido. O comprimido de núcleo de sildenafil revestido é revestido com uma película com um revestimento polimérico de testosterona adicional, imediatamente dissolvendo, que libera 0,5 mg de testosterona sublingualmente dentro de 2 minutos.

[000290] O primeiro objetivo deste estudo foi comparar a farmacocinética de ciclodextrina de testosterona sublingual seguido por citrato de sildenafil como um comprimido encapsulado (F1) com administração de testosterona e citrato de sildenafil como um comprimido projetado para liberar os componentes em uma janela de tempo específica (F2).

[000291] O objetivo secundário foi investigar a janela tempo em que o revestimento de testosterona do comprimido de combinação é dissolvido sublingualmente.

Materiais e métodos

[000292] EDTA__de amostras de sangue total de 12 indivíduos, recebendo doses de fármaco de formulação 1 (F1) e formulação 2 (F2) em ordem aleatória, foram tomadas em pré-dose (-10 min) e a 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 e 1590 minutos após a dose.

[000293] As amostras de sangue, para a análise de testosterona (T), testosterona livre (FT) e dihidro-testosterona (DHT) foram tomadas em uma pré-dose e a 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90, 120, 145, 160, 240 e 1590 minutos após a dose (total 14 pontos de tempo).

[000294] As concentrações de testosterona, dihidro-testosterona e testosterona livre foram determinadas como descrito no exemplo 6.

[000295] As amostras de sangue, para a análise de sildenafil (S) e N-desmetil-sildenafil (NDS) foram tomadas para F1 a 145, 165, 180, 195, 210,

225, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 450, 570, 690, 810, 930 e 1590 minutos pós-dose (total 18 pontos de tempo) e para F2 a pré-dose e a 10, 30, 60, 90, 120, 135, 145, 165, 180, 195, 210, 225, 240, 270, 300, 330, 360, 390, 450, 570, 690, 810, 930 e 1590 minutos pós-dose (total 25 pontos de tempo).

[000296] Concentrações de sildenafil (S) N-desmetil-sildenafil (NDS) foram determinadas por HPLC-MS/MS como a seguir.

[000297] As amostras de plasma humano foram misturadas sob vórtice e 0,5 mL da amostra foi transferido para um tubo de ensaio limpo ao qual 20 µL de uma solução padrão interna (10 ng/mL) em metanol foi adicionado e misturada em vórtice. Então, 4 mL de metil-terciário-butil-éter (MTBE) foi adicionado, tubos foram tampados e agitados durante 10 minutos e então centrifugados durante 5 minutos a 2000 rcf. Os tubos foram colocados em um congelador instantâneo e a camada de água de fundo foi congelada. O sobrenadante foi transferido para um tubo limpo e evaporado até securo sob uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi reconstituído com 200 µL de solvente de reconstituição (50/50: MeOH/H₂O contendo 0,1% de ácido acético), transferido para frascos de vidro auto-amostrador e dispostos na bandeja sobre o auto-amostrador. Injeções de 7 µL foram feitas para análise de HPLC-MS/MS.

[000298] O teste de HPLC-MS/MS foi realizado usando o seguinte equipamento:

[000299] Sistema analítico: Applied Biosystem / espectrômetro de massa triplo quadrupolo MDS SCIEX API-4000 com *software* Analyst

[000300] Modo: Monitoramento de reação múltipla positiva

[000301] Interface: Pulverização de íons (pulverizador turbo)

[000302] Sistema HPLC: Sistema sensor Co - Shimadzu

[000303] Coluna HPLC: Phenomenex Kinetex, C18 dimensão 100 x 2,1 mm, tamanho de partícula 2,6 µm

[000304]	Medições (M/z):	
[000305]	Sildenafil	475 / 283
[000306]	N-desmetil-sildenafil	461 / 283
[000307]	D ₈ - N-desmetil –sildenafil	469 / 283

Análise farmacocinética

[000308] O *software* usado para a análise farmacocinética foi *software* Watson 7.2 Bioanalytical LIMS (Thermo Electron Corporation-Philadelphia-USA).

[000309] C_{max} e T_{max} foram lidos a partir dos valores observados. A meia vida foi calculada a partir da regressão linear não ponderada dos dados de transformados por logaritmos determinados na fase de eliminação do perfil farmacocinético. A área sob a curva (*O-último*) foi determinada como a área sob a concentração versus a curva de tempo do primeiro ponto de tempo para o último ponto de tempo com a concentração de fármaco mensurável com um modelo trapezoidal linear/logarítmico-linear. O AUC (0-∞) foi determinado por extrapolação a partir do ponto tempo onde a concentração de fármaco mensurável por último (C_p) ocorreu para infinidade de tempo. Isto foi realizado por divisão da concentração observada no último ponto de tempo pela taxa de eliminação constante determinada usando regressão linear de C_p versus dados de tempo (técnica de extrapolação padrão). *Tlag* foi determinado como o primeiro ponto de tempo com uma concentração mensurável.

Resultados

[000310] Um total de 12 indivíduos recebeu em ordem aleatória ambas as formulação 1 (F1) e formulação 2 (F2).

Tabela 16. Parâmetros farmacocinéticos de testosterona (T), testosterona livre (FT) e dihidro-testosterona (DHT), sildenafil (S) e N-desmetil-sildenafil (NDS).

Parâmetros farmacocinéticos para Testosterona

Dosagem	Cmax (ng/mL)	Tmax (horas)	AUC (0- último) (ng* horas /mL)	T1/2 (horas)	Constante de taxa (λz) (1/ horas)
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

Parâmetros farmacocinéticos para Testosterona-livre

Dosagem	Cmax (ng/mL)	Tmax (horas)	AUC (0- último) (ng* horas /mL)	T1/2 (horas)	Constante de taxa (λz) (1/ horas)
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

Parâmetros farmacocinéticos para Di-hidro-testosterona

Dosagem	Cmax (ng/mL)	Tmax (horas)	AUC (0- último) (ng* horas /mL)	T1/2 (horas)	Constante de taxa (λz) (1/ horas)
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

Parâmetros farmacocinéticos para sildenafil

Dosagem	Cmax (ng/mL)		Tmax (horas)	AUC (0-último) (ng* horas /mL)	T1/2 (horas)		Constante de taxa (λz) (1/ horas)
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

Parâmetros farmacocinéticos para N-desmetil-sildenafil

Dosagem	Cmax (ng/mL)		Tmax (horas)	AUC (0-último) (ng* horas /mL)	T1/2 (horas)		Constante de taxa (λz) (1/ horas)
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

[000311] As concentrações médias de testosterona e testosterona livre a partir dos perfis de tempo de plasma medidas após administração oral de uma dose única de testosterona (0,5 mg) usando o regime de dosagem de F1 e F2 em mulheres saudáveis na pré-menopausa são mostradas nas figuras 12 e 13.

[000312] A concentração média de sildenafil a partir dos perfis de tempo de plasma medidos após administração oral de uma dose única de sildenafil (50 mg) usando os regimes de dosagem de F1 e F2 em mulheres saudáveis na pré-menopausa é mostrado na figura 14. Porque a testosterona é endógena no plasma, para todos os cálculos a concentração de pré-dose foi subtraída a concentração determinada após a dosagem. As concentrações calculadas foram usadas para cálculos PK. Um indivíduo foi excluído de cálculos PK para o grupo de dosagem F2 com a análise de testosterona,

dihidro-testosterona e testosterona livre.

[000313] Outro indivíduo não foi excluído nos cálculos PK de testosterona livre para o grupo de dosagem F1.

[000314] Os resultados farmacocinéticos mostram que a testosterona foi rapidamente absorvida com um Tmax na faixa entre 10 e 20 minutos e uma meia vida média de aproximadamente 37 minutos. Os resultados de testosterona livre mostraram um quadro comparável aos resultados de testosterona. Tmax e meia vida para dihidro-testosterona foram, no entanto, depois do que para testosterona. Deve-se notar o AUC médio com dosagem F2 foi maior para testosterona, dihidrotestosterona e testosterona livre comparado com a dosagem F1.

[000315] Exposição ao sildenafil foi prolongada e não começou até aproximadamente três horas após a primeira dosagem. O Tmax médio para sildenafil foi quase de 4 horas com dosagem F1 e logo durante 3 horas com dosagem F2. N-desmetil-sildenafil seguiu o mesmo padrão como sildenafil, isto é, um Tmax de apenas alguns minutos depois e uma meio vida comparável. Deve-se notar que o AUC médio com dosagem F1 é maior para sildenafil e N-desmetil-sildenafil comparado com a dosagem F2.

[000316] O Tmax – Tlag para sildenafil usando a dosagem F2 é $3,10 - 2,74 = 0,36$ h (ver tabela 16), que indica que a concentração máxima de sildenafil é alcançada muito rápido após a ruptura do núcleo do dispositivo de distribuição de dois fármacos.

Exemplo 9

[000317] Núcleos com uma composição como mostrado na tabela 17 foram revestidos com 21,5 mg de revestimento de etilcelulose/avicel (1:1 p/p). Experimentos de testes de dissolução *in vitro* foram realizados usando um aparelho de dissolução USP no. II (Prolabo, Rowa techniek BV) com uma velocidade de rotação de 50 rpm e 1000 ml de meio a 37°C (n=6). O meio de

dissolução usado foi um tampão de citrato, pH 4.5. A quantidade de sildenafil dissolvida foi continuamente determinada por absorção de UV a um comprimento de onda de 291 nm.

[000318] Exemplos representativos de dissolução de comprimidos individuais são mostrados na figura 15.

Tabela 17. Composição de núcleos

Material	Quantidade(mg por comprimido)
Citrato de sildenafil	70,24
Celulose microcristalina (Avicel PH-200)	102,88
Fosfato dicálcico anidro (A-TAB)	102,88
Croscarmellose de sódio (Ac-Di-Sol)	12,0
Estearato de magnésio (fonte vegetal)	12,0
<i>Total</i>	<i>300,0</i>

Exemplo 10.

[000319] Exemplos representativos de experimentos de dissolução de comprimidos individuais com núcleos revestidos tendo uma composição como mostrado na tabela 18, são mostrados na figura 16.

[000320] Experimentos de testes de dissolução *in vitro* foram realizados usando um aparelho de dissolução USP no. II (Prolabo, Rowa techniek BV) com uma velocidade de rotação de 50 rpm e 1000 ml de meio a 37°C (n=6). O meio de dissolução usado foi um tampão de citrato, pH 4.5. A quantidade de sildenafil dissolvida foi continuamente determinada por absorção de UV a um comprimento de onda de 291 nm.

Tabela 18. Composição de núcleos revestidos

Citrato de sildenafil	70,24
Fosfato dicálcico anidro	102,88
Celulose microcristalina (Avicel PH200)	102,88
Croscarmellose de sódio	12,00
Estearato de magnésio	12,00
Etilcelulose 20 cps	14,00
Celulose microcristalina (Avicel PH105)	28,00
<i>Subtotal:</i>	<i>342,00</i>

REIVINDICAÇÕES

1. Dispositivo de distribuição de dois fármacos, caracterizado pelo fato de compreender uma distribuição de fármacos de liberação imediata, controlado no tempo, compreendendo

um núcleo compreendendo 10-50% (p/p) de celulose microcristalina, 20-70% (p/p) sulfato de cálcio diidratado, fosfato de cálcio dibásico anidro ou uma combinação destes, como carga, e 0,1-30% (p/p) de um primeiro ingrediente ativo,

em que o núcleo também compreende de 0% a 6% (p/p) de carboximetilcelulose de sódio reticulada; em que a celulose microcristalina e a carboximetilcelulose de sódio reticulada estão presentes em uma proporção entre cerca de 6:1 (p/p) a 14:1 (p/p); e

um primeiro revestimento circundando o núcleo, o referido primeiro revestimento compreendendo etilcelulose como um polímero hidrofóbico e uma celulose microcristalina como uma substância hidrofílica, em que a razão em massa do polímero hidrofóbico e da substância hidrofílica é entre 1: 5 e 5: 1;

em que o primeiro revestimento do sistema de liberação de fármaco é circundado por um segundo revestimento que compreende um segundo ingrediente ativo,

em que o segundo revestimento compreende uma ciclodextrina, ou um derivado ou polímero do mesmo,

em que o primeiro ingrediente ativo é um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) ou um agonista do receptor 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1Ara), e

em que o segundo ingrediente ativo é a testosterona ou um análogo funcional da testosterona.

2. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende:

entre 100 mg e 150 mg de uma celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de 100 micron e um teor de umidade de 3,0 a 5,0%;

entre 100 mg e 150 mg de sulfato de cálcio diidratado, fosfato de cálcio dibásico anidro, ou uma combinação dos mesmos;

entre 25 mg e 100 mg de citrato de sildenafila;

entre 10 mg e 20 mg de carboximetilcelulose de sódio reticulada;

entre 1 mg e 2 mg de estearato de magnésio;

o primeiro revestimento compreendendo:

entre 5 mg e 20 mg de etilcelulose com uma viscosidade de 20 centipoise (cps);

entre 5 mg e 20 mg de uma celulose microcristalina com um tamanho nominal de partícula de cerca de 20 micron e uma umidade de menos de 5,0%;

o segundo revestimento compreendendo:

entre 1 mg e 2 mg de hidroxipropilmetilcelulose 5cps;

entre 2 mg e 3,5 mg de hidróxi-propil beta-ciclodextrina; e

entre 0,1 mg e 1 mg de testosterona.

3. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende:

entre 50 mg e 150 mg de celulose microcristalina com um tamanho de partícula nominal de 100 micron e um teor de umidade de 3,0 a 5,0%;

entre 150 mg e 250 mg de sulfato de cálcio diidratado, fosfato de cálcio dibásico anidro, ou uma combinação dos mesmos;

entre 1 mg e 20 mg de cloridrato de buspirona;

entre 10 mg e 20 mg de carboximetilcelulose de sódio reticulada;

entre 1 mg e 10 mg de estearato de magnésio;
o primeiro revestimento compreendendo:
entre 5 mg e 20 mg de etilcelulose com uma viscosidade de 20 centipoise (cps);

entre 10 mg e 50 mg de uma celulose microcristalina com um tamanho nominal de partícula de cerca de 20 micron e uma umidade de menos de 5,0%;

o segundo revestimento compreendendo:

entre 1 mg e 2 mg de hidroxipropilmetilcelulose 5cps;

entre 2 mg e 3,5 mg de hidroxipropil beta-ciclodextrina; e

entre 0,1 mg e 1 mg de testosterona.

4. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, caracterizado pelo fato de que a celulose microcristalina no núcleo está entre 20 e 45% p/p do núcleo.

5. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizado pelo fato de que a celulose microcristalina no núcleo tem um tamanho de partícula nominal de 100 µm e um teor de umidade de 3,0 a 5,0%.

6. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende citrato de sildenafil como inibidor de PDE5.

7. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizado pelo fato de que o núcleo compreende cloridrato de buspirona como 5-HT1Ara.

8. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, caracterizado pelo fato de que a celulose microcristalina no primeiro revestimento tem um tamanho nominal de partículas de cerca de 20 microns e um teor de umidade inferior a 5,0%.

9. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1-8, caracterizado pelo fato de que o segundo revestimento compreende entre 1 e 30% p/p de hidroxipropilmetilcelulose, com base no peso total do segundo revestimento.

10. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, caracterizado pelo fato de que o segundo revestimento compreende entre 5 e 50% p/p de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, com base no peso total do segundo revestimento.

11. Dispositivo de distribuição de dois fármacos de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, caracterizado pelo fato de que o segundo ingrediente ativo é a testosterona.

12. Dispositivo de distribuição de dois fármacos, caracterizado pelo fato de compreender um sistema de distribuição de fármacos de liberação imediata, controlado no tempo para administração sublingual de um primeiro e segundo ingrediente ativo a um indivíduo em necessidade do mesmo, o sistema compreendendo:

20-45% (p/p), com base no peso total do núcleo, de celulose microcristalina tendo um tamanho de partícula nominal de 100 micron e um teor de umidade de 3,0 a 5,0%,

20-70% (p/p), com base no peso total do núcleo, de sulfato de cálcio diidratado ou fosfato de cálcio dibásico anidro como carga,

0,1-30% (p/p), com base no peso total do núcleo, de um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) ou de um agonista do receptor 5-hidroxitriptamina 1A (5-HT1Ara), como referido primeiro ingrediente ativo;

0-6% p/p, com base no peso total do núcleo, de carboximetilcelulose de sódio reticulada, e

0,5-5% p/p, com base no peso total do núcleo, de estearato de magnésio,

um primeiro revestimento circundando o núcleo, o referido primeiro revestimento compreendendo:

etilcelulose como um polímero hidrofóbico e uma celulose microcristalina tendo tamanho nominal de partículas de cerca de 20 micron e um teor de umidade de menos que 5% como uma substância hidrofílica, em que a razão em massa do polímero hidrofóbico e da substância hidrofílica é entre 1: 5 e 5: 1;

em que o primeiro revestimento é circundado por um segundo revestimento compreendendo:

1-30% p/p, com base no peso total do segundo revestimento, de hidroxipropilmetilcelulose,

5-50% p/p, com base no peso total do segundo revestimento, de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, e

0,5-10% p/p, com base no peso total do segundo revestimento, de testosterona como o referido segundo ingrediente ativo.

13. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de que a razão de massa do polímero hidrofóbico e da substância hidrofílica no primeiro revestimento está entre 1: 3 e 2: 1.

14. Dispositivo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, caracterizado pelo fato de que a celulose microcristalina tendo um tamanho de partícula nominal de 100 micron e um teor de umidade de 3,0 a 5,0% está presente no núcleo em uma quantidade de 30-50% p/p com base no peso total do núcleo.

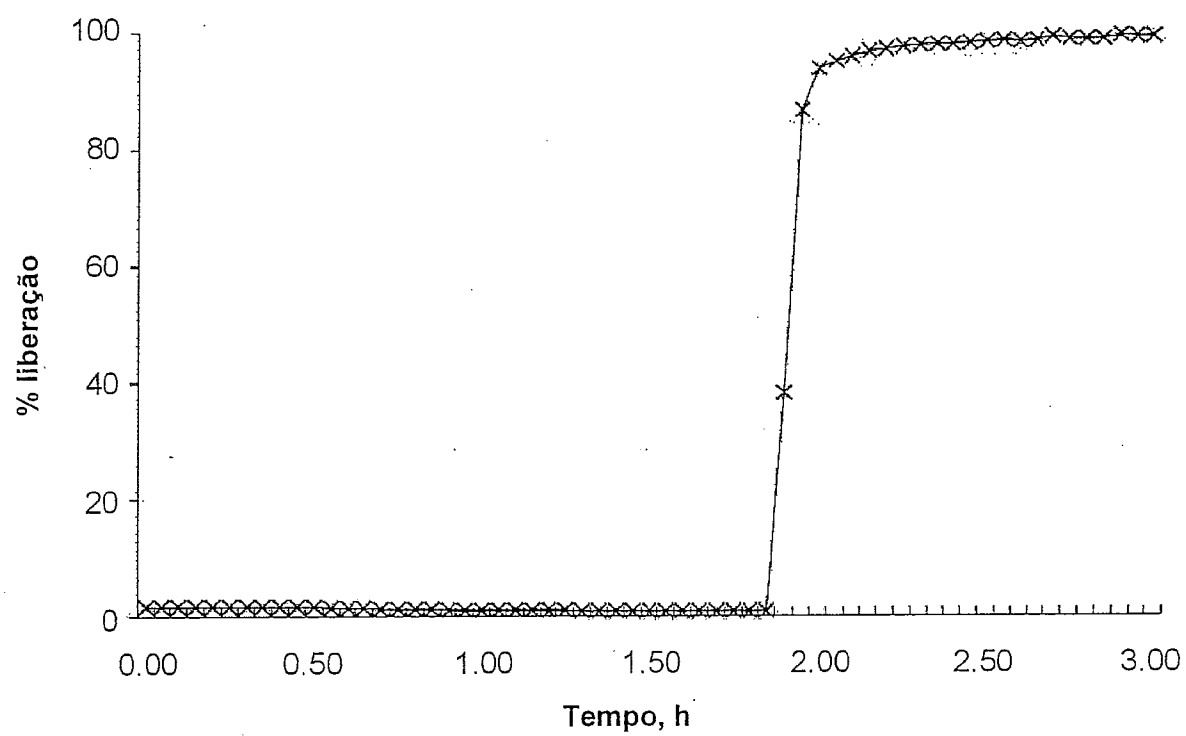


FIG. 1

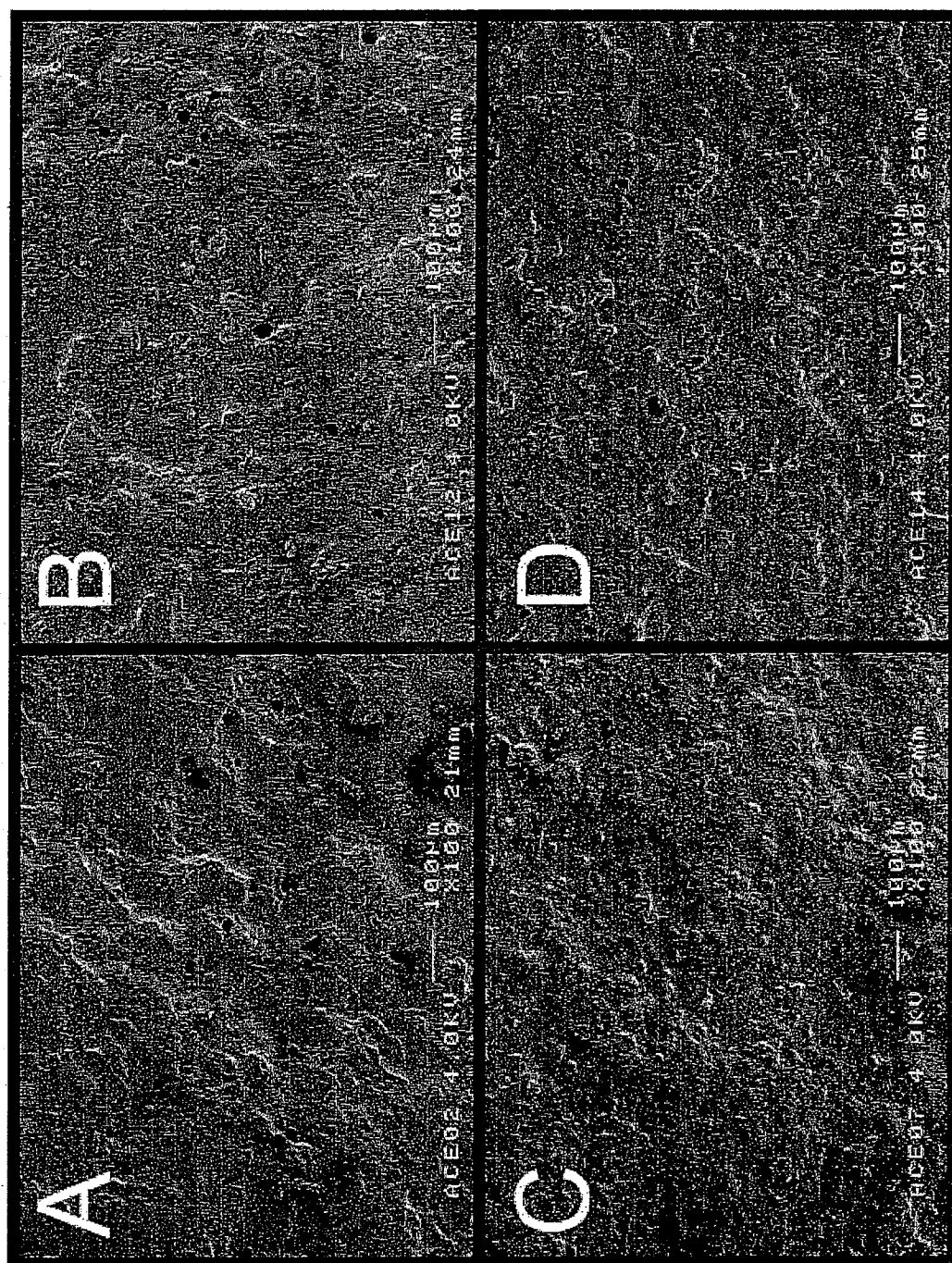


FIG. 2

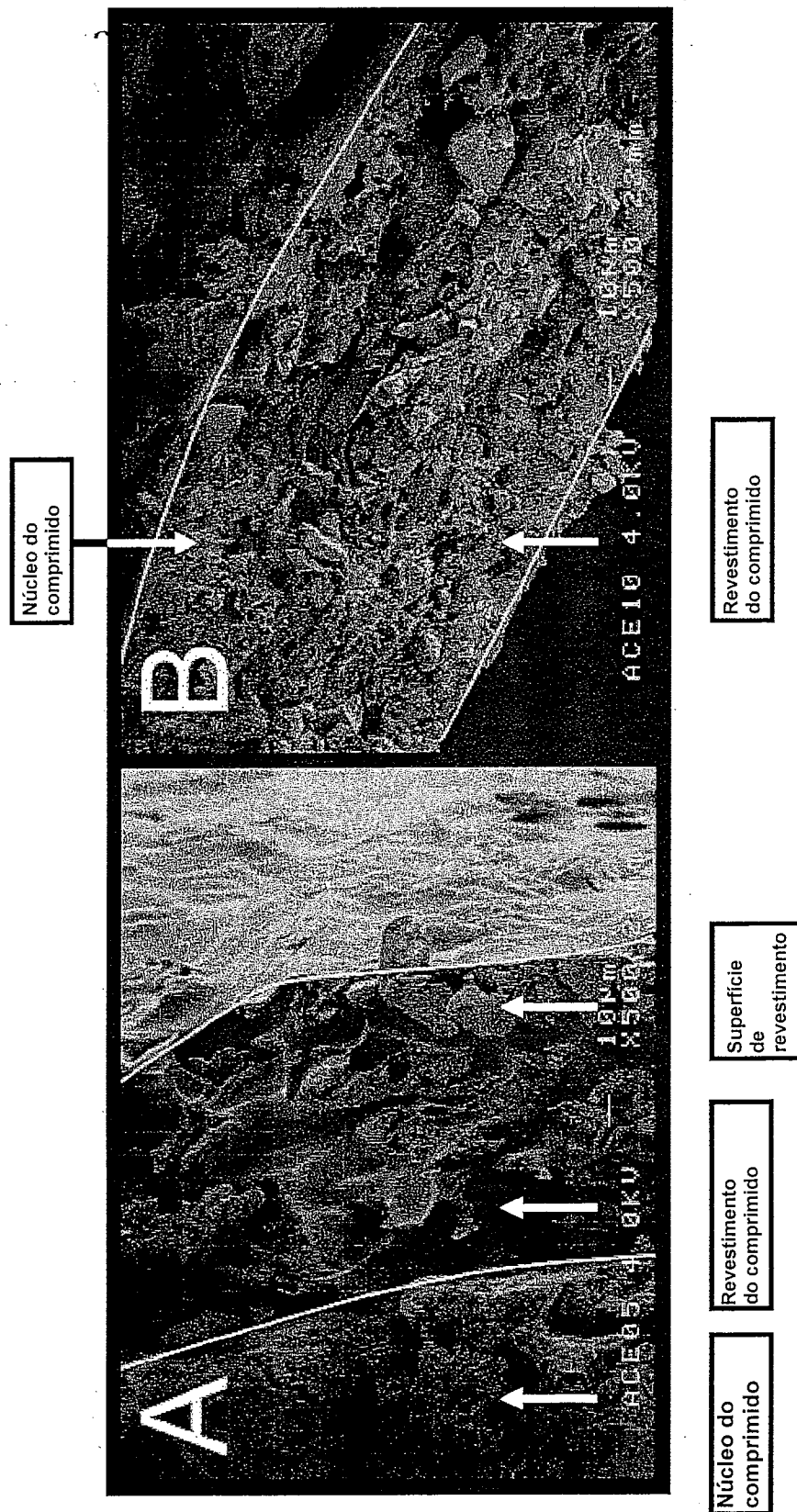


FIG. 3

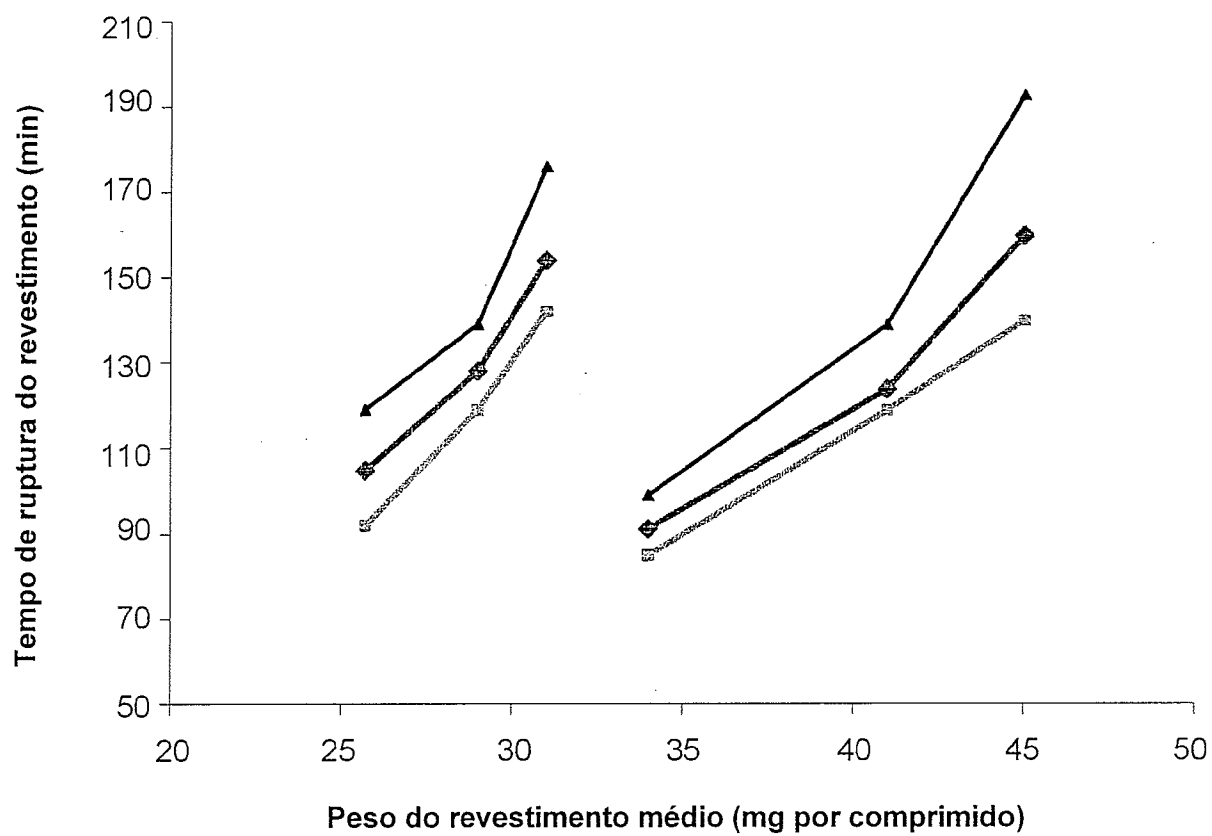


FIG. 4

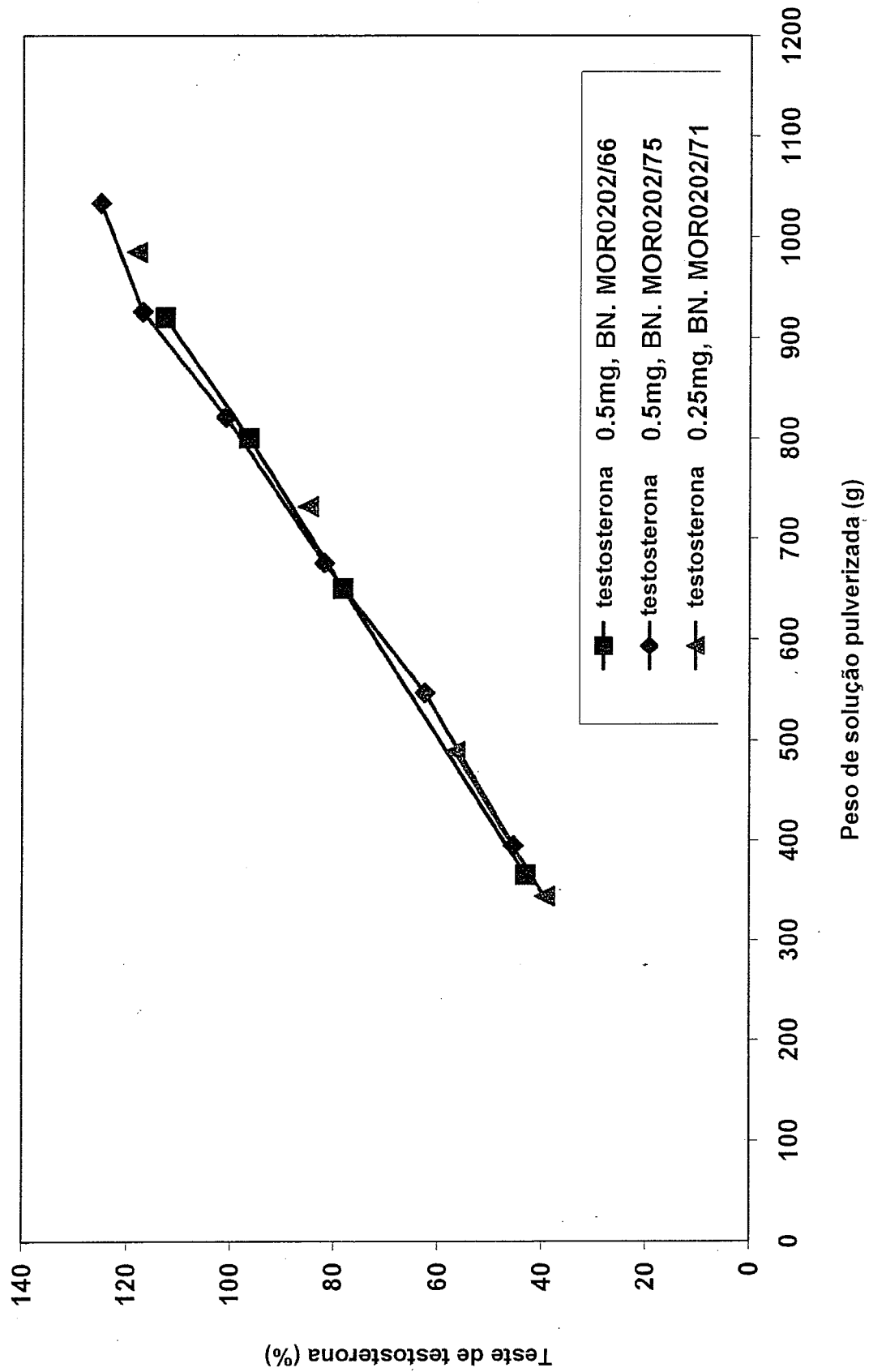


FIG. 5

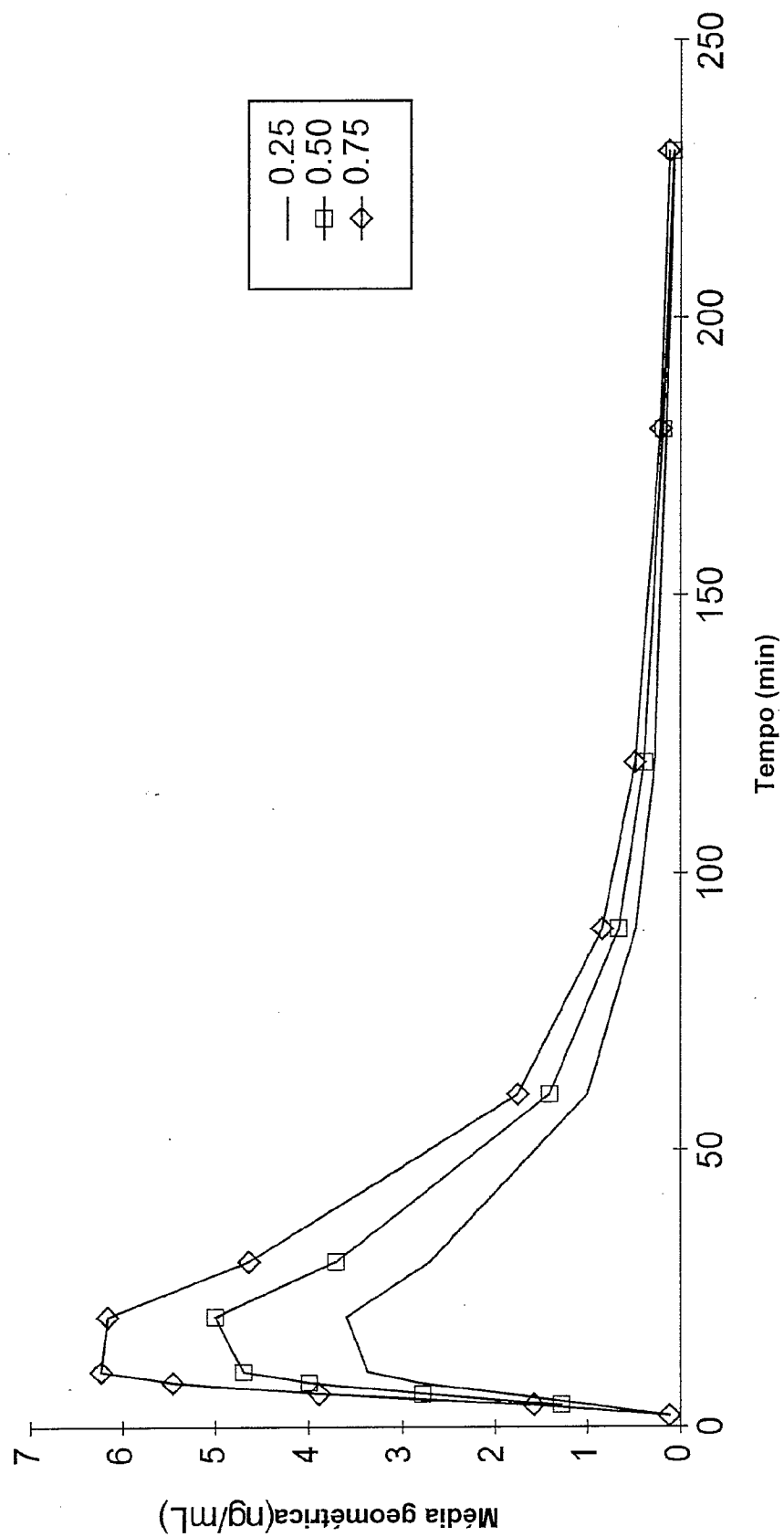


FIG. 6

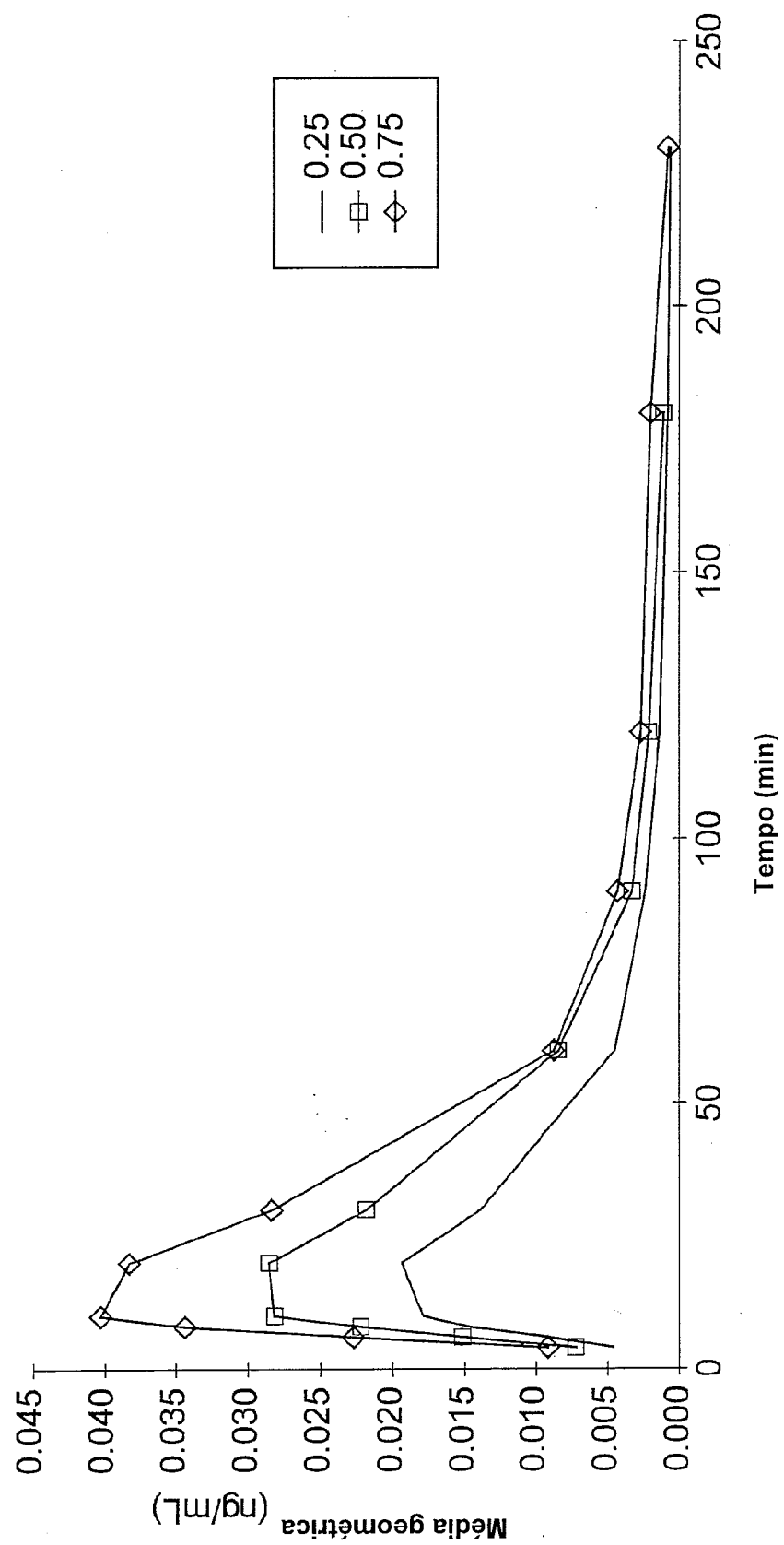


FIG. 7

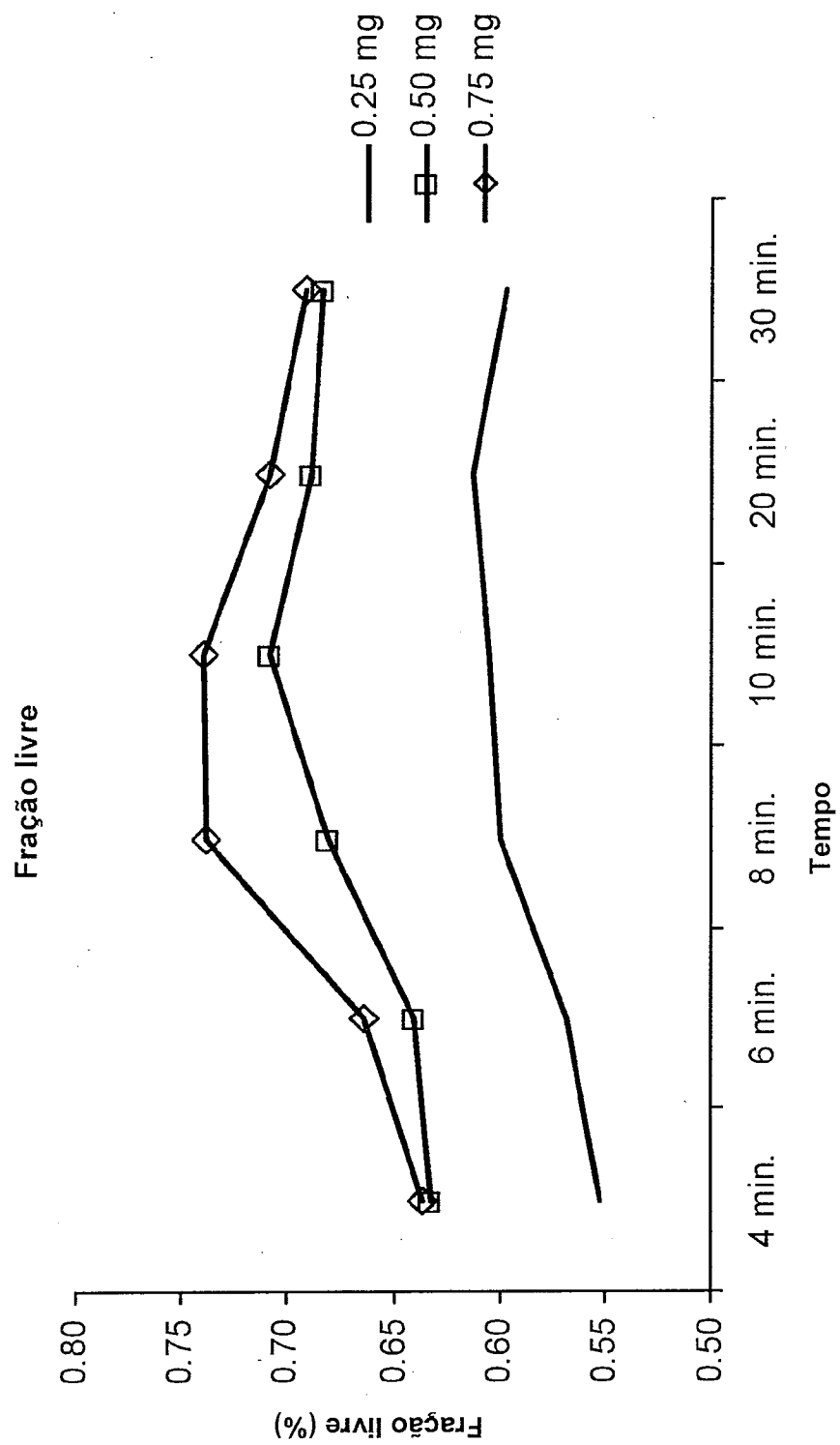


FIG. 8

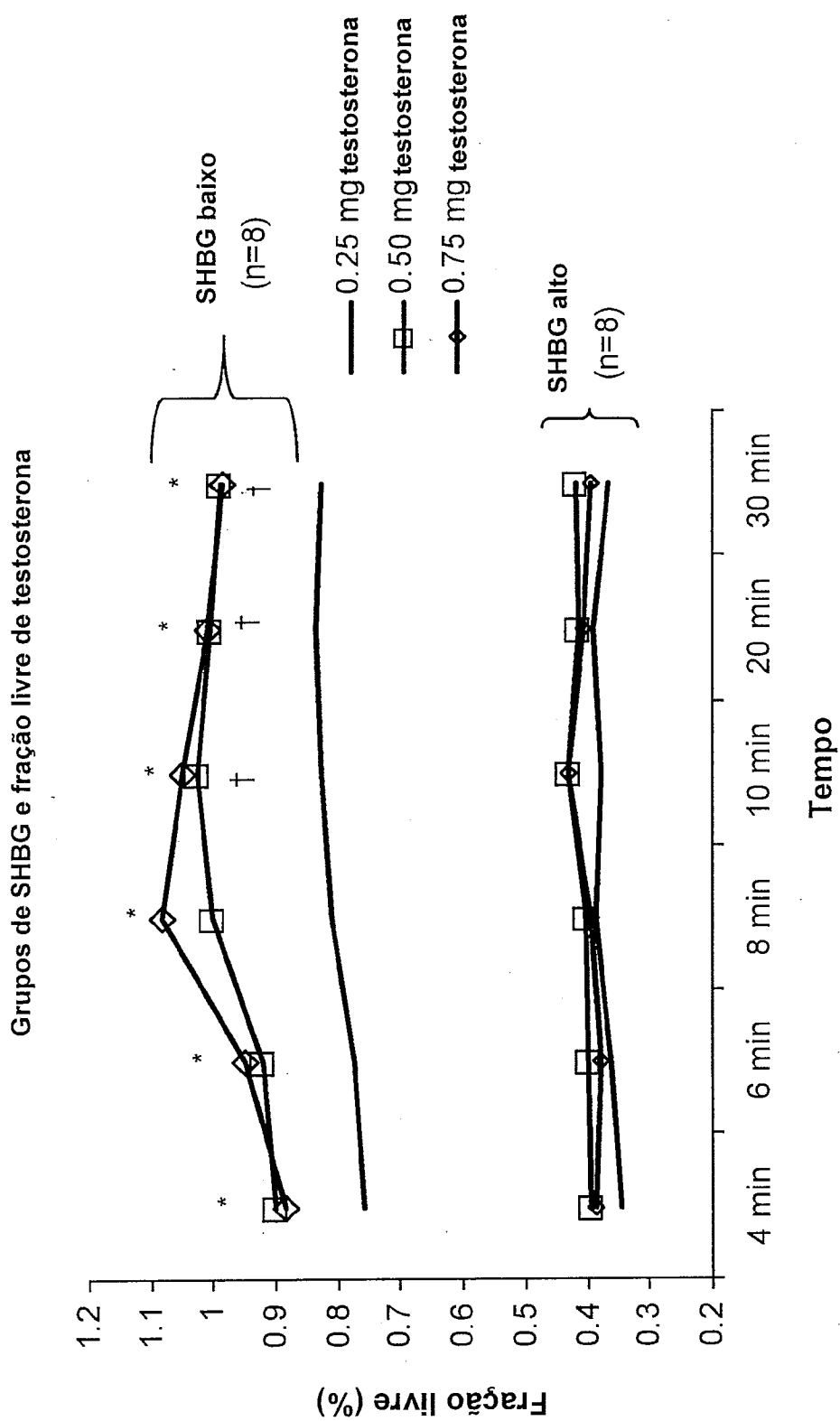


FIG. 9

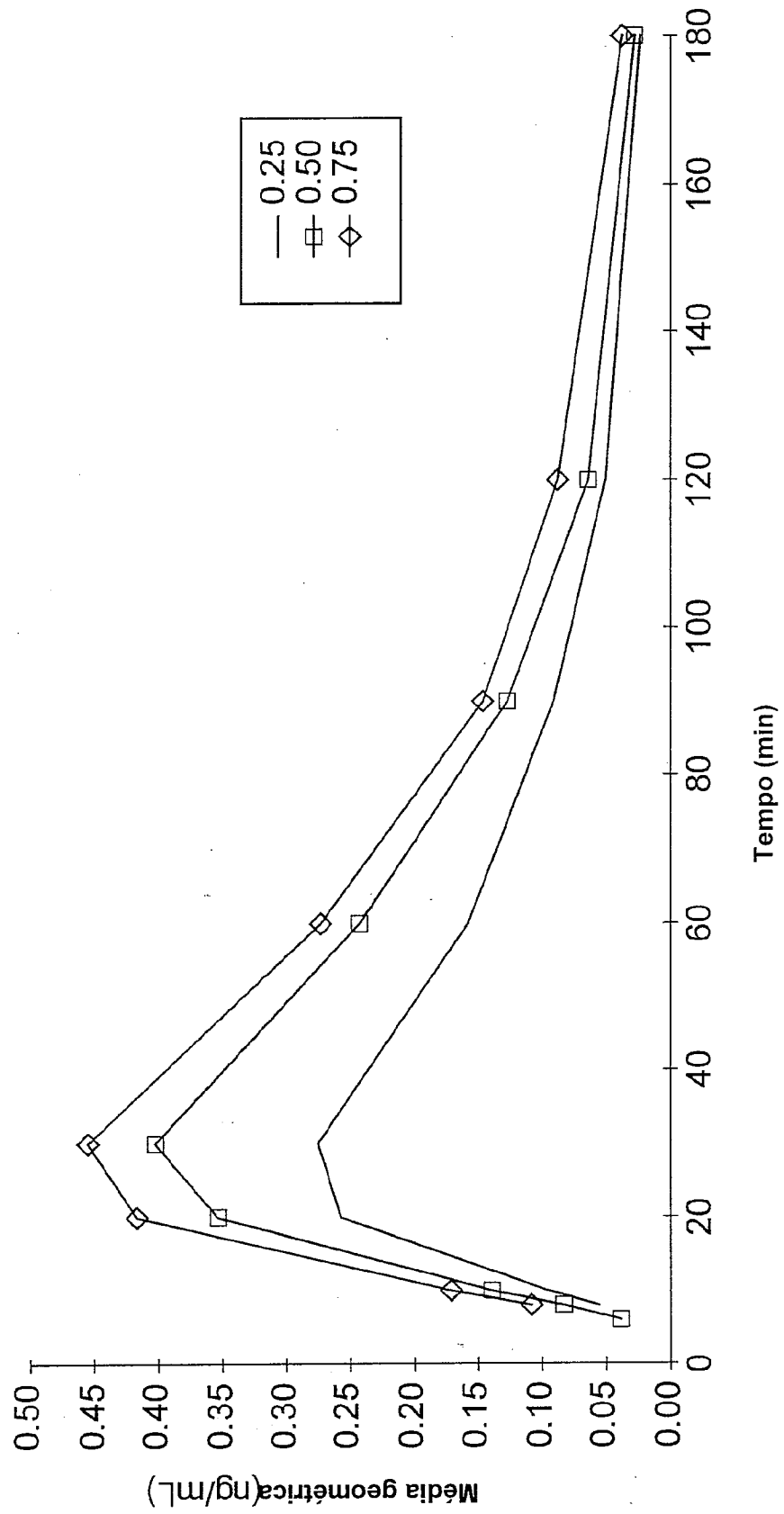
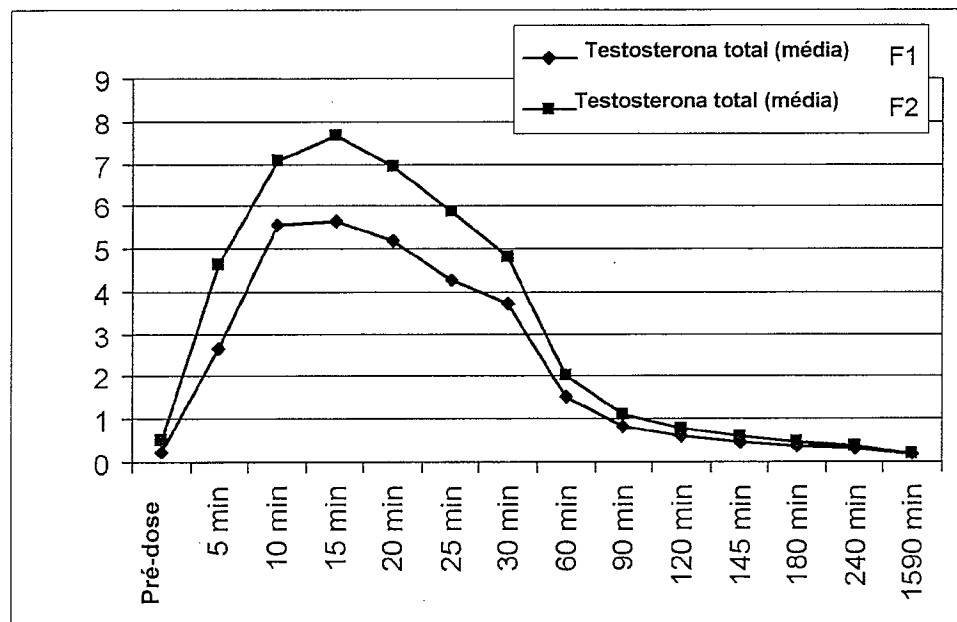


FIG. 10

A



B

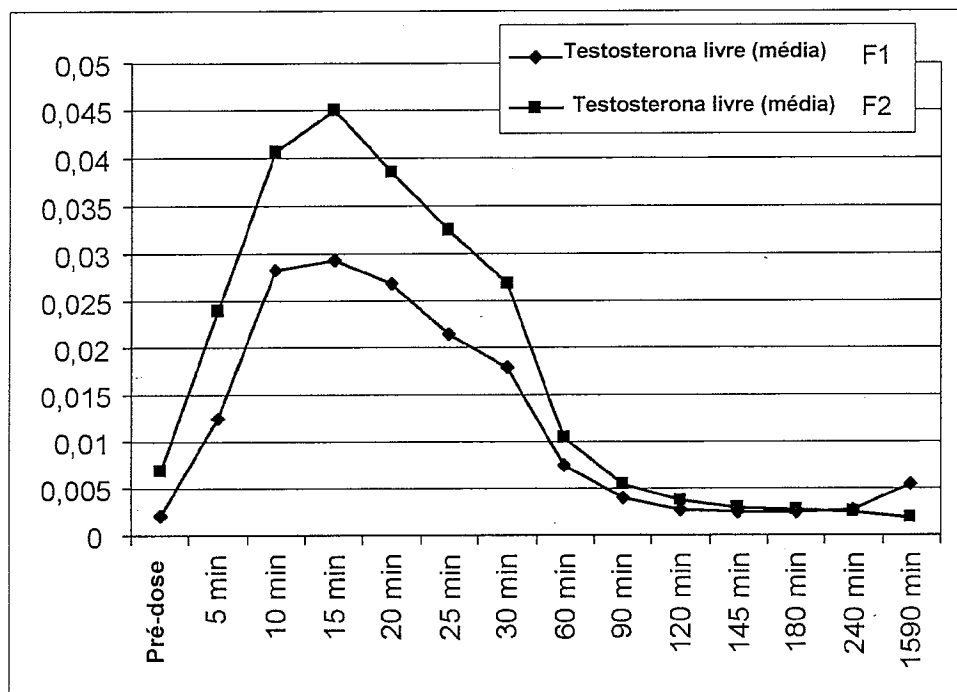


FIG. 11

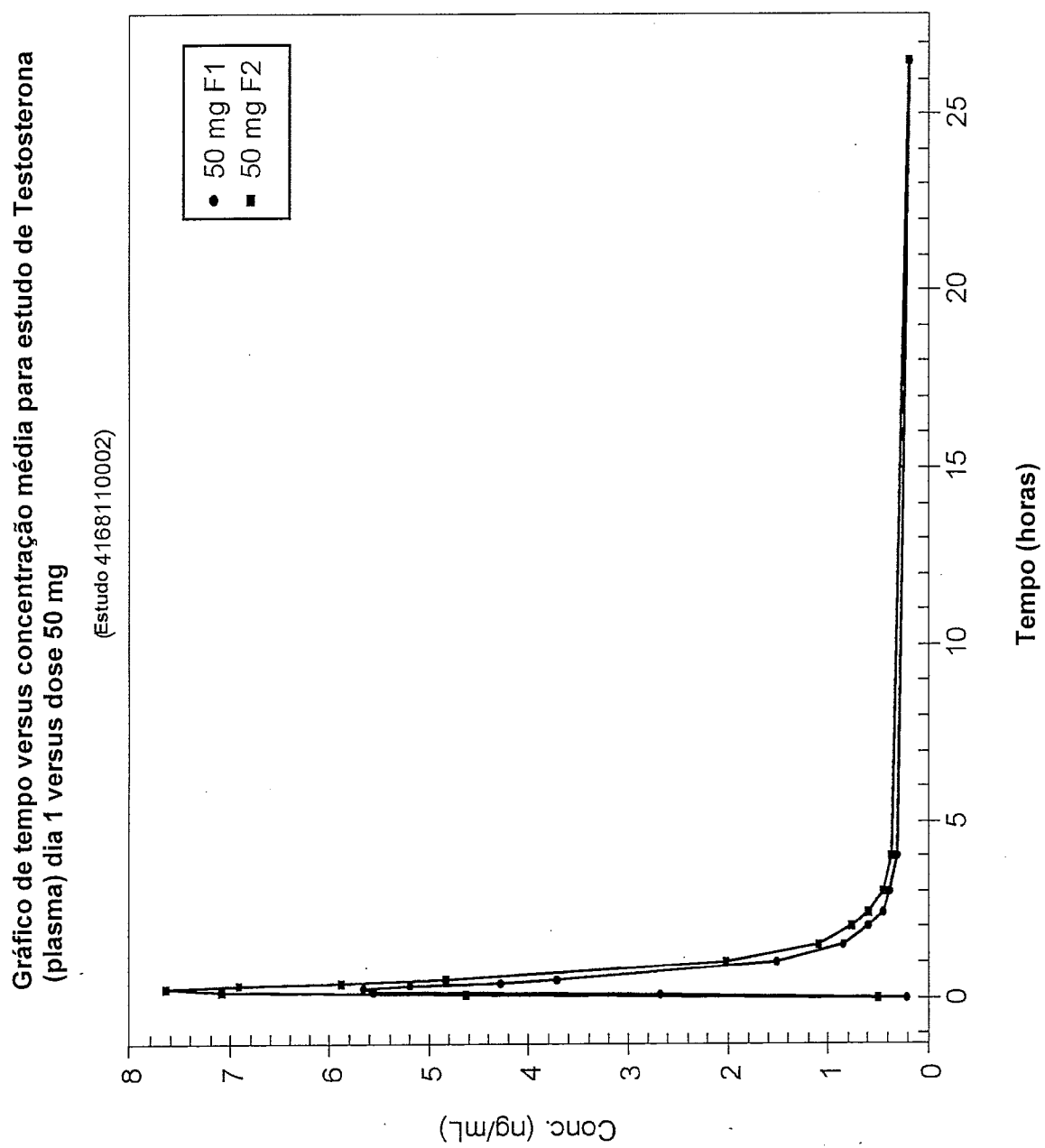


FIG. 12

Gráfico de tempo versus concentração média para estudo de Testosterona livre
(plasma) dia 1 versus dose 50 mg

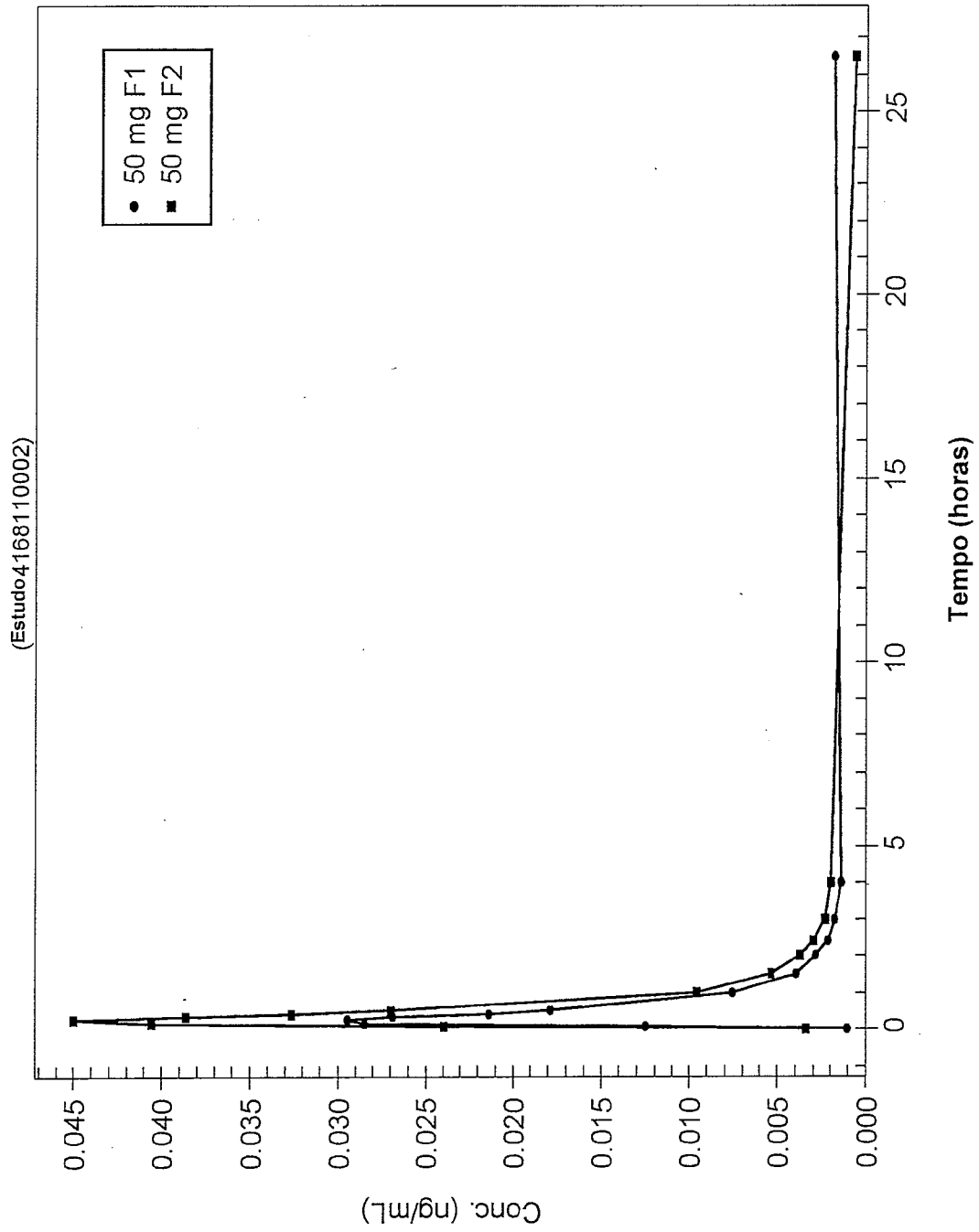


FIG. 13

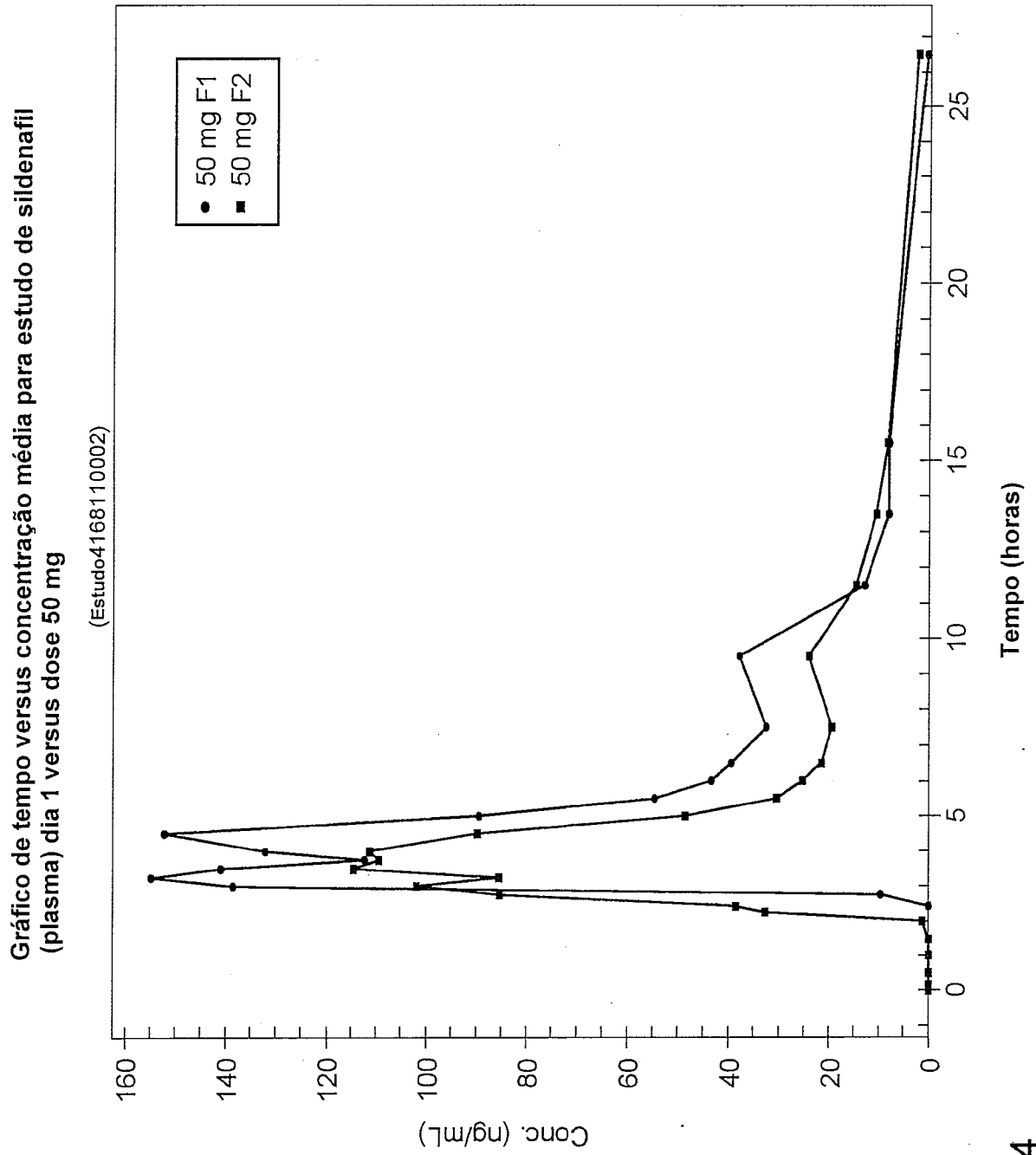


FIG. 14

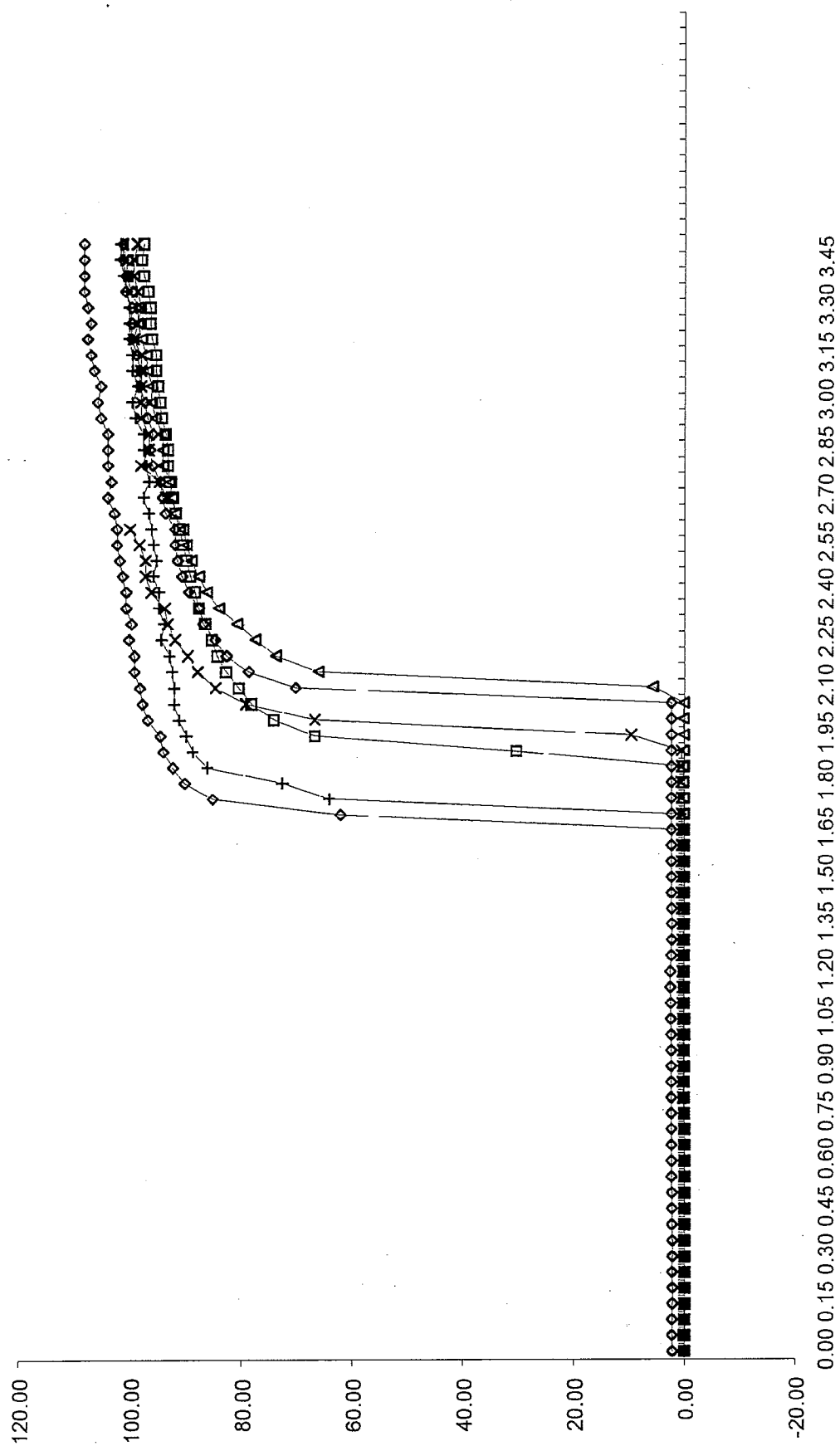


FIG. 15

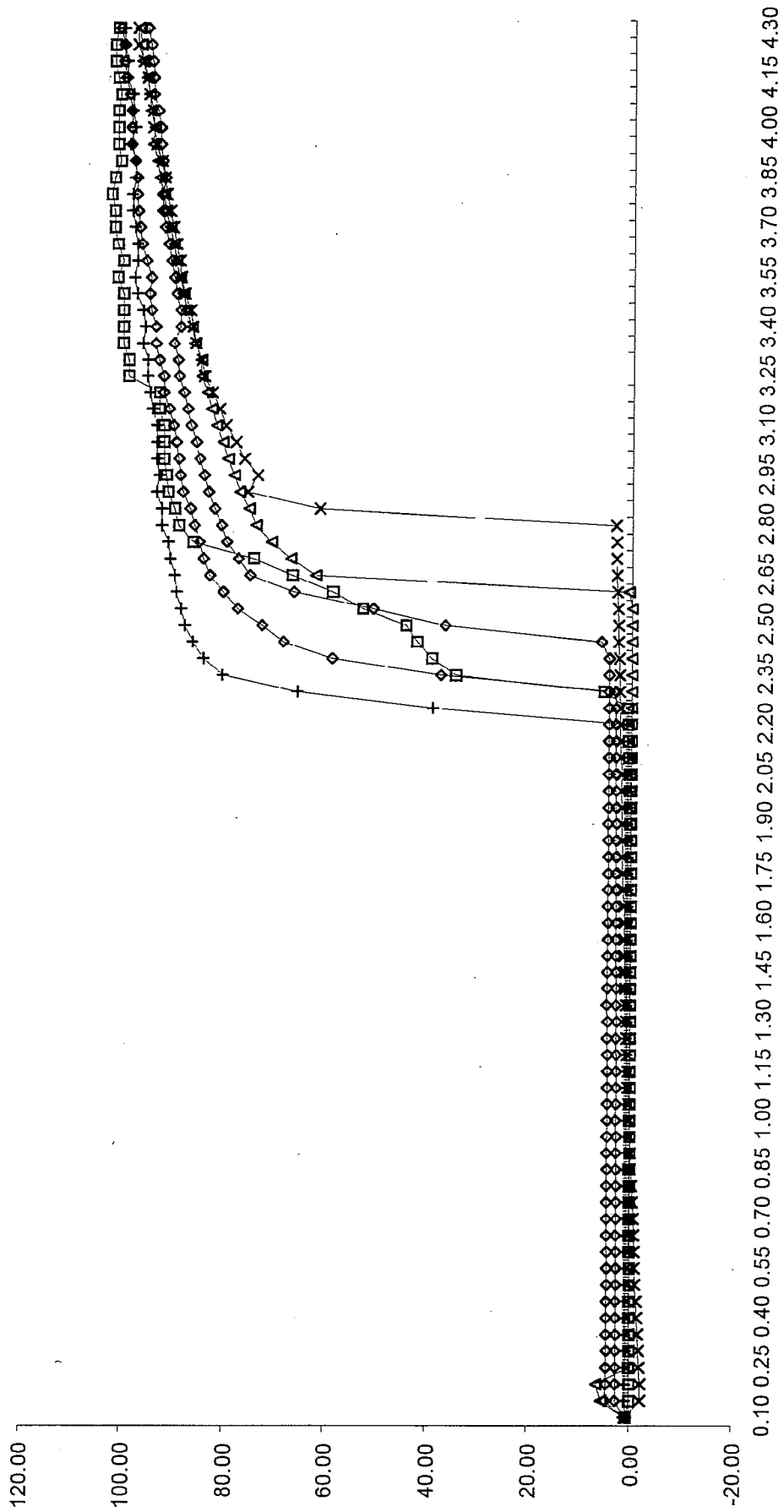


FIG. 16