



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109908099 B

(45) 授权公告日 2021.10.29

(21) 申请号 201910244873.X

勒默斯

(22) 申请日 2012.05.14

安科·科内鲁斯·艾森斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

亨德里克·威廉·弗里亚林克

申请公布号 CN 109908099 A

莱昂纳德斯·赫拉尔杜斯·约瑟

夫·德利德

(43) 申请公布日 2019.06.21

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限

(30) 优先权数据

责任公司 11240

11166091.6 2011.05.13 EP

代理人 张晓影

11181165.9 2011.09.13 EP

(51) Int.CI.

11183732.4 2011.10.03 EP

A61K 9/36 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61K 47/38 (2006.01)

201280034770.7 2012.05.14

A61K 47/02 (2006.01)

(73) 专利权人 EB IP希博里塔布斯有限责任公司

A61K 31/568 (2006.01)

地址 荷兰阿尔梅勒

A61P 15/00 (2006.01)

审查员 聂俊杰

(72) 发明人 约翰内斯·马蒂纳斯·马里亚·布

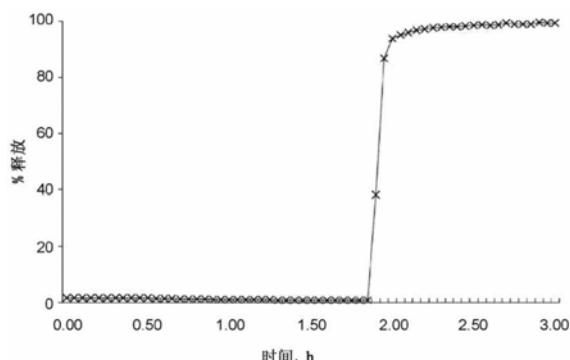
权利要求书2页 说明书41页 附图16页

(54) 发明名称

药物递送系统

(57) 摘要

本发明涉及药物递送系统,具体地用于将第一活性成分口服给予需要其的受试者的受时间控制、立即释放的药物递送系统。本发明另外还涉及双重药物递送装置,其包括根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统,其进一步包括包含第二活性成分的第二包衣。



1. 一种用于活性成分舌下给药的片剂,所述片剂包括核、在所述核的外表面上的外包衣以及可选地使所述外包衣与所述核分离的分离包衣,其中,所述外包衣包括以下的混合物:

- 无定形形式的量在0.1mg-10mg之间的类固醇作为活性成分;

- 量在0.25mg-25mg之间的包衣聚合物,所述包衣聚合物包含选自改性的纤维素、聚维酮、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸甲酯/乙酯的成膜成分;

量在0.25mg-25mg之间的环糊精、聚乙烯吡咯烷酮或者它们的组合,

- 量在0.0%w/w-10%w/w之间的水;以及可选地
甜味剂和/或香料。

2. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述环糊精、聚乙烯吡咯烷酮或者它们的组合以在0.5mg-12.5mg之间的量存在。

3. 根据权利要求1所述的片剂,其中,用于舌下给药的所述活性成分以0.2mg-5mg之间的量存在。

4. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述活性成分是睾酮和/或二氢睾酮。

5. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述包衣聚合物是羟丙基甲基纤维素。

6. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述外包衣包括:

在1mg至2mg之间的羟丙基甲基纤维素5cps;

在2mg至3.5mg之间的羟丙基 β -环糊精;和

在0.1mg至1mg之间的睾酮。

7. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述核包括基于所述核的总重量相对量在0.1至60%w/w之间的另外的活性成分。

8. 根据权利要求1所述的片剂,其中,使所述外包衣与所述核分离的所述分离包衣存在,所述分离包衣包括疏水聚合物和亲水物质。

9. 根据权利要求8所述的片剂,其中,所述分离包衣包括质量比在1:5至5:1之间的所述疏水聚合物和所述亲水物质。

10. 根据权利要求8所述的片剂,其中,所述分离包衣包括乙基纤维素作为所述疏水聚合物。

11. 根据权利要求8所述的片剂,其中,所述分离包衣包括微晶纤维素作为所述亲水物质。

12. 根据权利要求7所述的片剂,其中,所述片剂提供所述另外的活性成分的受时间控制的立即释放。

13. 根据权利要求12所述的片剂,其中,在所述片剂给药后2小时后,所述片剂提供所述另外的活性成分的立即释放。

14. 根据权利要求1所述的片剂,其中,所述核包括另外的活性成分、纤维素和填料。

15. 根据权利要求14所述的片剂,其中,所述核包括10-50%w/w的微晶纤维素、20-70%w/w的无水磷酸氢钙或脱水硫酸钙作为填料和润滑剂,其中百分比是基于所述核的总重量。

16. 根据权利要求14所述的片剂,其中,所述核包括10-50%w/w的微晶纤维素、20-70%w/w的无水磷酸氢钙或脱水硫酸钙作为填料和0.1-10%w/w的硬脂酸镁,其中百分比是基于所述核的总重量。

17. 根据权利要求15或16所述的片剂,其中,所述核进一步包括重量百分比小于6%的交联羧甲基纤维素钠。

18. 根据权利要求7所述的片剂,其中,所述核包括0.1至30% w/w的PDE5抑制剂或5-HT1a受体激动剂作为所述另外的活性成分。

药物递送系统

[0001] 本申请是申请日为2012年5月14日、发明名称为“药物递送系统”的中国专利申请号201280034770.7的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及药物配制品和药物递送领域。更具体地，本发明涉及受时间控制、立即释放的药物递送系统。本发明另外涉及双重药物递送装置，其包括用于第一活性成分的受时间控制、立即释放和第二活性成分的受控释放的受时间控制、立即释放的药物递送系统。本发明进一步涉及用于活性成分舌下给药的配制品。

[0003] 药物研究越来越关注改善期望的治疗目标同时降低副作用的智能药物递送系统。本发明提供了用于设计包括口服配制品的、允许受控释放的药物配制品(如定时释放的配制品)的智能药物递送系统。

背景技术

[0004] 本领域显示了活性成分受控释放问题的多种解决方案。例如，双氯芬酸难溶于酸性介质，这影响药物的溶解度和吸收。延时释放机制的配制品，也称为肠溶包衣系统，阻止药物在胃的酸性环境中释放而允许在小肠的更有利的环境中释放。多种材料，例如，乙酸邻苯二甲酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、和丙烯酸类聚合物，已被用作用于在肠中延时药物释放的耐胃液(gastroresistant)肠溶包衣(Xu and Lee, Pharm. Res. 10 (8), 1144-1152 (1993))。在较高pH值下可溶的肠溶包衣系统经常被用于后期肠和结肠-特异性递送系统。

[0005] W097/25979描述了用于靶标胃肠道的多个部位的药物递送系统。利用包含嵌入其中的亲水、非水溶性颗粒的疏水聚合物包覆包含药物的核。这些颗粒充当用于进入核的水性介质和用于借助经由通道扩散的药物释放的通道。

[0006] W099/018938提供了延时药物递送系统的进一步的实例。W099/018938描述了包括与可吞食核材料组合的药物的胃肠道递送系统。核由包括不溶于水的颗粒状材料的不溶于水的包衣材料包围。当暴露于水溶液时，颗粒物吸收液体并在包衣内形成允许水溶液进入核的通道。当核膨胀时，内部包衣破裂，从而将药物从递送系统释放。

[0007] 双重药物递送装置被设计为以2种不同速率或在2个不同时间段释放药物，或在不同时间段以不同间隔释放两种或更多种不同药物。双重药物递送装置控制一种或多种药物的释放速率以使这些药物的治疗效果最大化。用于二阶段给药模式(a dual phase mode of administration)的适合的候选药物包括非类固醇类抗炎药(NSAID)以及抗高血压、抗组胺药、和抗过敏成分。在第一阶段，药物被快速释放以在短时间范围内提供最大的缓解。之后是持续释放阶段以避免对反复频繁给药的需要。

[0008] 用作二阶段释放系统的适合的装置是压缩的双层片剂和“包衣内的核”系统，其涉及使用作为压缩核的缓释片剂，其在整个表面上包覆有崩解配制品。核片剂和外包衣都包含药物。

[0009] 在本领域内存在一些二阶段释放装置。W093/009771描述了用于治疗前列腺癌的二脉冲氟他胺片剂。第一脉冲由立即释放层获得,而第二脉冲由包含载体中的氟他胺固体分散物的核获得。立即释放层和核通过肠溶包衣的薄膜层分离。

[0010] 多颗粒也提供二阶段释放系统。W094/12160描述了包含具有不同药物释放延迟时间的多个药丸的胶囊。通过混合不同延迟时间的药丸,能够获得药物的脉冲递送。药物连同渗透性成分包含在药丸中。药丸用允许水扩散至药丸中的水可透过的、不溶于水的膜包衣。渗透性成分在水中溶解,导致药丸膨胀并最终破裂以释放药物。包含在药丸中的渗透性成分、和药丸的包衣,是决定包含在药丸中的药物的延迟时间的变量中的两个。

[0011] WO 98/51287描述了基于剂型中的多种颗粒的脉冲系统。药物从颗粒中的释放由受控释放层、膨胀层和包衣层的组合控制。受控释放层是与水溶性聚合物混合的高分子量的交联聚(丙烯酸)聚合物。

[0012] W000/074655提供了另外的药物递送装置,其系统基于在W097/25979中提供的药物递送系统。此外药物递送系统的内包衣由包含额外量的期望成分的外包衣包围。当递送装置进入胃肠道时,外包衣释放包含在其中的期望的成分并分解、暴露内包衣。通过控制装置中的参数,如核材料、包衣中的载体材料、和颗粒物,能够控制两个药物脉冲的释放位置。

[0013] 上述药物递送系统虽然在延迟药物释放至胃肠道如,例如,小肠或结肠的特定部位有效,但发现其在某个时间段后以短脉冲方式提供药物上是无效的,而无论是否在特定的身体区室中存在。

[0014] 对在药物递送系统给药后的预定的时间段(滞后时间)后释放药物的药物递送系统有明确的需求。此外,存在对药物递送装置的需要,该装置组合在预定的时间段后以短脉冲递送药物上是有效的药物递送系统和在给药后(优选在口腔中)在较早的时间点提供药物立即释放的药物递送系统。

发明内容

[0015] 因此,本发明提供了用于将治疗上有效量的第一活性成分口服给予需要其的受试者的受时间控制、立即释放的药物递送系统,包括包含纤维素、选自有机盐和/或无机盐的填料、和第一活性成分的崩解核,所述系统进一步包括包围核的第一包衣,所述第一包衣包括外表面,所述第一包衣进一步包括疏水聚合物和水溶性和/或不溶于水的亲水物质。

[0016] 根据本发明的核包括

[0017] 第一活性成分,其相对量优选在0.1%至60% (w/w;基于核的总重量)之间,更优选在0.1%至30% (w/w;基于核的总重量)之间,更优选在5%至25% (w/w;基于核的总重量)之间,

[0018] 纤维素,其相对量优选在10%至60% (w/w;基于核的总重量)之间,更优选在10%至50% (w/w;基于核的总重量)之间,以及

[0019] 选自有机盐和/或无机盐的填料,其相对量优选在10%至70% (w/w;基于核的总重量)之间,更优选在10%至60% (w/w;基于核的总重量)之间。

[0020] 在整个本说明书中,术语“包括”及其语法等价物是指所列出的成分是存在的并且是指其他成分可以存在或不存在。术语“包括”优选具有“仅由……组成”的含义。

[0021] 核优选被挤压或压紧成固体。优选的核是片剂。术语“片剂”涵盖“胶囊”和“囊片”。

根据本发明的药物递送系统的核的优选尺寸范围是从几毫米至约一厘米。另外的赋形剂可以包括稀释剂,粘合剂或粒化成分,碳水化合物如淀粉、淀粉衍生物(如淀粉乙酸酯(starch acetate)和/或麦芽糊精),多元醇(如木糖醇、山梨糖醇和/或甘露醇)、乳糖(如 α -乳糖单水合物、无水 α -乳糖、无水 β -乳糖、喷雾干燥的乳糖、和/或聚结的乳糖)、糖(如葡萄糖、麦芽糖、葡萄糖结合剂(dextrate)和/或菊糖)、或它们的组合,确保高效压片的助流剂(流动助剂)和润滑剂,以及提高口感的增甜剂或香味剂。

[0022] 所述第一活性成分可以是单个活性成分、或两种或更多种活性成分的混合物。优选的是,在活性成分的混合物中每种活性成分以在0.1%至30% (w/w)之间、更优选在5%至25% (w/w)之间的相对量存在。

[0023] 根据本发明的优选的受时间控制、立即释放的药物递送系统包括立即释放配制品,立即释放配制品包括包含被包衣包围的一种或多种活性成分的压缩核,其中活性成分从核的释放是由在预限定的滞后时间后的包衣破裂引起的。优选地,核在包衣破裂或溶解后立刻崩解。

[0024] 术语纤维素包括粉末状纤维素、聚结的纤维素、微晶纤维素和/或它们的组合。术语纤维素包括纯化的纤维素、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、和羧甲基纤维素。粉末状纤维素主要由通过分解果肉获得的纤维素组成。微晶纤维素包括特定等级的 α 纤维素。

[0025] 优选的纤维素是微晶纤维素。优选的微晶纤维素具有在30 μm 至250 μm 之间、优选50 μm 至180 μm 之间的标称粒度。进一步优选的微晶纤维素包含0.1%至7.5%、更优选1%到5.0%的水分。优选的微晶纤维素选自具有50 μm 标称粒度和3.0%至5.0%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel PH101;具有100 μm 标称粒度和3.0%至5.0%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel PH 102;以及具有180 μm 标称粒度和小于1.5%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel PH 200。所述微晶纤维素的量优选大于10% (w/w;基于核的总重量)、更优选大于20% (w/w)、更优选大于30%、最优选大于约35%。进一步优选的是,微晶纤维素的量小于60%、更优选小于50%、更优选小于45% (w/w,基于核的总重量)。

[0026] 优选的根据本发明的核包括填料。所述填料优选以在10%至70% (w/w;基于核的总重量)之间、更优选在20%至60% (w/w)之间,更优选在30%至50% (w/w)之间如35% (w/w)的量存在。所述填料选自有机盐和无机盐的组。有机盐优选选自柠檬酸钙、柠檬酸镁、乳酸钙、乳酸钠、乳酸镁、延胡索酸钙和延胡索酸镁。最优选的填料是无机盐。根据本发明的无机盐优选选自脱水硫酸钙、硅酸钙、磷酸硅、碳酸钙、无水磷酸氢钙、磷酸氢钙单水合物、磷酸三钙、磷酸钠、氯化钠、磷酸钾、硫酸钾、氯化钾、碳酸钠、碳酸镁、和氧化镁。可溶填料如乳酸钠和氯化钠的总量优选低于50% (w/w;基于核的总重量)。如本领域技术人员已知的,填料的选取进一步由核中与一种填料组合或与多种填料组合的活性成分的固有稳定性确定。核可以进一步包括润滑剂如硬脂酸镁、滑石等。优选的核包括无水磷酸氢钙和硬脂酸镁。所述无水磷酸氢钙的量优选大于10% (w/w;基于核的总重量),更优选大于20% (w/w),更优选大于30%,最优选大于约35%。进一步优选的是,无水磷酸氢钙的量小于70%,更优选小于60%,更优选小于50%,更优选小于45% (w/w,基于核的总重量)。硬脂酸镁的量优选在0.1% (w/w;基于核的总重量)至10% (w/w)之间,更优选在0.5%至5% (w/w)之间。

[0027] 核另外还可以包括作为纯物质在暴露于水溶液时形成凝胶的一种或多种崩解剂。优选的崩解剂包括不溶于水的凝胶形成(gel-forming)的崩解剂中的一种或多种。当存在

时,所述崩解剂如不溶于水的凝胶形成的崩解剂优选以在0.5%至20% (w/w) 之间的相对量存在。崩解剂是促进片剂破裂或崩解的物质或物质的混合物。片剂的破裂产生较小的颗粒,其成分,包括第一活性成分,与整个片剂相比可更快地用于摄取。通过向配制品中加入崩解成分,可以显著提高药物溶解度。优选的崩解剂通过芯吸、变形、和/或颗粒间电排斥力的感应诱导片剂崩解。

[0028] 优选的根据本发明的崩解剂选自淀粉羟乙酸钠(Primojel[®])、交联羧甲基纤维素钠(例如,ACDISOL[®])、交联聚乙烯吡咯烷酮(交聚维酮)以及具有以重量计5.0%至16.0%范围内的羟丙基含量和在350至700范围内的表观平均聚合度的低取代羟丙基纤维素(L-HPC)。所述L-HPC优选地具有低粒度,优选低于10微米的平均粒度,更优选低于5微米如,例如,LH41。所述不溶于水的凝胶形成崩解剂优选地以在0.0%至6% (w/w) 之间的相对量存在。所述不溶于水的凝胶形成的崩解剂的量优选小于6% (w/w;基于核的总重量),更优选小于5% (w/w),最优选小于4%。

[0029] 根据本发明的核的优选组合物包含第一活性成分、微晶纤维素(例如,PHARMACEL[®] pH102或PHARMACEL[®] pH200)、无水磷酸氢钙,交联羧甲基纤维素钠(例如,交联羧甲基纤维素)、和硬脂酸镁。微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠优选以在约6:1 (w/w) 至14:1 (w/w) 之间、优选在7.5 (w/w) 至12.5 (w/w) 之间的比率存在。优选的比率是约10:1 (w/w) 和约8:1 (w/w)。该比率的效果是,在凝胶形成时,核在崩解前基本上不膨胀。无水磷酸氢钙和微晶纤维素的优选的比率在3:1 (w/w) 至1:3 (w/w) 之间,更优选在2:1 (w/w) 至1:2 (w/w) 之间,最优选在约1:1 (w/w)。

[0030] 根据本发明的核的总重量优选在50毫克至500毫克之间,更优选在200毫克至400毫克之间,更优选在300毫克至400毫克之间如约340毫克。

[0031] 根据本发明的核被第一包衣包围,所述第一包衣包括外表面,所述第一包衣进一步包括疏水聚合物和(水溶性的和/或不溶于水的)亲水物质。第一包衣优选不包括药物。当存在时,增塑剂如,例如,邻苯二甲酸二丁酯、柠檬酸三乙酯,乙酰基柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、三乙酸甘油酯和/或柠檬酸三丁酯,优选以最多0.5% (w/w;基于受时间控制、立即释放的药物递送系统的总重量) 的量存在。第一包衣优选不包括增塑剂。

[0032] 第一包衣优选如利用喷嘴喷到核上。为此,使疏水聚合物与水溶性的和/或不溶于水的亲水物质悬浮或溶解在如水中或有机溶剂中或它们的混合物中,并喷到核上,直到获得第一包衣的预定的平均厚度。优选的有机溶剂是醇,例如,乙醇。第一包衣的量优选在受时间控制、立即释放的药物递送系统的总重量的约0.5%至30% (w/w) 之间,更优选在约1%至20% (w/w) 之间。

[0033] 根据本发明的疏水包衣聚合物优选选自不溶于水的包衣材料如纤维素衍生物以及通过如甲基丙烯酸酯单体与疏水基团的共聚产生的聚甲基丙烯酸酯。优选的聚甲基丙烯酸酯疏水聚合物是EUDRAGIT[®] RL、EUDRAGIT[®] RS、EUDRAGIT[®] NE、和EUDRAGIT[®] S。

[0034] 优选的纤维素衍生物选自乙基纤维素及其衍生物。最优选的根据本发明的药物递

送系统的第一包衣的疏水聚合物包括乙基纤维素。乙基纤维素形成容易破裂的力学上弱疏水的薄膜。核包含与在和水性介质接触时崩解的不溶于水的凝胶形成的崩解剂组合的药物。在疏水薄膜中形成孔、和水流入至核中,造成了乙基纤维素包衣的破裂。在包衣破裂时,核在几分钟之内崩解,之后释放药物。优选的乙基纤维素是乙基纤维素[®]。

[0035] 根据本发明的亲水物质优选是不溶于水的亲水物质,优选不溶于水的亲水聚合物。进一步优选的是,所述第一包衣在暴露于水溶液之前包括孔。孔充当使核与内包衣的外表面相互连接的通道用于控制水溶液进入核中。例如,在不溶于水的亲水物质是或包括不溶于水的亲水聚合物(优选纤维素)时,所述孔是存在的。优选的纤维素是纤维素衍生物如,例如,羟丙基纤维素、交联羟乙基纤维素、交联羟丙基甲基纤维素和微晶纤维素。纤维素形成连接包含药物的核与片剂的外侧的通道。从而纤维素控制水经由通道向核中输送的速率。当足够的水到达核时,核松弛其结构完整性。核将崩解,之后是包衣的破裂和药物的释放。优选的纤维素是具有在20微米至200微米之间的标称粒度和小于5%的水分的微晶纤维素。优选的微晶纤维素包括具有约150微米标称粒度和3.0%至5.0%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel[®] PH-102SCG;具有约100微米标称粒度和小于5.0%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel[®] HFE-102;以及具有约20微米标称粒度和小于5.0%水分的微晶纤维素如,例如,Avicel[®] PH-105。进一步优选的不溶于水的亲水物质包括磷酸二钙。

[0036] 使用小于50微米的较小颗粒(例如,Avicel[®] PH-105)的优点是包衣悬浮液具有较好的流动性能,其改善整个膜包衣过程。优选的第一包衣包括乙基纤维素[®]和作为不溶于水的亲水物质的Avicel PH-105。疏水包衣聚合物(如乙基纤维素[®])与不溶于水的亲水物质(如Avicel)的优选的质量比在1:5至5:1之间,更优选在1:4至3:1之间,更优选在1:3至2:1之间,最优选约1:2。

[0037] 在另一种实施方式中,根据本发明的亲水物质优选是水溶性亲水物质。这种包衣在暴露于水溶液之前优选不包括孔或仅包括几个孔。优选的是,水溶性的亲水物质在暴露于水溶液时在疏水聚合物中形成孔。优选的水溶性的亲水物质包括乳糖、甘露醇和/或氯化钠。优选的乳糖是PHARMATOSE[®]。

[0038] 优选的第一包衣包括乙基纤维素[®]和作为水溶性亲水物质的乳糖。疏水包衣聚合物(如乙基纤维素[®])与水溶性亲水物质(如乳糖)的优选的质量比在1:5至5:1之间,更优选在1:3至3:1之间,更优选在1:2至2:1之间,最优选约1:1。

[0039] 第一包衣的相对量优选在4%至20% (w/w;基于药物递送系统的总重量)之间,更优选在8%至15% (w/w)之间,最优选约12% (w/w)。因此,优选的第一包衣具有在10毫克至75毫克之间、更优选在25毫克至50毫克之间、最优选约40毫克的重量。

[0040] 根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统允许在药物递送系统水合后第一活性成分的控制释放。所述受时间控制、立即释放基本上不依赖pH。时限由优选喷到核上的第一包衣的厚度部分控制。基于第一包衣的总重量,片剂之间第一包衣的量的变化优选不大于10% (在90%至110%之间)。更优选地,基于第一包衣的总重量,第一包衣的量的变化不大于5% (在95%至105%之间)。可以影响第一包衣的片剂内或片剂间均匀性的因素

(工艺条件)包括如本领域技术人员已知的喷射速率、喷射方式、喷嘴类型、粘度、干燥温度、空气流动速率和包覆时间。需要时,在施加(优选喷射)第一包衣后向第一包衣施加受温度控制的固化步骤,例如,在60°C-80°C热处理1小时-3小时。

[0041] 此外,第一包衣中的水溶性的和/或不溶于水的亲水物质的量,和水溶性的和/或不溶于水的亲水物质的特性,进一步提供了调整第一活性成分定时释放的手段。例如,包括压制核和具有约35微米平均厚度的第一包衣的片剂(该包衣包括比率为3:2的乙基纤维素20和乳糖)在片剂水合后在约36分钟时提供第一活性成分的释放,而具有平均厚度为约50微米的第一包衣的片剂的相同组合物在片剂水合后在约84分钟时提供第一活性成分的释放。包括压制核和具有约90微米平均厚度的第一包衣的片剂(该包衣包括比率为3:2的乙基纤维素20和Avicel PH102)在片剂水合后在约105分钟时提供第一活性成分的释放。基于在本申请中提供的教导和实施例,技术人员能够生产根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统。

[0042] 根据本发明的药物递送装置的总重量优选是至少50毫克,更优选至少150毫克,并且优选在50毫克至500毫克之间,更优选在150毫克至400毫克之间,更优选在300毫克至400毫克之间如约301.5毫克、325毫克、或约340毫克。

[0043] 根据本发明的受时间控制的药物递送系统在约预定时间段(滞后时间)后提供第一活性成分释放,如在药物递送系统给药后约1小时后,更优选在药物递送系统给药后约1.5小时后、更优选约2小时后、更优选约2.5小时后、更优选约3小时后、更优选约3.5小时后、更优选约4小时后、更优选约4.5小时后、更优选约5小时后、更优选约6小时后、更优选约7小时后、更优选约8小时后、更优选约10小时后。

[0044] 术语“受时间控制的”药物递送系统是指在预定时间段(例如,2小时)后提供第一活性成分释放的药物递送系统,其中释放不依赖pH。设置预定时间段并且其不依赖胃肠道中的pH历史。

[0045] 术语“立即释放”药物递送系统是指在预定的时间段后提供大量的第一活性成分释放的药物递送系统。例如,立即释放的药物递送系统在包衣破裂后30分钟内、更优选在包衣破裂后20分钟内、更优选在包衣破裂后8分钟内提供大于60%、更优选大于70%、更优选大于80%的第一活性成分的释放。对技术人员来说,用于确定从药物递送系统释放的第一活性成分的量和成分释放的时间范围的方法和装置(例如,如测定溶解的方法)是已知的,例如,美国药典(USP)基于装置2(桨板法(paddle method))和装置3(往复筒)的溶解试验。

[0046] 第一活性成分的立即释放被认为是由水分诱导的应力松弛造成的。这种应力松弛的驱动力是在被聚合物包衣包围的核内储存的能量的量(Van der Voort Maarschalk et al., 1997. Int J Pharmaceutics 151:27-34; Van der Voort Maarschalk et al., 1997. Pharm Res 14:415-419; Steendam et al., 2001. J Control Rel 70:71-82; Laity and Cameron, 2010. Eur J Pharm Biopharm 75:263-276)。应力松弛以非线性方式介导根据本发明的包衣核的破裂。核与第一包衣中的亲水物质的水合介导应力松弛以使得在预定的时间段后获得包衣的立即破裂。发现,大于6% (w/w)的不溶于水的凝胶形成的崩解剂的存在干扰了第一活性成分的立即释放并且产生了更持续释放的性能。

[0047] 术语“第一活性成分”是指在核中存在的成分。所述第一活性成分可以是单个活性成分、或两种或更多种活性成分的混合物。在根据本发明的药物递送系统的核中存在的第

一活性成分可以是在限定的时间段后优选释放的任何成分。在给药后的限定时间(例如,在清晨)优选释放的活性成分的实例是抗哮喘药(例如,支气管扩张药)、抗呕吐药、强心剂、血管扩张剂、抗眩晕和抗梅尼埃药、抗溃疡药、皮质类固醇如强的松、其他消炎药、镇痛药、抗风湿药、抗关节炎药;抗心绞痛药;和抗高血压药。此外,此类配制物可以是对其它化合物非常有用的以提高病人依从性,这些化合物包括镇静剂如安定、抗抑郁药、和其他CNS化合物。

[0048] 在根据本发明的药物递送系统中优选配制的其它种类的活性成分是生物活性蛋白、肽、酶、疫苗和寡核苷酸。这些类型的化合物很多时候不耐胃的酸性环境。

[0049] 在根据本发明的药物递送系统中优选配制的更进一步优选类型的活性成分是优选以二阶段释放模式给药的成分。本发明的配制物尤其应服从抗生素如青霉素、头孢菌素,以及苯二氮草类药物、钙拮抗剂和短效安眠药的给药。

[0050] 在根据本发明的药物递送系统中优选配制的更进一步优选类型的活性成分是至少两种不同活性成分的药用组合中的一部分的药物。这些类型活性成分的实施方式是活性成分的组合,由此第一活性成分减轻了第二活性成分的副作用,或促进/增强了第二活性成分的作用。实例是导致副作用(例如,如便秘、恶心、气/胀、灼热、疼痛或痉挛)的第二活性成分。在第二活性成分之前提供第一活性成分。第一活性成分减轻了第二活性成分的以上副作用,例如,提供了通便药物、恶心治疗药物、抗气和抗胀药物、抗酸药物治疗、止痛药&肌肉松弛剂药物。

[0051] 第一活性成分提供了更进一步优选的实例,第一活性成分在第一成分的作用所需要的时间后与控制和停止第一成分的作用的第二活性成分组合。例如,利用根据本发明的药物递送系统,可以有利地递送立即释放的抗癌药如甲氨蝶呤与受时间控制释放的“中断剂”成分如L-甲酰四氢叶酸的组合。在所有这些实例中,第二活性成分优选在根据本发明的药物递送系统中配制。

[0052] 在相同患病区与另一种活性成分协同作用、但与其他活性成分相比在不同的时间释放、和/或必须在口腔和/或胃肠道中的不同区域给药的活性成分提供了在根据本发明的药物递送系统中优选配制的甚至更优选的类型的活性成分。

[0053] 最优选的实例是优选用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、或勃起功能障碍的组合疗法。优选地,所述组合治疗是机能减退的性欲障碍的治疗。优选地,使用睾酮或其功能性类似物与第一活性成分的组合,由此提供了睾酮或其功能性类似物以使得在第一活性成分的峰值血浆水平之前出现睾酮的峰值血浆水平约2-6小时、更优选3-4小时。在根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统中优选提供第一活性成分。

[0054] 优选治疗用于男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍并优选用于治疗机能减退的性欲障碍的优选的第一活性成分选自由PDE5抑制剂、中性肽链内切酶的抑制剂(NEP)和5-羟色胺1A受体激动剂(5-HT1Ara)组成的组中。PDE5抑制剂优选选自伐地那非、西地那非和他达拉非或任何其他已知的PDE5抑制剂。PDE5抑制剂的进一步的非限制性实例是:E-4021、E-8010、E-4010、AWD-12-217(敏喘宁)、AWD12-210、UK-343,664、UK-369003、UK-357903、BMS-341400、BMS-223131、FR226807、FR-229934、EMR-6203、Sch-51866、IC485、TA-1790(阿伐那非)、DA-8159(乌地那非)、NCX-911或KS-505a。在WO 96/26940中可以找到其他实例。伐地那非HCl提供了用于伐地那非口服给药的典型实例,其在化学上被称为1-[[3-(1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑并[5,1-] [1,2,4]三嗪-2-基)-4-乙氧基

苯基]磺酰基]-4-乙基-哌嗪单盐酸盐。在柠檬酸西地那非中给出了另一个实例,其在化学上被称为1-[[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪柠檬酸盐。

[0055] 优选的根据本发明的PDE5抑制剂是西地那非,其优选作为柠檬酸西地那非(1-[[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪柠檬酸盐)给药。

[0056] 用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍,并且优先用于治疗机能减退的性欲障碍的进一步优选的第一活性成分是中性肽链内切酶(NEP)的抑制剂。

[0057] 优选的NEP抑制剂选自坎沙曲;坎沙曲拉;右卡多曲((+)-N-[2(R)-(乙酰基硫代甲基)-3-苯基丙酰基]甘氨酸苄基酯;CGS-24128(3-[3-(联苯-4-基)-2-(膦酰甲基氨基)丙酰胺基]丙酸);CGS-24592((S)-3-[3-(联苯-4-基)-2-(膦酰甲基氨基)丙酰胺基]丙酸);CGS-25155(N-[9(R)-(乙酰基硫代甲基)-10-氧代-1-氮杂环癸-2(S)-基羰基]-4(R)-羟基-L-脯氨酸苄基酯);在W02006/027680中描述的3-(1-氨基甲酰基环己基)丙酸衍生物;JMV-390-1(2(R)-苄基-3-(N-羟基氨基甲酰基)丙酰基-L-异亮氨酰基-L-亮氨酸);依卡曲尔;磷酸阿米酮;反硫甲基氧代苯丙甘氨酸(retrothiorphan);RU-42827(2-(巯基甲基)-N-(4-吡啶基)苯丙酰胺);RU-44004(N-(4-吗啉基)-3-苯基-2-(硫甲基)丙酰胺);SCH-32615((S)-N-[N-(1-羧基-2-苯基乙基)-L-苯基丙氨酰基]-3-丙氨酸)及其前药SCH-34826((S)-N-N-[1-[[2,2-二甲基-1,3-二二氧杂环戊烷-4-基)甲氧基]羰基]-2-苯基乙基]-L-苯基丙氨酰基]-3-丙氨酸);沙洛芬;SCH-42495(N-[2(S)-(乙酰基硫甲基)-3-(2-甲基苯基)丙酰基]-L-甲硫氨酸乙基酯);斯宾洛芬;SQ-28132(N-[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]亮氨酸);SQ-28603(N-[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]-3-丙氨酸);SQ-29072(7-[[2-(巯基甲基)-1-氧代-3-苯基丙基]氨基]庚酸);塞奥芬及其前药消旋卡多曲;UK-69578(顺式-4-[[1-[2-羧基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙基]环戊基]氨基]环己烷羧酸);UK-447,841(2-{1-[3-(4-氯苯基)丙基氨基甲酰基]-环戊基甲基}-4-甲氧基丁酸);UK-505,749((R)-2-甲基-3-{1-[3-(2-甲基苯并噻唑-6-基)丙基氨基甲酰基]-环戊基}丙酸);5-联苯-4-基-4-(3-羧基丙酰基氨基)-2-甲基戊酸和5-联苯-4-基-4-(3-羧基丙酰基氨基)-2-甲基戊酸乙基酯(W02007/056546);在W02007/106708中描述的达格鲁曲[(3S,2'R)-3-{1-[2'-(乙氧基羰基)-4'-苯基丁基]-环戊-1-羰基氨基}-2,3,4,5-四氢-2-氧代-1H-1-苯并氮杂草-1-乙酸];以及它们的组合。

[0058] 相比于可溶性分泌的肽链内切酶(SEP),优选的根据本发明的NEP抑制剂选择性地用于NEP。NEP分解称为血管活性肠肽(VIP)的激素,该激素促进向阴道的血流量。在生殖器血流量的控制中,神经肽如血管活性肠肽(VIP)是主要的神经递质。VIP和其他神经肽由NEP降解/代谢。因此,NEP抑制剂将会加强在性兴奋期间释放的VIP的内源性血管舒张作用。这会引起加强的生殖器血流量并因此引起生殖器充血。NEP的选择性抑制剂增强了骨盆神经刺激的和VIP诱导的阴道和阴蒂血流量的增加。此外,选择性NEP抑制剂增强了VIP和神经介导的分离的阴道壁的舒张。因此,NEP抑制剂的作用与PDE5抑制剂的作用相似,即增加的阴道和阴蒂血流量。优选的NEP抑制剂是UK-447,841和UK-505,749。

[0059] 优先用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍并优先用于

治疗机能减退的性欲障碍的进一步优选的第一活性成分是5-羟色胺1A受体激动剂(5-HT1Ara)。优选地,相比于其它5-HT受体以及 α -肾上腺素能受体和多巴胺受体,5-HT1Ara选择性用于5-HT1A受体。5-HT1Ara的非限制性实例是8-OH-DPAT、阿奈螺酮、AP-521、布斯帕(Buspar)、丁螺环酮、二丙基-5-CT、DU-125530、E6265、艾巴佐坦、依他匹隆、氟辛克生、氟班色林、吉哌隆、伊沙匹隆、来索吡琼、LY293284、LY301317、MKC242、R(+) -UH-301、瑞匹诺坦、SR57746A、舒耐吡琼、SUN-N4057、坦度螺酮、U-92016A、乌拉地尔、VML-670、扎螺酮和齐拉西酮。优选的5HT1A受体激动剂是丁螺环酮。

[0060] 进一步优选的是,在根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统中的第一活性成分是两种或更多种活性成分的组合,如但不限于两种或更多种PDE5抑制剂、两种或更多种NEP抑制剂、两种或更多种5-HT1A受体激动剂的组合,或至少一种PDE5抑制剂和至少一种NEP抑制剂的组合、至少一种PDE5抑制剂和至少一种5-HT1A受体激动剂的组合、至少一种NEP抑制剂和至少一种5-HT1A受体激动剂的组合,以及至少一种PDE5抑制剂、至少一种NEP抑制剂和至少一种5-HT1A受体激动剂的组合。

[0061] 本发明进一步提供了双重药物递送装置,其包括根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统,其中受时间控制、立即释放的药物递送系统的第一包衣由包含第二活性成分的第二包衣包围。

[0062] 第二包衣以立即释放方式或受控释放方式提供第二活性成分的释放。第二包衣可以被压制或喷射至第一包衣的外表面上。用于压制或喷射的方法在在本领域内是已知的。包围第一包衣的第二包衣如在双重药物递送装置的包装或储存期间有利地保护第一包衣的完整性。这将优选降低或最小化在包装或储存期间发生的第一包衣的损害,其可能影响第一活性成分从双重药物递送装置核的释放的滞后时间。

[0063] 第二包衣优选被喷射至第一包衣的外表面上。当使用喷涂层时,一般将其配制为包含药物和成膜成分,以使得药物分散在覆盖核的第一包衣的膜中。此类成膜成分在本领域内是已知的,并且可以是如羟丙基甲基纤维素、聚维酮、羟乙基纤维素、在本领域内已知的其他改性的纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、和聚甲基丙烯酸甲酯/乙酯。根据本发明的成膜成分优选包括羟丙基甲基纤维素、更优选具有低于20,000的数均分子量的低分子量羟丙基甲基纤维素;更优选低于10,000。

[0064] 可以配制喷涂层以通过形成缓慢溶解的涂层提供短期的持续释放或通过形成快速溶解的涂层来提供立即释放。基于第二包衣的总重量,成膜成分的量优选在0.05% (w/w)至40% (w/w)之间,更优选在1% (w/w)至30% (w/w)之间如,例如,约20% (w/w)。

[0065] 基于药物递送装置的总重量,第二包衣优选包括在0.5% (w/w)至5% (w/w)之间的重量。优选地,基于药物递送装置的总重量,所述包衣包括在1%至3%之间并且优选在1.5%至2.5% (w/w)之间的重量。在优选的实施方式中,药物递送系统的第二包衣包括在约1mg/单位-20mg/单位之间的重量。优选地,所述第二包衣包括约3mg/单位-15mg/单位的重量。在特别优选的实施方式中,本发明的药物递送装置的所述第二包衣包括约4mg/单位-10mg/单位的重量。

[0066] 根据本发明的双重药物递送装置的第二包衣优选包括第二活性成分。因此,喷射至第一包衣的外表面上的第二包衣的量决定了在双重药物递送装置中的第二活性成分的量。因此需要控制第二包衣的量。基于第二包衣的总重量,片剂之间第二包衣的量的变化优

选不大于10% (在90%至110%之间)。更优选的,基于第二包衣的总重量,第二包衣的量的变化不大于5% (在95%至105%之间)。可以影响第二包衣的片剂内或片剂间均匀性的因素(工艺条件)包括如本领域技术人员已知的喷射速率、喷射方式、喷嘴类型、粘度、干燥温度、空气流动速率和包覆时间。基于第二包衣的总重量,第二活性成分的量优选在0.05% (w/w)至20% (w/w)之间,更优选在0.5% (w/w)至10% (w/w)之间。

[0067] 可以加入至用于受控释放的喷射的或压制的第二包衣的已知赋形剂的实例是选自以下的一种或多种聚合物或共聚物:丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物以及共聚物如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)、甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物和乙基纤维素。基于第二包衣的总重量,已知赋形剂的量优选低于10% (w/w),更优选低于5% (w/w),更优选低于1% (w/w)。

[0068] 根据本发明的双重药物递送装置的第二包衣优选在嘴中提供第二活性成分的立即递送。术语“嘴”包括在嘴唇与牙齿之间的空间、在面颊与牙齿之间的空间、由上颚与舌头限定的口腔以及舌下区域。第二活性成分优选在嘴中的舌下空间释放。

[0069] 术语“第二活性成分的立即释放”是指第二包衣在嘴中快速溶解,这样使得第二活性成分在嘴中在短时间范围内完全或基本上完全释放。术语“第二成分的立即释放”是指至少50%的第二活性成分在双重药物递送装置口服给药后5分钟内、更优选在4分钟内、更优选在2分钟内、最优选在1分钟内释放。更优选的是,至少70%的第二活性成分在双重药物递送装置口服给药后5分钟内、更优选在4分钟内、更优选在2分钟内、最优选在1分钟内释放。

[0070] 根据本发明的双重药物递送装置的优点是使食物作用最小化。术语“食物作用”是指,与在空腹条件下的给药相比,在进餐后(进食条件)立即服用的药物的吸收速率和吸收程度的差别。第一活性成分的释放不依赖于pH,因此不可能受食物作用的影响。此外,作为立即释放配制物的第二活性成分的配制物还使对第二活性成分的释放的食物作用最小化。

[0071] 根据本发明的双重药物递送装置的另外的优点是,它在一个片剂中提供两种独立的给药途径。

[0072] 根据本发明的双重药物递送装置的另外的优点是,它在一个片剂中提供与另外的活性成分(在本文中被定义为第一活性成分)的胃肠吸收组合的一种活性成分(在本文中被定义为第二活性成分)至体循环中的无首过吸收(first-pass free absorption)。

[0073] 根据本发明的双重药物递送装置的另外的优点是,它在一个片剂中提供与另外的活性成分(在本文中被定义为活性成分)的胃肠吸收组合的一种活性成分(在本文中被定义为第二活性成分)至体循环中的舌下吸收。

[0074] 第二活性成分与第一活性成分可以是相似的或不相似的。在一个实施方式中,在不存在第一活性成分下,由根据本发明的双重药物递送装置在舌下提供第二活性成分,例如,类固醇如睾酮。在该实施方式中,双重药物递送装置的核不包括活性成分。

[0075] 第二活性成分优选与第一活性成分不相似。当第二活性成分与第一活性成分不相似时,根据本发明的双重药物递送装置的另外的优点是,第一活性成分与第二活性成分的定时释放避免了可能在第一活性成分与第二活性成分之间发生的相互作用。

[0076] 第二活性成分的实例是在立即释放的配制物中提供的甲氨蝶呤,和在受时间控

制、立即释放的配制物中作为“中断剂”提供的L-甲酰四氢叶酸。

[0077] 在载体存在下,难溶性第二活性成分可以从嘴中有效地吸收。用于难溶性活性成分(例如,类固醇如睾酮、孕酮、和雌二醇,NSAIDS,强心苷,抗糖尿病药或苯二氮草类)的适合的载体包括环糊精、其衍生物、或者环糊精单体的衍生物的混合物或其聚合物。环糊精的衍生物是环糊精在羟基位点的化学修饰物。环糊精聚合物是其中多个环糊精单体或衍生物共价结合的化学衍生物。与环糊精或其衍生物络合的药物的口服给药使激素有效地被吸收并进入体循环,之后被逐渐清除,从而避免了快速的首过损失。适合的环糊精是,例如,羟基丙基- β -环糊精、聚- β -环糊精和 γ -环糊精、甲基-环糊精以及丙酮基羟丙基环糊精。

[0078] 雌二醇或其类似物或衍生物(例如,用于骨质疏松症的治疗)提供了在根据本发明的双重药物递送装置中的第二活性成分的另外的实例。所述雌二醇或其类似物可以具有在骨质疏松症治疗中作为第一活性成分使用的一种或多种额外药物。所述额外药物的实例是钙调节剂如阿屈膦酸盐、氯屈膦酸盐、依替膦酸、帕玛二磷酸、利塞膦酸盐、替鲁膦酸盐和/或伊班膦酸盐;钙盐如,例如,磷酸钙和/或碳酸钙;和/或维生素D衍生物如,例如,胆钙化醇、骨化三醇和/或阿法骨化醇。所述雌二醇或其类似物或衍生物可以被选择性雌激素受体调节剂(SERM)(例如,雷洛昔芬)或被甲状旁腺激素(例如,重组甲状旁腺激素如特立帕肽)替代作为第二活性成分。如在上文指出的, SERM与甲状旁腺激素还可以具有在骨质疏松症治疗中作为第一活性成分使用的一种或多种额外药物。

[0079] 硝酸甘油(例如,用于心绞痛的治疗)提供了在根据本发明的双重药物递送装置中的第二活性成分的另外的实例。硝酸甘油的口腔(例如,舌下)给药优选与受时间控制、立即释放的包含一种或多种额外的心绞痛药物作为第一活性成分的递送系统组合。所述额外的心绞痛药物优选 β -阻断剂如,例如,阿替洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、氧烯洛尔、美托洛尔和/或比索洛尔;钙拮抗剂如,例如,氨氯地平、地尔硫卓、硝苯地平、苄普地尔、巴尼地平、尼卡地平和维拉帕米;和/或选择性心率降低成分如,例如,伊伐布雷定。

[0080] 在最优选的实例中,第二活性成分是睾酮或其功能性类似物。这种活性成分优选用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍,并且优选用于治疗机能减退的性欲障碍。优选地,所述治疗是与第一活性成分一起的组合疗法,由此在第二包衣中的立即释放的配制物中提供睾酮或功能性类似物,并且在根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统的核中提供第一活性成分。

[0081] 术语“睾酮”或其功能性类似物是指睾酮或者提供与睾酮相同或相似功能的睾酮的前体或代谢物。睾酮的优选前体选自孕烯醇酮、17 α -羟基孕烯醇酮、孕酮、17 α -羟基孕酮、脱氢表雄酮、雄烯二酮、和雄烯二醇。睾酮的优选代谢物选自羟基雄烯二酮、羟基睾酮(包括2 β -、6 β -、7 α -、12 α -、和16 α -羟基睾酮)、和二氢睾酮(包括5 α -和5 β -二氢睾酮)。睾酮的优选类似物能够与雄激素受体结合。最优选的是,所述睾酮或其功能性类似物是睾酮。

[0082] 第二包衣中所述“睾酮或其功能性类似物”优选与PDE5抑制剂、NEP抑制剂、和/或5-HT1A受体激动剂组合。包括根据本发明的受时间控制、立即释放的药物递送系统(该系统包括PDE5抑制剂、NEP抑制剂、和/或5-HT1A受体激动剂,其中药物递送系统的第一包衣被包含睾酮或其功能性类似物的第二包衣包围)的双重药物递送装置优选使在提供睾酮或其功能性类似物1.5-5小时之间、更优选2-3小时、更优选约2.5小时提供包括PDE5抑制剂、NEP抑制剂、和/或5-HT1A受体激动剂的药物递送系统的供应。

[0083] 包括类固醇(如睾酮或其功能性类似物)的第二包衣优选包括选自羟丙基- β -环糊精、聚- β -环糊精、 γ -环糊精和聚乙烯吡咯烷酮的载体。优选的聚乙烯吡咯烷酮是具有最大80000分子量的低分子量聚乙烯吡咯烷酮。适合的聚乙烯吡咯烷酮优选选自K10、K15、K25、K30、和K50。最优选的载体是羟丙基- β -环糊精。难溶性类固醇(如睾酮)和载体(如环糊精)的存在提供睾酮至粘膜的快速且有效地递送,通过其类固醇从粘膜被快速吸收至循环中。基于第二包衣的总重量,所述载体的量优选在0.5% (w/w) 至70% (w/w) 之间,更优选在2% (w/w) 至60% (w/w) 之间,更优选在5% (w/w) 至50% (w/w) 之间。

[0084] 除了第二活性成分和一种或多种赋形剂(如着色剂)之外,第二包衣优选包括增香化合物。所述增香化合物可以是药用的任何天然的、人造的或合成的化合物或化合物的混合物。用于药物用途的香味剂的示例性清单包括环醇、挥发油、合成香味油、增香芳香族化合物、油、液体、油性树脂以及源自植物、叶、花、果实、茎、根、和它们的组合的提取物。环醇的非限制性实例包括薄荷醇、异薄荷醇、新薄荷醇和新异薄荷醇。香味油的非限制性实例包括留兰香油、肉桂油、冬青油(水杨酸甲酯)、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、多香果、鼠尾草油、肉豆蔻、苦杏仁油、肉桂油、以及它们的组合。合适的香味剂还包括如人造的、天然的和合成的水果香味剂如柑橘属植物油(例如,柠檬、橙、酸橙、和葡萄柚)、水果香精(例如,檬、橙、酸橙、葡萄柚、苹果、梨、桃、葡萄、草莓、树莓、樱桃、李子、菠萝、杏或其他水果香味剂)。其他有用的人造的、天然的和合成的香味剂包括糖,多元醇如糖醇,人工甜味剂如阿斯巴甜、甜叶菊、三氯蔗糖、纽甜、乙酰磺胺酸钾、和糖精,巧克力,咖啡,香草,蜂蜜粉,以及它们的组合。其他有用的香味剂包括醛和酯,如苯甲醛(樱桃、杏仁)、柠檬醛(柠檬、酸橙)、橙花醛(柠檬、酸橙)、癸醛(橙、柠檬)、C-8醛(柑橘属水果)、C-9醛(柑橘属水果)、C-12醛(柑橘属水果)、甲苯基醛(tolyl aldehyde)(樱桃、杏仁)、2,6-二甲基辛醛(绿色水果)、2-十二醛(橘)、以及它们的组合。优选的增香化合物是环醇如,例如,薄荷醇、异薄荷醇、新薄荷醇和新异薄荷醇,优选与人造的甜味剂如阿斯巴甜组合。基于第二包衣的总重量,增香化合物的量优选在0.1% (w/w) 至60% (w/w) 之间,更优选在1% (w/w) 至40% (w/w) 之间。

[0085] 在根据本发明的双重药物递送装置的第二包衣中的增香化合物的存在可以掩盖苦味或令人反感味道的药物或赋形剂。

[0086] 优选的是,在根据本发明的双重药物递送装置的第二包衣中的增香化合物迅速从口腔中消失。在口腔中感受到特别香味向使用者表明第二包衣没有完全溶解并且包含在第二包衣内的受时间控制、立即释放的药物递送系统将要被保持在嘴中。在使用期间,第二活性成分与来自第二包衣的增香化合物共同递送。由于香味(味道)的存在,受试者可以容易地意识到装置正在递送第二活性成分。最后,递送全部剂量的第二活性成分。此时,装置还停止了递送香味。香味(味道)的消失表明可以咽下受时间控制、立即释放的药物递送系统。

[0087] 技术人员将理解,增香化合物可以存在于第一包衣中,而不是存在于第二包衣中。在那种情况下,香味(味道)的出现表明可以咽下受时间控制、立即释放的药物递送系统。技术人员将进一步理解,第一增香化合物可以存在于第二包衣中,同时第二增香化合物存在于第一包衣中。当第一香味(味道)消失并且品尝到第二香味(味道)时,受试者知道装置已经递送了全部剂量的第二活性成分。

[0088] 进一步优选的是,在根据本发明的装置中,第二包衣的外表面的粗糙度不同于第

一包衣的外表面的粗糙度。当粗糙度的差异变得明显时,可以指导受试者咽下受时间控制、立即释放的药物递送系统。这提供了根据本发明的装置在嘴中充分的停留时间,这样使得第二活性成分被充分释放和吸收。

[0089] 本发明进一步提供了增香化合物在双重递送药物装置中用于表明装置将要被保持在嘴中直到香味(味道)已经消失的用途。

[0090] 本发明进一步提供了增香化合物在双重递送药物装置中用于表明装置将要被保持在嘴中直到香味(味道)出现的用途。

[0091] 本发明进一步提供了用于制备包括第一包衣和第二包衣的双重递送药物装置的方法,其中增香化合物存在于第二包衣中,用于表明装置将要被保持在嘴中直到香味(味道)已经消失。

[0092] 本发明进一步提供了用于制备包括第一包衣和第二包衣的双重递送药物装置的方法,其中增香化合物存在于第一包衣中,用于表明装置将要被保持在嘴中直到香味(味道)出现。

[0093] 本发明进一步提供了第一包衣外表面和第二包衣外表面之间粗糙度的差异在双重药物递送装置中用于表明装置将要被保持在嘴中的用途。

[0094] 本发明进一步提供了第一包衣外表面和第二包衣外表面之间粗糙度的差异在双重药物递送装置中用于表明装置将要被咽下的用途。

[0095] 本发明进一步提供了用于制备包括第一包衣和第二包衣的双重递送药物装置的方法,其中第一包衣外表面的粗糙度不同于第二包衣外表面的粗糙度。

[0096] 在本发明中,发现,在嘴中粘膜很好地吸收了存在于如在本文中以上所描述的药物递送装置的第二包衣中的活性成分。当与具有相同量的活性成分的液体比较时,通过生物利用度测量的绝对吸收和吸收速率明显地更好。通过测量给药后在不同时间点受试者血液中活性成分的浓度来测量两个变量。图11描绘了液体形式的0.5mg睾酮(F1)与本发明的片剂中的0.5mg睾酮(F2)的比较结果。该图显示了总睾酮(A)的浓度和游离睾酮(B)的浓度。在表7中给出了片剂的组成。在实施例6中给出了液体形式的睾酮的组成。将两种配制物保持在健康志愿者的舌下90秒的时间段。所描绘的吸收分布图并不是预期的。在液相中,活性成分已经溶解,然而在片剂中,活性成分作为在可用于吸收前需要溶解的固体而存在。这个方面与核上的第一包衣的存在是独立的。第一包衣可以是存在的或不存在的。

[0097] 因此,本发明进一步提供了用于活性成分舌下给药的片剂,所述片剂包括核、和在所述核外表面上的包衣(外包衣)和可选地使所述外包衣与所述核分离的包衣(分离包衣)。在优选的实施方式中,所述外包衣包括睾酮或其功能性类似物。在优选的实施方式中,所述核是如在本文中以上所限定的用于受时间控制、立即释放的药物递送装置的核。优选地,所述可选的分离包衣是如在本文中以上所确认的用于药物递送装置的第一包衣,并且优选所述外包衣是如在本文中以上所限定的用于双重药物递送装置的第二包衣。在特别优选的实施方式,所述外包衣包括以无定形形式存在的量在约0.1mg-10mg之间的活性成分的混合物;量在约0.25mg-25mg之间的包衣聚合物;以及量在外包衣的约0.0%w/w-10%w/w之间的水。所述以无定形形式的活性成分优选是如在本文中以上指出的用于双重药物递送装置的第二活性成分。在优选的实施方式中,以无定形形式的所述活性成分是睾酮或其功能性类似物。所述睾酮的功能性类似物优选是如在本文中以上所限定的功能性睾酮类似物。在特

别优选的实施方式中,所述活性成分是睾酮。在该实施方式中,所述混合物优选进一步包含量在0.25mg-25mg之间的环糊精或聚乙烯吡咯烷酮或者它们的组合。在优选的实施方式中,所述混合物包含量在约0.2mg-5.0mg之间的所述活性成分;量在约0.5mg-12.5mg之间的所述包衣聚合物;以及量在所述外包衣的约0.0%w/w-5%w/w之间的水。在该实施方式中,所述混合物优选进一步包含量在0.25mg-25mg之间的环糊精或聚乙烯吡咯烷酮或者它们的组合。然而混合物可以包含环糊精或聚乙烯吡咯烷酮或者它们的组合,优选所述混合物包含环糊精。具有包含环糊精而不包含聚乙烯吡咯烷酮的混合物的片剂是更稳定的,尤其当活性成分是睾酮或其功能性类似物时。环糊精和聚乙烯吡咯烷酮都防止无定形的睾酮或其功能性类似物在暴露于长时间保持和/或多种温度(如在片剂的储存期间可能发生)时在固体包衣中结晶。用于所述外包衣的包衣聚合物优选是在本文中以上指出的用于双重药物递送装置的所述第二包衣的成膜成分。所述混合物优选进一步包含如在本文中以上所限定的甜味剂和/或香料。在优选的实施方式中,所述外包衣由所述混合物组成。如在本文中以上所指出的,这种实施方式的片剂可以包含使所述外包衣与所述核分离的分离包衣。当存在时,所述分离包衣优选是不依赖pH的包衣或依赖pH的包衣,优选酸溶性包衣或肠溶包衣。在另一个优选的实施方式中,所述分离包衣是如在本文中以上所限定的用于药物递送装置的第一包衣。所述分离包衣优选包括如在本文中以上所限定的用于药物递送装置的疏水聚合物和亲水物质。在该优选的实施方式中,所述核和所述可选的分离包衣具有在50mm³-1000mm³之间的体积。优选地,所述核包括如在本文中以上所限定的用于药物递送装置的纤维素、如在本文中以上所限定的用于药物递送装置的填料(如有机盐和/或无机盐)和活性成分。优选地,所述活性成分是如在本文中以上所限定的用于药物递送装置的第一活性成分。

[0098] 本发明进一步提供了用于将活性成分给予个体的方法,所述方法包括为需要其的个体提供根据本发明的双重药物递送装置或片剂,其中所述个体将双重药物递送装置或片剂保持在嘴中10秒至5分钟,并且其中所述个体随后咽下所述双重药物递送装置或片剂。在优选的实施方式中,所述个体在咽下所述双重药物递送装置或片剂前将双重药物递送装置或片剂保持在嘴中30秒至2.5分钟。优选地,所述个体在咽下所述双重药物递送装置或片剂前将双重药物递送装置或片剂保持在嘴中60秒至90秒。在优选的实施方式中,所述双重药物递送装置或片剂置于舌下,此时个体轻轻地保持或移动(如漱动(swish))双重药物递送装置或片剂约90秒。优选的是,在嘴中并且优选在舌下的保持期间,所述个体没有咽下双重药物递送装置或片剂或者唾液。个体优选没有咀嚼或咬双重药物递送装置或片剂。当保持时间结束后,个体优选将双重药物递送装置或片剂作为整体咽下,可选与流体如水一起。

[0099] 在外包衣中包括(或作为第二活性成分的)睾酮或其功能性类似物的双重药物递送装置或片剂可以有利地用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍,并且优选用于治疗机能减退的性欲障碍。因此,本发明进一步提供了用于睾酮或其功能性类似物舌下给药的本发明的双重药物递送装置或片剂,其用于治疗男性或女性:性功能障碍、性欲功能障碍、勃起功能障碍,并且优选用于治疗机能减退的性欲障碍,其中所述双重药物递送装置或片剂包括核、和在所述核外表面上的包衣(外包衣)和可选地使所述外包衣与所述核分离的包衣(分离包衣),其中所述外包衣包括所述睾酮或其功能性类似物。

[0100] 在进一步优选的实施方式中,在外包衣中包括(或作为第二活性成分的)睾酮或其

功能性类似物的双重药物递送装置或片剂可以有利地用于治疗男性性腺功能减退。因此，本发明进一步提供了用于睾酮或其功能性类似物舌下给药的本发明的双重药物递送装置或片剂，其用于治疗男性性腺功能减退，其中所述双重药物递送装置或片剂包括核、和在所述核外表面上的包衣(外包衣)和可选地使所述外包衣与所述核分离的包衣(分离包衣)，其中所述外包衣包括所述睾酮或其功能性类似物。

[0101] 在进一步优选的实施方式中，在外包衣中包括(或作为第二活性成分的)雌激素和/或孕激素或它们的功能性类似物的双重药物递送装置或片剂可以有利地用于治疗女性性腺功能减退。因此，本发明进一步提供了用于雌激素和/或孕激素或它们的功能性类似物舌下给药的本发明的双重药物递送装置或片剂，其用于治疗女性性腺功能减退，其中所述双重药物递送装置或片剂包括核、和在所述核外表面上的包衣(外包衣)和可选地使外包衣与所述核分离的包衣(分离包衣)，其中所述外包衣包括所述雌激素和/或孕激素或它们的功能性类似物。

[0102] 优选的根据本发明的双重药物递送装置包括：

[0103] 核：

[0104] 在100mg至150mg之间、优选在109mg至126.5mg之间的Pharmacel pH 102；

[0105] 在100mg至150mg之间、优选在109mg至126.5mg之间的磷酸氢钙0aq；

[0106] 在25mg至100mg之间、优选在35mg至70mg之间的柠檬酸西地那非；

[0107] 在10mg至20mg之间、优选约12mg的交联羧甲基纤维素；

[0108] 在1mg至2mg之间、优选约1.5mg的硬脂酸镁；

[0109] 第一包衣：

[0110] 在5mg至20mg之间、优选约12.5mg的乙基纤维素20；

[0111] 在5mg至20mg之间、优选约12.5mg的Avicel pH 105；

[0112] 第二包衣：

[0113] 在1mg至2mg之间、优选约1.34mg的HPMC 5cps；

[0114] 在2mg至3.5mg之间、优选约2.66mg的羟丙基B-环糊精；

[0115] 在0.1mg至1mg之间、优选在0.25mg至0.5mg之间的睾酮。

[0116] 所述优选的双重药物递送的第二包衣优选进一步包括在1mg至2mg之间、优选约1.34mg的薄荷油以及在0.5mg至1.5mg之间、优选约1.0mg的阿斯巴甜。

[0117] 进一步优选的根据本发明的双重药物递送装置包括：

[0118] 核：

[0119] 在50mg至150mg之间、优选在75mg至125mg之间、优选约97.5mg的Pharmacel pH 200；

[0120] 在150mg至250mg之间、优选在175mg至225mg之间、优选约201.5mg的磷酸氢钙0aq；

[0121] 在1mg至20mg之间、优选在5mg至15mg之间、优选约10mg的盐酸丁螺环酮；

[0122] 在10mg至20mg之间、优选约13mg的交联羧甲基纤维素；

[0123] 在1mg至10mg之间、优选在2mg至5mg之间、优选约4.4mg的硬脂酸镁；

[0124] 第一包衣：

[0125] 在5mg至20mg之间、优选约14.7mg的乙基纤维素20；

[0126] 在10mg至50mg之间、优选在20mg至40mg之间、优选约29.3mg的Avicel pH 105；

- [0127] 第二包衣：
- [0128] 在1mg至2mg之间、优选约1.34mg的HPMC 5cps；
- [0129] 在2mg至3.5mg之间、优选约2.66mg的羟丙基B-环糊精；
- [0130] 在0.1mg至1mg之间、优选在0.25mg至0.5mg之间的睾酮。
- [0131] 所述优选的双重药物递送的第二包衣优选进一步包括在1mg至2mg之间、优选约1.34mg的薄荷油以及在0.5mg至1.5mg之间、优选约1.0mg的阿斯巴甜。

附图说明

- [0132] 图1.乙基纤维素包衣的体外释放图。该图表示包覆有乙基纤维素45和乳糖200目(11a)的混合物的一个片剂的释放曲线。在1.90h±12min的滞后时间的破裂与在表1-表3中描述的其他包衣的破裂是相等的。在6分钟内,释放了超过80%的药物。
- [0133] 图2.显示包衣表面特征的扫描电子显微镜(SEM)显微照片。黑点是在表面上的孔。
- [0134] (A)涂覆有乙基纤维素/Avicel PH105(1:1)的片剂。破裂前有许多孔存在和(B)破裂后。
- [0135] (C)乙基纤维素/乳糖450m(1:1)包衣几乎不包含任何孔。
- [0136] (D)当包衣破裂时形成许多孔。
- [0137] 图3.SEM显微照片,显示了第一包衣在包衣破裂前的截面。(A)乙基纤维素/Avicel(1:1)。(B)乙基纤维素/乳糖450m。
- [0138] 图4.包衣破裂时间对如在多孔鼓式膜包衣机获得的西地那非核片剂的平均包衣重量。数据是针对具有60%Avicel和40%乙基纤维素的第一包衣(包衣重量范围为25毫克至32毫克)与具有67%Avicel和33%乙基纤维素的第一包衣(包衣重量范围为34毫克至46毫克)的。黑线:最大值。深灰线:平均值。浅灰线:最小值。
- [0139] 图5.睾酮测定对包括睾酮的第二包衣溶液的重量。在多孔鼓式膜包衣机中喷射第二包衣溶液,表明喷射重量对于包衣过程来说是适合的终点以获得用于睾酮的适合的含量均匀性。
- [0140] 图6.舌下给予0.25mg、0.50mg和0.75mg睾酮后血清中总睾酮水平的几何平均值。
- [0141] 总睾酮正常范围=0.14ng/mL至0.66ng/mL(0.5nmol/L至2.3nmol/L)(Davison et al., 2005)。为了将总睾酮转换为纳摩尔/升,乘以3.467。
- [0142] 图7.舌下给予0.25mg、0.50mg和0.75mg睾酮后血清中游离睾酮水平的几何平均值。
- [0143] 游离睾酮的正常范围=0.00072ng/mL至0.0036ng/mL(2.5pmol/L至12.5pmol/L)(Davison et al., 2005)。为了将游离睾酮转换为皮摩尔/升,乘以3467。
- [0144] 图8.由t=4min至t=30min测量的对于0.25mg、0.50mg和0.75mg的睾酮的游离分数。
- [0145] 图9.由t=4min至t=30min对高SHBG组和低SHBG组测量的对于0.25mg、0.50mg和0.75mg的睾酮的游离分数。
- [0146] *在0.25mg与0.75mg之间的显著差异($P < 0.05$)
- [0147] †在0.25mg与0.50mg之间的显著差异($P < 0.05$)
- [0148] 图10.舌下给予0.25mg、0.50mg和0.75mg睾酮后血清中DHT水平的几何平均值。DHT

参考范围=<0.29ng/mL (Davison et al., 2005)。为了将总DHT转换为纳摩尔/升,乘以3.44。

[0149] 图11.借助在液态配制物中的睾酮(F1)或在固体配制物中的相同量(0.5mg)的睾酮(F2)给药后在健康个体血液中的摄取测量的睾酮生物利用度的比较。

[0150] 图12.在健康的绝经前女性受试者中测量的平均睾酮血浆浓度-时间曲线图。

[0151] 图13.在健康的绝经前女性受试者中测量的平均游离睾酮血浆浓度-时间曲线图。

[0152] 图14.在健康的绝经前女性受试者中测量的西地那非平均血浆浓度-时间曲线图。

[0153] 图15.包覆有21.5毫克乙基纤维素/Avicel PH105(1:1)的单个西地那非核的体外释放图。

[0154] 图16.包覆有21.5毫克乙基纤维素/Avicel PH105(1:1)的西地那非的体外释放图。

具体实施方式

[0155] 实施例

[0156] 材料与方法

[0157] 化学制品

[0158] 硬脂酸镁;茶碱;交联羧甲基纤维素(AC-DI-SOL[®]);和乙基纤维素(乙基纤维素20、45(标准费用(Standard premium)))是从DOW(Benelux)获得的。微晶纤维素(Avicel PH101、PH102、和PH105)和羧甲基纤维素钠(低粘度)是从OPG Farma获得的。玉米淀粉(Maydis Amyllum)是从OPG Farma获得的。乳糖200目和450目(Pharmatose)是从DMV-Fonterra获得的。

[0159] 核的制备

[0160] 通过混合50mg茶碱、12mg Ac-Di-Sol、119mg微晶纤维素(Avicel PH102)和119mg磷酸钙来制备包含药物的核片剂。将核片剂赋形剂在Turbula-混合器中掺混15min,然后加入硬脂酸镁(0.5%w/w)。使粉末混合物进一步混合2min。在10kN下压制核片剂(直径,9mm;双凸面;硬度,100N;平均片剂重量,300mg)。

[0161] 包衣的制备

[0162] 在平底烧瓶的下半部中在45转/分的转速下进行膜包衣。通过热空气加热烧瓶以确保溶剂的蒸发。在包衣过程前,为了脱水将核片剂加热45分钟。将乙醇和乙基纤维素(3%)的溶液与悬浮液中的颗粒物连续搅拌以确保均匀的悬浮液。以~1ml/min的速度将悬浮液喷射至片剂上。通过在包衣过程期间对片剂定期地称重来测定片剂的重量增加。

[0163] 体外溶解试验

[0164] 为了确定有多少药物随时间从配制物中释放,利用100转/分的转速和500ml的在37°C的介质,使用USP溶解装置II号(Prolabo,Rowa techniek BV)进行溶解实验(n=5)。所使用的溶解介质包含在pH 6.8下的0.1M的磷酸盐缓冲液。通过269nm波长下的UV吸光度来测定溶解的茶碱的量。滞后时间被定义为当片剂中25%的药物释放时时间轴上的交点。图1举例说明了对所有包衣发现的破裂图。在滞后时间后,超过80%的药物在6分钟内被释放。

[0165] 扫描电子显微镜

[0166] 在pH 6.8磷酸盐缓冲液中的溶解试验前后使用扫描电子显微镜(JEOL 6301F)拍

摄脉冲释放片剂的包衣膜的截面的扫描电子显微照片。

[0167] 实施例1乙基纤维素和Avicel的包衣

[0168] 利用乙基纤维素20(3%)和不同等级的Avicel(微晶纤维素)来涂覆包含茶碱的核以便在约2小时后建立茶碱的受时间控制的立即释放。Avicel在许多药物配制物中广泛使用。检测Avicel PH-105、PH-101和PH-102,因为它们是化学上相同的,但是它们表现出一系列的粒度(标称粒度分别是20微米、50微米和100微米)。

[0169] 表1.涂覆有乙基纤维素和Avicel的片剂的体外滞后时间。

#	包衣组成					滞后		
	乙基纤维素	试剂	比率(w/w)	重量(mg/片剂)	厚度(μm)	平均值	±S.D.(min)	溶解(n=5)
8	乙基纤维素 20	Avicel PH102	3:2	23.00	无数据	1h, 45min	18	5
[0170]	2	乙基纤维素 20	Avicel PH101	3:2	23.65	无数据	1h, 54min	14
	3a	乙基纤维素 20	Avicel PH105	3:2	16.01	60	2h, 6min	23
	3b	乙基纤维素 20	Avicel PH105	3:2	22.86	无数据	3h, 31min	>60
	4a	乙基纤维素 20	Avicel PH105	1:1	21.12	无数据	1h, 41min	13
	4b	乙基纤维素 20	Avicel PH105	1:1	24.50	94	2h, 2min	15
[0171]								

[0172] 在表1中提供了药物释放滞后时间和相应的包衣配制物。

[0173] 滞后时间取决于多种变量。这些变量之一是粒度。如表1所示,与Avicel 102颗粒和Avicel 101颗粒相比(将组成3b与组成2和8相比),具有20微米标称粒度的Avicel 105颗粒使包衣的破裂推迟。可以将这种效果解释为,由于增加的疏水相互作用,20微米的颗粒需要增加的时间使水渗入。这造成了较小的毛细作用,并因此及时吸收的水量减少。这导致到内部核中的水运输的速率较低,并且使滞后时间增加。小粒径的微晶纤维素还造成了结果的较大变化。

[0174] 滞后时间还取决于通过片剂的重量确定的包衣的厚度(比较表1的组组成3b与组成3a)。较薄的包衣可以允许流体更容易地渗入核中,造成用于崩解的滞后时间变短。此外,较薄的包衣硬度更低并且更容易崩解,这也使滞后时间减少。

[0175] 影响滞后时间的另外的参数是乙基纤维素20/Avicel的比率。由于将水运输至核的颗粒更大的量,1:1而非3:2的比率(比较在表1中的组成(3b)与(4b))造成水的运输增加。这使滞后时间和观察到的结果的变化减少。具有100微米Avicel颗粒的包衣(2)和具有20微米颗粒的包衣(4b)具有大致相同的重量和滞后时间,但是乙基纤维素/Avicel的比率不同。因此,将乙基纤维素/Avicel的比率从3:2变为1:1抵消了通过使用较小的Avicel颗粒的滞后时间的增加。使用较小颗粒的优点是,包衣悬浮液具有更好的流动性能,其改善整个膜包衣过程。

[0176] 通过扫描电子显微镜(SEM)检查乙基纤维素/Avicel包衣的表面。发现破裂前后存在许多孔(图2中A和B)。如在包衣的截面中所示(图3中A),这些通过包衣的孔通道直接将核与外部连接。可能在经由Avicel颗粒运输后或代替经由Avicel颗粒运输,这些孔能够将水直接运输至核中。

[0177] 实施例2乙基纤维素和乳糖的包衣

[0178] 用于建立水向核中不依赖pH的、受时间控制的流入的另外的结构包括具有在疏水

层内的亲水的、水溶性微粒的第一包衣。在一定的滞后时间后,可溶性组分将会溶解,留下能够将水运输至核中的孔。这造成核的崩解、包衣的破裂以及第一活性成分从药物递送系统中的释放。因此,除了介质通过孔的扩散速率之外,介质流入还取决于乳糖的溶解速率。

[0179] 选择乳糖是因为存在宽范围的可用粒径,可以将其用作配制物变量。乳糖是包含半乳糖和葡萄糖的二糖。表2示出了不同的配制物和相应的滞后时间。

[0180] 表2.涂覆有乙基纤维素和乳糖的片剂的体外滞后时间。

ss#	包衣组成					滞后		
	乙基纤维素	试剂	比率 (w/w)	重量 (mg/片 剂)	厚度 (μ m)	平均值 (min)	\pm S.D. (min)	溶解(n=5)
[0181]	8a	乙基纤维素 20	Lactose 450M	3:2	9.90	36	20	5
	8b	乙基纤维素 20	Lactose 450M	3:2	13.00	85	24	5
	8c	乙基纤维素 20	Lactose 450M	3:2	23.10	336	>60	2
	9a	乙基纤维素 20	Lactose 450M	1:1	15.50	47	4	5
	9b	乙基纤维素 20	Lactose 450M	1:1	18.50	85	13	5
	9c	乙基纤维素 20	Lactose 450M	1:1	21.20	82	14	5
	9d	乙基纤维素 20	Lactose 450M	1:1	26.20	115	>300	-
	10a	乙基纤维素 45	Lactose 450M	1:1	14.80	47	3	5
	10b	乙基纤维素 45	Lactose 450M	1:1	21.30	108	29	5
	10c	乙基纤维素 45	Lactose 450M	1:1	24.50	143	>60	4
	11a	乙基纤维素 45	Lactose 200M	1:1	17.90	114	12	5
	11b	乙基纤维素 45	Lactose 200M	1:1	21.6	>300	-	0

[0182] 当将乙基纤维素/乳糖450目的比率从3:2变为1:1时,连接包衣外侧与核的孔的总数将会增加。与3:2相比,具有1:1比率(乙基纤维素/乳糖)的包衣将允许介质更快的扩散至内核,这将导致包衣更早破裂并因此减少滞后时间。这将由表2中(8b)13mg包衣;85min的滞后时间(3:2)与(9a),15mg包衣;47min的滞后时间(1:1)示出。包衣中乳糖量的增加造成片剂之间的很小的变化(比较配制物(9)和配制物(8))。

[0183] 包含乳糖的所有乙基纤维素包衣都达到了重量界限,在此包衣不会破裂,例如,8c、9c、10c和11b。当包衣较厚时,形成连接包衣外侧与核的孔的机会变得更小。如果包衣变得太厚,形成连接片剂外侧与核的孔的机会太小。因此,将不会发生水向核的运输,维持片剂是完整的。

[0184] 涂覆有乙基纤维素/乳糖的片剂的SEM显微照片表明完整的包衣几乎不含任何孔(图2中C),而破裂的包衣显示出形成许多孔(图2中D)。此外,与乙基纤维素/Avicel包衣(分别为图3中B和A)不同,该包衣的截面(图3中B)表明完整的乙基纤维素/乳糖包衣几乎不含任何孔。

[0185] 实施例3优选的药物递送系统的制备

[0186] 核的制备

[0187] 材料

[0188] -交联羧甲基纤维素,ViVaSol,JRS Pharma,Ph.Eur.,批号(batch)9907

[0189] -无水磷酸氢钙,Budenheim,USP.

[0190] -硬脂酸镁,Bufa,Ph.Eur,批号(lot)04j22fs

[0191] -Pharmace1 PH102,DMV-Fonterra,Veghel

[0192] -柠檬酸西地那非

[0193] 利用Turbula混合器以90转/分将除硬脂酸镁外的所有材料混合15分钟。在加入硬

脂酸镁后,将混合物进一步混合2分钟。

[0194] 利用具有9mm双凹面模具装置的仪表化外心压机 (HOKO) 制备片剂。压力是10kN。片剂重量是约300mg。

[0195] 表3.核的组成:

[0196]	西地那非 50 mg	西地那非 25 mg
	Pharmacel PH102	109 mg
	磷酸氢钙 0 aq	109 mg
	柠檬酸西地那非	70 mg
	交联羧甲基纤维素	12 mg

[0197]	硬脂酸镁	1.5 mg	1.5 mg
	总计	301.5 mg	301.5 mg
	抗碎强度	~ 100 N	100 N
	崩解时间	~ 10 s	10 s

[0198] 核的包衣

[0199] 材料

[0200] -乙基纤维素20,Dow Benelux,批号KI 19013T02

[0201] -Avicel PH 105,FMC,Ph.Eur,批号50750C

[0202] 第一包衣溶液的制备

[0203] -在96%的乙醇中制备包含3%乙基纤维素(=1.5g乙基纤维素)的50ml溶液。将1.5g Avicel PH 105加入悬浮液中。

[0204] 利用喷嘴(0.7mm内径)将第一包衣溶液喷射至小喷射容器(玻璃)内的一批片剂上。在整个过程期间搅拌悬浮液。在该过程期间,利用热空气加热喷射容器以蒸发溶剂。当向每个片剂喷射约25mg乙基纤维素/Avicel时,停止包衣过程。

[0205] 实施例4优选的双重药物递送装置的制备

[0206] 材料

[0207] -睾酮,Sigma

[0208] -HPMC 5cps,Ph.Eur,Sigma-Aldrich,批号12816TD

[0209] -羟丙基-β环糊精M.S.=0.8,Aldrich,Ph.Eur,批号30638-089

[0210] -薄荷油,Bufa,Ph.Eur,批号09j16-B01

[0211] -阿斯巴甜,Bufa,Ph.Eur,批号02a17fr

[0212] 溶液的制备

[0213] 5%HPMC溶液:将5g HPMC 5cps溶解在85ml 96%的乙醇+15ml除盐水(demi-water)中。

[0214] 5%HPBCD溶液:将5g HPBCD溶解在100ml 96%的乙醇中。

[0215] 1%薄荷油:将1g薄荷油溶解在100ml 96%的乙醇中

[0216] 第二包衣溶液

- [0217] 6.7ml 5%的HPMC溶液=0.335g HPMC 5cps
- [0218] 13.3ml 5%的HPBcd溶液=0.665g羟丙基B-环糊精
- [0219] 30ml 1%薄荷油溶液=0.3g薄荷油
- [0220] 0.250g阿斯巴甜=0.250g阿斯巴甜
- [0221] 0.125g睾酮=0.125g睾酮
- [0222] 20ml除盐水
- [0223] 总体积:70ml
- [0224] 利用喷嘴(0.7mm内径)将第二包衣溶液喷射至包括如实施例3中所示的核和第一包衣的一批片剂上。喷射在小型喷射容器(玻璃)内进行。利用热空气加热容器以蒸发乙醇。直到喷射0.5mg睾酮/片剂(6.7mg总重量)停止包衣过程。
- [0225] 表4. 双重药物递送装置的第二包衣的组成

	西地那非50/25 mg	西地那非50/25 mg
	睾酮 0.5 mg	睾酮 0.25 mg
HPMC 5cps	1.34 mg	1.34 mg
羟丙基B-环糊精	2.66 mg	2.66 mg
薄荷油	1.2 mg	1.2 mg
阿斯巴甜	1.0 mg	1.0 mg
睾酮	0.50 mg	0.25 mg
总最终包衣	6.70 mg	6.45 mg

- [0227] 表5. 优选的双重药物递送装置

	西地那非 50 mg	西地那非 25 mg	西地那非 50 mg	西地那非 25 mg
	睾酮 0.5 mg	睾酮 0.5 mg	睾酮 0.25 mg	睾酮 0.25 mg
Pharmacel pH102	109 mg	126.5 mg	109 mg	126.5 mg
磷酸氢钙 0 aq	109 mg	126.5 mg	109 mg	126.5 mg
柠檬酸西地那非	70 mg	35 mg	70 mg	35 mg

交联羧甲基纤维素	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg
硬脂酸镁.	1.5 mg	1.5 mg	1.5 mg	1.5 mg
总核	301.5 mg	301.5 mg	301.5 mg	301.5 mg
乙基纤维素 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
羟丙基B-环糊精	2.66 mg	2.66 mg	2.66 mg	2.66 mg
薄荷油	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg
阿斯巴甜	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
睾酮	0.50 mg	0.50 mg	0.25 mg	0.25 mg
总第二包衣	6.70 mg	6.70 mg	6.45 mg	6.45 mg
总计	333.2 mg	333.2 mg	333 mg	333 mg

- [0230] 表6. 优选的双重药物递送装置

	西地那非 50 mg	西地那非 25 mg	西地那非 50 mg	西地那非 25 mg
	睾酮 0.5 mg	睾酮 0.5 mg	睾酮 0.25 mg	睾酮 0.25 mg
Pharmacel pH200	101,5 mg	119 mg	101,5 mg	119 mg
磷酸氢钙 0 aq	101,5 mg	119 mg	101,5 mg	119 mg
柠檬酸西地那非	70 mg	35 mg	70 mg	35 mg
交联羧甲基纤维素	12 mg	12 mg	12 mg	12 mg
硬脂酸镁.	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
总核	300 mg	300 mg	300 mg	300 mg
[0231] 乙基纤维素 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
羟丙基B-环糊精	2.66 mg	2.66 mg	2.66 mg	2.66 mg
薄荷油	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg	1.2 mg
阿斯巴甜	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
睾酮	0.50 mg	0.50 mg	0.25 mg	0.25 mg
总第二包衣	6.70 mg	6.70 mg	6.45 mg	6.45 mg
总计	331,7 mg	331.7 mg	331.7 mg	331.7 mg

[0232] 实施例5优选的双重药物递送装置的制备

[0233] 将柠檬酸西地那非、无水磷酸氢钙、微晶纤维素和交联羧甲基纤维素在容器中合并并混合。将混合物通过600微米网孔进入掺混容器中。使掺混物翻滚30分钟。将硬脂酸镁通过600微米网孔，并加入掺混物中。通过翻滚上达至10分钟使掺混物润滑。然后将掺混物置于装备有9mm双凹面冲头的压片机中，并压制为300mg重量的片剂。将乙基纤维素和微晶纤维素分散在乙醇中，并且将未包衣的片剂核装入多孔鼓式膜包衣机中。将分散的乙基纤维素和微晶纤维素喷射至核上，并通过加热将溶剂去除。在下一个包衣步骤前使片剂在包衣机中逐渐冷却。

[0234] 将羟丙基β-环糊精分散在水中。将睾酮溶解在乙醇中。在加入有机相和水相后，进行搅拌以允许睾酮与环糊精相互作用。加入阿斯巴甜、薄荷醇和羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)，并继续搅拌。在多孔鼓式包衣盘中将得到的悬浮液喷射至以上描述的包衣核片剂上。通过利用空气加热去除溶剂。

[0235] 根据该过程，通过修改如图4中所示的第一包衣组成和第一包衣重量，制造了具有多种包衣破裂时间的片剂。为此，核包覆有25.7mg、29.0mg和31.2mg重量的60%的Avicel和40%的乙基纤维素，或者包覆有34.3mg、40.9mg和45.3mg重量的67%的Avicel和33%的乙基纤维素。

[0236] 图5表明，为了测定利用睾酮包衣的包衣过程的终点，喷射的第二包衣溶液的重量是用于施加至片剂的睾酮总量的优异指示剂。如在图5中所描述的三个批次的睾酮含量均匀性很好地在药典要求之内，对于批次MOR202/66、MOR202//71、和MOR202//75分别具有4.2%、2.8%和3.1%的相对标准偏差。

[0237] 实施例6

[0238] 背景：舌下睾酮是常常用于关于社会、认知和性行为的研究的单剂量治疗。假设游离睾酮与总睾酮的比率(游离分数)的增加通过基因作用间接地负责舌下睾酮给药后的行

为作用。

[0239] 目标:表征绝经前女性中三种剂量舌下睾酮的药代动力学。此外,研究影响睾酮的游离水平和游离分数的SHBG饱和阈值。

[0240] 设计:我们进行了研究者盲、随机、交叉安慰剂对照研究。

[0241] 设置:这项研究在针对与女性性功能障碍相关研究的科技公司的研发部门进行。

[0242] 参与者:16名健康绝经前女性(平均年龄 27.3 ± 5.3 岁)。

[0243] 措施:舌下睾酮溶液;0.25mg、0.50mg和0.75mg。

[0244] 主要结果测量:三种单剂量舌下睾酮溶液的药代动力学;SHBG水平对睾酮的游离水平和总水平的影响。

[0245] 结果:在舌下睾酮给药后,血清游离睾酮水平和总睾酮水平在15分钟达到峰值,并在150分钟内达到基线水平。在三种剂量之间,游离睾酮和总睾酮的AUC和 $C_{\text{最大}}$ 明显不同($P < 0.0001$),并且剂量依赖性地增加。

[0246] 在具有低SHBG水平的女性中发现睾酮游离分数的剂量依赖性增加,但是在具有高SHBG水平的女性中没有发现。

[0247] 结论:在绝经前女性中,三种剂量舌下睾酮被迅速吸收并快速代谢。这些数据表明,SHBG水平对治疗的影响引起血浆游离睾酮的改变。

[0248] 介绍

[0249] 科学研究的结果表明睾酮与社会行为有关(Bos等人,2010;Eisenegger等人,2010),包括性行为(Auger,2004;Hull和Dominguez,2007)。性行为受内源性睾酮水平以及外源性给予的睾酮的影响。对于外源性睾酮给药,两种不同的治疗方法可以是杰出的:慢性治疗和单剂量给药。每种治疗方法具有其自己的药代动力学分布,这可以影响睾酮对行为的影响。在大多数与睾酮对女性性行为的影响相关的研究中,包括在自然或手术(双侧卵巢切除)绝经女性中的激素替代治疗,慢性睾酮给药被用作递送选择(Sherwin,2002;Shifren等人,2000;Simon等人,2005)。

[0250] 然而,最近,多项研究已经调查了单剂量睾酮给药对女性性行为的作用(Tuiten等人,2000;Tuiten等人,2002;van der Made等人,2009)。Tuiten等人报道0.50mg睾酮的单一舌下剂量明显地提高了在没有性疾病的绝经前女性中阴道血管充血以及性欲和生殖器感觉的体验(Tuiten等人,2000)。这些作用出现在诱导的睾酮峰值之后3h至41/2h以及睾酮回到基线水平之后约21/2h。在与社会行为和认知功能有关的一些其他研究中,已经重复了在舌下睾酮给药后的行为作用的这种延迟(Aleman等人,2004;Bos等人,2010;Eisenegger等人,2010;Hermans等人,2006;Hermans等人,2007;Hermans等人,2008;Postma等人,2000;Schutter和van Honk,2004;van Honk等人,2001;van Honk等人,2004;van Honk等人,2005;van Honk和Schutter,2007)。

[0251] 极少研究已经限定了舌下睾酮的药代动力学分布。Salehian等人(Salehian等人,1995)比较了两种剂量的舌下睾酮(2.5mg和5.0mg)的药代动力学分布与在性腺功能减退的男性中的长效睾酮酯,睾酮庚酸酯(testosterone enanthate)(TE)(在油中,im.200mg)的药代动力学分布。与舌下睾酮相比,在接受了TE的被研究的男性受试者中,总睾酮水平和游离睾酮水平在数天后达到峰值。在舌下条件下,游离睾酮水平的升高在给药后1h内发生,在TE组中,这在给药后7天发生。此外,表明,在TE条件中的游离睾酮水平直到性激素结合球蛋白

白(SHBG)水平在给药后第7天被抑制时才增加。在TE组中的SHBG水平的抑制比在舌下组中的明显更大(Salehian等人,1995)。

[0252] 广泛接受的是,游离睾酮是生物学上活性的睾酮(Mendel,1989)。与舌下给药组相比,因此,将会预期在TE给药组中的药效学效果(性功能的测量)增加得更迟。然而,在Salehian等人研究中,在第20天的首次拜访前一周第一次测量到给药后的性动机,此时在两组中游离睾酮升高已经终止。值得注意的是,在Tuiten和Van der Made等人的研究中,性兴奋的测量在循环睾酮的峰值后增加31/2h至4h(Tuiten等人,2000;van der Made等人,2009)并且在睾酮水平回到基线后增加2.5小时,这表明舌下睾酮给药在4小时后产生了药效学效果。Van der Made等人提出了SHBG饱和阈值假说;即当SHBG的有效结合部位在足够的单一舌下剂量的睾酮后被睾酮占据,因此,游离分数和游离睾酮水平增加,从而引起行为作用(van der Made等人,2009)。造成这种行为作用的延迟的确切机制并没有完全了解,但可能是睾酮通过雄激素代谢物、基因组机制(Bos等人,2011)或这些因素的组合施加其行为作用。

[0253] 本研究的主要目的是建立作为具有环糊精的溶液给予的三种不同单剂量的舌下睾酮的广泛的药代动力学分布。主要药代动力学端点是总睾酮和游离睾酮的水平。次要的端点包括5 α -二氢睾酮(DHT)、和3 α -雄烷二醇葡萄糖苷酸(3 α -二醇-G)的药代动力学。还测量了血清白蛋白、17 β -雌二醇(E₂)和SHBG。

[0254] 此外,关于单剂量舌下睾酮对循环的游离睾酮水平和总睾酮水平的作用,我们比较了本研究的数据与Tuiten等人药代动力学研究的数据(Tuiten等人,2000)。此外,我们试图测定在何种水平下血清睾酮占据SHBG的有效结合部位以及血清游离睾酮增加,即由van der Made等人假定的SHBG饱和阈值机制(van der Made等人,2009)。

[0255] 受试者与方法

[0256] 研究受试者

[0257] 符合条件的女性在21至40岁之间,在绝经前,并且具有在18kg/m²至30kg/m²之间的人体质量指数(BMI)。排除标准包括激素依赖恶性肿瘤、内分泌疾病、神经病学问题、精神异常、心血管病、高血压、肝脏或肾脏功能异常的病史。在进入研究前6个月内采取干扰性类固醇代谢的药物治疗或使用睾酮治疗的女性也被排除。

[0258] 女性由推荐人、报纸广告、互联网、和我们实验室的内部数据库招募并录取。为了确定合格,在进入研究前两周筛选参与者。除了对病史的评估外,所有受试者都接受体检,包括12导联心电图、标准生化和血液学实验室试验。在基线收集用于测定睾酮、SHBG、TSH、甲状腺素、FSH和雌激素的血液样本。对所有怀有小孩的可能性的女性进行尿妊娠试验。

[0259] 在提供书面知情许可和接受对于她们的参与的费用的补偿后,16名健康年轻女性参与研究。这项研究由本地的道德委员会(Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen Medisch Ethische Toetsingscommissie, Almere, The Netherlands)批准,并在符合ICH-GCP(International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice)的情况下进行。

[0260] 研究设计

[0261] 这是一种单中心、研究者盲、随机、交叉安慰剂对照研究,其利用舌下给予的包含环糊精的三种剂量的睾酮溶液。该溶液由通过环糊精碳水化合物环形成可溶性复合物的、

真正的非修饰的睾酮组成。由于增加的溶解度,促进了经由口腔粘膜的睾酮的吸收,由此避免了肝脏首过代谢(Brewster等人,1988;Salehian等人,1995;Stuenkel等人,1991;Zhang等人,2002)。

[0262] 所有16名受试者以随机顺序接受每种研究药物剂量一次。治疗之间的导泻(wash-out)是至少48小时。受试者具有一系列经由静脉内导管抽取的血液样本。在基线和服药之后(在2、4、6、8、10、20、30、60、90、120、180、230分钟)监测药代动力学参数。

[0263] 在每个取样时间进行总睾酮、游离睾酮、和DHT的测量;在-5、60、和230分钟进行E₂的测量;在-5、60、120、和230分钟进行3 α -二醇-G的测量;在给药前和在230分钟进行SHBG和白蛋白的测量。仅在-5、10、60和230分钟测量在安慰剂条件中的血液样本。

[0264] 以定期间隔测量生命体征,并且在给药前和在实验日的最后进行心电图。对于每个实验日,受试者被要求以禁食状态参加访问,并且在实验日期间它们接受严格的饮食以使药代动力学参数的影响最小化。在实验期之前进行药物、乙醇和妊娠筛选。

[0265] 药物和剂量

[0266] 在利用作为使用微量移液器(Gilson Pipetman P1000)取自1mg/ml溶液的溶液的0.25mg、0.50mg、0.75mg剂量和安慰剂的4个单独实验阶段,舌下给予睾酮和安慰剂。服用来自不同体积的1mg/ml溶液的0.25mg、0.50mg和0.75mg睾酮。对于安慰剂溶液,给予0.50ml。

[0267] 不同的剂量由解盲(unblinded)研究助理制备并由盲研究助理给药。盲研究助理将溶液给药至受试者口中舌头下,指示受试者将溶液保持在舌下1分钟,同时轻轻地移动舌头以优化吸收。在1分钟之后,盲研究助理指示受试者咽下溶液。

[0268] 激素测定

[0269] 用于测定总睾酮、游离睾酮(在超滤之后)、和DHT的测定是高效液相色谱和质谱检测(LC/MSMS)(API 4000,AB Sciex)。对于睾酮和DHT利用0.02ng/mL的定量下限(LL0Q),对于游离睾酮利用0.001ng/mL的定量下限,验证该方法。LC/MSMS测定是用于游离睾酮的分析的可靠方法,并克服了在较低范围内的睾酮值测量中直接免疫测定的已知限制(Labrie等人,2006;Miller等人,2004)。

[0270] 通过化学发光免疫测定(Siemens)分析E₂,LL0Q是0.25pmol/L。通过ELISA(BioVendor)来测量3 α -二醇-G,LL0Q是0.25ng/mL。通过电化学发光测定(ECLIA,罗氏)来测量SHBG。通过罗氏溴甲酚绿(BCG)分析(Roche)来测量白蛋白。

[0271] 统计学分析

[0272] 使用WinNonlin软件(版本5.1)分析药代动力学参数。基于实际和基线校正的个体浓度时间曲线,计算药代动力学参数,包括在t=0min直到t=230min的曲线下的面积(AUC₀₋₂₃₀)、最大浓度(C_{最大})以及达到最大浓度的时间(t_{最大})。使用线性梯形法则来估算AUC。对个体药代动力学参数AUC₀₋₂₃₀和C_{最大}以及相应的剂量标准化参数进行对数变换,并使用混合的最大可能性分析(在SAS中的PROC MIXED,版本9.1)进行分析,包括受试者作为随机因素和药物作为固定作用因素。对最小二乘方进行对比以比较不同的剂量。利用威尔科克森秩和检验(Wilcoxon rank sum test)来分析T_{最大}。这基于与实际t_{最大}相应的计划时间以防止在基于取样时间差异的分析结果中的偏差。

[0273] 通过对安慰剂、0.25mg、0.50mg、0.75mg给药前水平取平均值来计算总睾酮和游离睾酮、DHT、E₂、3 α -二醇-G、SHBG和白蛋白的基线水平。

[0274] 利用如在受试者因素内的药物和时间,以3种药物(0.25mg与0.50mg与0.75mg) x 6个时间(t=4、6、8、10、20、30min)重复测量,对游离分数(在每个时间点的游离睾酮水平除以总睾酮水平)的整体分析进行分析。

[0275] 为了满足正态假设,将基线SHBG值进行对数转换并计算皮尔逊相关系数(Pearson's correlation coefficient)以进一步研究SHBG水平、总睾酮、游离睾酮以及睾酮的游离百分数之间的关系。

[0276] 随后,我们将受试者基于她们的基线SHBG水平(安慰剂、0.25mg、0.50mg、0.75mg给药前水平的平均值)分成两个子组。这种细分基于基线SHBG水平的中位数分割(median split)。一组(N=8)具有低SHBG水平($\leq 63\text{nmol/L}$),而另一组(N=8)具有相对高的SHBG水平($> 63\text{nmol/L}$)。对于每次给药后的测量,独立样本的t检验用于评估作为分组变量(低SHBG与高SHBG)的游离睾酮水平和SHBG。

[0277] 利用如在受试者因素内的药物和时间以及如在受试者因素间的组,以3种药物(0.25mg与0.50mg与0.75mg) x 6个时间(t=4、6、8、10、20、30min) x 2组(低SHBG与高SHBG)重复测量,分析从属变量游离分数。为了单独分析在每组内受试者因素内的作用,对于在三种剂量之间的每个给药后测量,成对样品t检验用于每个SHBG组。对于所有ANOVA,没有违反球度。对于所有分析,小于0.05的(双侧检验的)p值被认为是统计学上显著的。SPSS 16.0用于所有统计学分析。

[0278] 结果

[0279] 在表8中概述了16名研究参与者的基线特征与激素水平。由于不正确的睾酮溶液给药过程,将一名受试者从0.50mg分析中排除。

[0280] 主要药代动力学端点

[0281] 在表9和表10中总结了总睾酮和游离睾酮的药代动力学参数。

[0282] 总睾酮

[0283] 三种剂量(0.25mg、0.50mg、0.75mg)分别在15.6min、15.1min和14.3min产生3.79ng/ml、5.31ng/ml和6.73ng/ml的最高水平的总睾酮(图6)。

[0284] 在三种剂量之间,总睾酮的C_{最大}明显不同(P<0.0001)。我们发现,在三种剂量之间,总睾酮的T_{最大}没有统计学上的明显不同。在三种剂量之间,总睾酮的AUC也是明显不同的(P<0.0001)并表现出剂量依赖性增长。在0.50mg剂量和0.75mg剂量之间,计算出的总睾酮的半衰期显示出显著的差异(P=0.125)。

[0285] 游离睾酮

[0286] 在三个剂量期间,游离睾酮的峰值水平分别是在15.6min、14.4min和12.8min的0.021ng/mL、0.032ng/mL、和0.043ng/mL(图7)。在三种剂量之间,就游离睾酮的C_{最大}而言,存在显著的差异(P<0.0001)。在三种剂量之间,对于游离睾酮T_{最大}来说,不存在统计学上显著的差异。在三种剂量之间,游离睾酮AUC在统计学上是明显不同的,并且剂量依赖性地增加。在0.25mg与0.50mg以及0.25mg与0.75mg的游离睾酮AUC之间的差异具有P值<0.0001,而0.50mg与0.75mg之间的差异是显著性的(P<0.01)。在三种剂量之间,对于计算的游离睾酮的半衰期来说,不存在统计学上显著的差异。对于所有剂量来说,在150min达到总睾酮和游离睾酮的基线水平。

[0287] 生物利用度

[0288] 为了测定体循环中吸收的舌下睾酮剂量的绝对百分数,需要由也用于静脉给药后AUC计算的公式来计算吸收的睾酮的分数。因为我们没有静脉标准,我们采用0.25mg剂量作为参考值。因此,将0.25mg的生物利用度设为100%,并且对于0.50mg和0.75mg来说,计算为69% (或0.34mg)、和58% (或0.43mg)。舌下睾酮给药的生物利用度随着剂量增加而降低。

[0289] 游离分数

[0290] 我们的分析显示出在 $t=4\text{min}$ 至 $t=30\text{min}$ 测量期间药物剂量对睾酮的游离分数(即游离睾酮与总睾酮的比率)的统计学上显著的效果($P=0.002$)。在0.25mg剂量与0.50mg剂量之间以及在0.25mg剂量与0.75mg剂量之间,但不在0.50mg剂量与0.75mg剂量之间,我们还发现在 $t=4\text{min}$ 至 $t=30\text{min}$ 期间的 $C_{\text{最大}}$ 统计学上显著的差异($P=0.381$) (图8)。

[0291] 如以上所述的,我们期望发现在循环SHBG与由不同剂量的舌下睾酮诱导的睾酮的游离水平和游离分数增长之间的关系。此外,在试验日之间和在试验日当天,我们的实验操作在SHBG水平和白蛋白水平中没有产生统计学上显著的变化(没有示出数据)。

[0292] 在我们的研究人群中,我们发现循环SHBG水平在受试者之间的差异很大。基线SHBG水平(对数转换的)与总睾酮水平($t=20\text{min}$)相关:对于0.25mg剂量、0.50mg剂量、0.75mg剂量来说,分别是 $r=.732, p<.0002$; $r=.930, p<.001$ 和 $r=.894, p<.001$ 。基线SHBG水平(对数转换的)与游离睾酮水平($t=20\text{min}$)反相关:对于0.25mg剂量、0.50mg剂量、0.75mg剂量来说,分别是 $r=-.702, p<.003$; $r=-.849, p<.001$ 和 $r=-.798, p<.001$ 。对于游离分数水平与SHBG水平,我们观察到更强的相关;对于0.25mg剂量、0.50mg剂量、0.75mg剂量来说,在 $t=20$ 时分别是 $r=-.947, p<.001$; $r=-.938, p<.001$ 和 $r=-.944, p<.001$ 。

[0293] 因为在受试者之间该大的差异,基于基线SHBG水平的中位数分割,我们将受试者细分为两组。低SHBG组具有44nmol/L (± 11) 的平均SHBG基线水平,而高SHBG组具有183nmol/L (± 141) 的平均水平。

[0294] 总睾酮

[0295] 在具有低SHBG的受试者中,在服药后20min,三种剂量分别产生了3.18ng/ml、3.93ng/ml和4.73ng/ml的最高水平的总睾酮。在具有高SHBG的受试者中,在三种剂量舌下睾酮给药后,最高水平的总睾酮是5.00ng/ml、7.08ng/ml和9.04ng/ml。在组之间,在给药后,在0.25mg剂量和0.50mg剂量中对于 $t=10\text{min}$ 直到 $t=30\text{min}$ 以及在0.75mg剂量中6min直到30min,总睾酮水平是统计学上不同的。

[0296] 游离睾酮

[0297] 在具有低SHBG的受试者中,在服药后20min,三种剂量分别产生了0.026ng/ml、0.039ng/ml和0.048ng/ml的最高水平的游离睾酮。在具有高SHBG的受试者中,在给予三种剂量舌下睾酮后,最高水平的游离睾酮是0.018ng/ml、0.026ng/ml和0.034ng/ml。在组之间,除了在0.25mg剂量中在服药后4min和20min以及在0.75mg剂量中在服药后4min和10min的游离睾酮的水平之外,所有差异都是统计学上不同的。

[0298] 我们的分析显示,与高SHBG组相比($P=0.007$),低SHBG组总的来说具有明显更高水平的游离分数。对于在0.25mg与0.75mg之间的差异($P=0.012$)以及在0.25mg与0.50mg之间的差异($P=0.031$),分析揭示了统计学上的显著的组x药物效果(参见图9)。如图9中所示,在低SHBG组中发现了在不同剂量舌下睾酮之间的统计学上显著的差异。

[0299] 二级药代动力学端点

[0300] 分别在27.5min、28.0min和27.5min下达到0.285ng/mL、0.404ng/mL和0.465ng/mL的DHT峰值水平(表10)。

[0301] 三种剂量之间的最大值差异不明显。0.25mg与0.50mg以及0.25mg与0.75mg的C_{最大}之间的差异是明显的($P<0.0001$)，而0.50mg与0.75mg的C_{最大}之间的差异是统计学上明显的($P=0.0310$)。三种舌下剂量的平均停留时间没有差异。在三种剂量之间，AUC在统计学上是明显不同的，并且依赖剂量增加。

[0302] 0.25mg与0.50mg以及0.25mg与0.75mg的AUC之间的差异是统计学上明显的($P<0.0001$)，而0.50mg与0.75mg之间的差异是明显的($P=0.0208$)。在三种剂量之间，对计算的DHT的半衰期来说，不存在统计学上显著的差异。对于所有剂量来说，返回至DHT基线水平在180min内发生(图10)。

[0303] 增加剂量的舌下睾酮似乎不影响如在 $t=0$ 、 $t=60$ 、 $t=120$ 、和 $t=230$ 时测量的3 α -二醇-G浓度。在三种剂量之间，C_{最大}和AUC差异在统计学上是不显著的。 E_2 水平在三种剂量的舌下睾酮之间没有变化，并且与在 $t=60$ min和 $t=230$ min时的基线相比，没有显著增加(未示出数据)。

[0304] 三种剂量的舌下睾酮是很好耐受的。

[0305] 讨论

[0306] 我们的结果表明，在三种剂量睾酮的每一种舌下给药后是总睾酮水平和游离睾酮水平的快速和急剧的增加；在15min达到峰值。总睾酮和游离睾酮的血清水平迅速降低以在2.5h之前达至基线水平，这与我们之前的研究一致(Davison等人，2005；Tuiten等人，2000)，并且与报道的摄入睾酮之后的药代动力学分布一致(Davison等人，2005)。

[0307] 在给予0.50mg舌下睾酮之后总睾酮C_{最大}显示出与Tuiten等人报道的C_{最大}的一致性(Tuiten等人，2000)。此外，在本研究中，达到总睾酮的C_{最大}的时间显示出与Tuiten等人的数据以及Salehian等人的研究(它们给予2.5mg和5.0mg舌下睾酮(Salehian等人，1995))不一致。

[0308] DHT水平显示出显著的剂量依赖性增加，在30min内达到峰值水平并在3h内回到基线水平。DHT被新陈代谢为3 α -二醇-G，因此在给予舌下睾酮之后3 α -二醇-G水平的上升是预期的。然而，没有发现舌下睾酮对3 α -二醇-G的浓度的剂量依赖性影响。

[0309] 根据van der Made等人的SHBG饱和阈值假说(van der Made等人，2009)，睾酮到身体中增加的流入将会占据SHBG的结合部位。当大多数结合部位被占据时，游离(非SHBG结合的)睾酮以及之后的游离分数将增加，并且由此在约4h后很可能通过基因组机制(Bos等人，2011)引起行为作用。

[0310] 本研究的结果显示，游离睾酮水平和总睾酮水平剂量依赖性地显著增加，这由睾酮的游离分数来反映。然而，0.50mg条件和0.75mg条件之间的睾酮游离分数的差异没有达到统计学的显著性。有趣的是，在游离睾酮和总睾酮的T_{最大}附近，与0.50mg条件相比，在0.75mg条件中的六名女性具有较低的游离分数水平。并不清楚这是药物吸收差异的结果，还是SHBG水平的在受试者之间的巨大差异(可能已经影响了结果)的结果。而且，也可能是受试者的数量可能太少以致不能检测出在这两种剂量之间的游离分数水平的显著增加。

[0311] 睾酮对SHBG具有高亲和性且从SHBG缓慢解离。游离睾酮代谢迅速($t_{1/2} 10$ min)，这表明SHBG结合与解离能力的重要性，指示SHBG是游离分数平衡的主要决定因素。图4示出了

具有高SHBG水平和低SHBG水平的受试者的游离分数水平。在低SHBG组中,我们观察到由增加剂量的舌下睾酮引起的舌下睾酮游离分数的增加,然而在具有高SHBG的女性中没有发现这种情况。这些结果证实了van der Made等人的假说(van der Made等人,2009),即吸收的睾酮与具有有限能力的SHBG结合,并且只有当这种结合能力饱和时,游离睾酮和游离分数才增加。

[0312] 根据van der Made,游离分数的增加可能是在3.5h至4h后观察到的行为作用的原因。然而,在本研究中,我们直接测量游离睾酮水平(利用LC/MSMS),并且我们发现在两个SHBG组中游离睾酮水平是剂量依赖性增加的,相反游离分数没有显示出剂量依赖性的增加。因此我们对由van der Made等人假定的SHBG饱和阈值假说(van der Made等人,2009)提出了调整;证实,SHBG水平影响睾酮的游离分数的百分数(以及游离睾酮的最大浓度),然而,游离睾酮水平的增加在给予所用剂量的舌下睾酮后似乎相对更少地依赖于循环SHBG水平。需要进一步的研究以研究游离睾酮水平或游离分数水平是否是如van der Made等人所描述的观察到的行为作用的原因。

[0313] 生物利用度的数据显示,舌下睾酮吸收随剂量的增加而降低,并且当使用0.25mg条件作为参考值(100%)时,对于0.50剂量和0.75剂量分别是69%和58%。这些数据表明被吸收的睾酮的总量的限度。与较低剂量相比,在较高剂量条件中的舌下睾酮溶液的体积较大。这些增加的体积可能会影响在嘴中有限表面积上的吸收。

[0314] 在本研究中,我们没考虑睾酮的周期性和昼夜变化。众所周知,在月经周期的排卵期和黄体中期的期间内,睾酮水平是最高的,而在卵泡早期和黄体晚期是最低的(Judd和Yen,1973;Rothman等人,2011;Salonia等人,2008)。在本研究中,血液样品的采取没有考虑月经周期。然而,在本研究中,将近60%的女性使用一些形式的激素类避孕药(复合口服避孕药、复合避孕阴道环),已知其用来抑制排卵(Bancroft等人,1991;Mulders和Dieben,2001)。此外,我们假定用于本研究的所使用的剂量大大地消除了睾酮的自然发生的相对微小的周期性和昼夜变化的影响。而且,在Braunstein等人的最近研究中显示,161名女性的SHBG水平在整个月经周期保持相对稳定。与整体变化相比,他们在周期中期发现了相对较小的睾酮水平的增加,并且表明可以应用所描述的参考范围而不必考虑处在月经周期中的哪一天(Braunstein等人,2011)。所以,总睾酮水平和游离睾酮水平的剂量依赖性的增加因此不太可能因睾酮的周期性和昼夜变化而发生偏差。

[0315] 也可以研究与睾酮给药的舌下途径相近的其他途径。然而,对于期望的睾酮的立即摄取和迅速返回至基线水平,肌肉途径和透皮途径并不适合,因为在通过这些途径给药后,这两种途径会导致逐渐的全身摄取和长时间的较高血浆水平。口服是根本不可能的,因为由于非常大的首过效应,未修饰的睾酮将不会到达体循环。对于与舌下接近的、具有非常快速的摄取和快速返回至睾酮基线的替代途径来说,也许可以使用肺部和鼻腔递送,在那种情况中,需要为其开发适合的且方便的剂型。

[0316] 总之,这三种剂量的睾酮通过舌下途径迅速吸收并且被快速代谢而不存在DHT和E₂的持续升高。这些数据表明存在SHBG阈值,其影响游离分数水平的增加。

[0317] 参考文献

[0318] 1. Aleman, A., Bronk, E., Kessels, R.P., Koppeschaar, H.P., van Honk, J., 2004. A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young

women. *Psychoneuroendocrinology*. 29, 612-7.

[0319] 2. Auger, A.P., 2004. Steroid receptor control of reproductive behavior. *Hormones and behavior*. 45, 168-72.

[0320] 3. Bancroft, J., Sherwin, B.B., Alexander, G.M., Davidson, D.W., Walker,

[0321] A., 1991. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Archives of sexual behavior*. 20, 121-35.

[0322] 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.

[0323] 5. Bos, P.A., Panksepp, J., Bluthe, 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.*

[0324] 6. Braunstein, G.D., Reitz, R.E., Buch, A., Schnell, D., Caulfield, M.P., 2011. Testosterone Reference Ranges in Normally Cycling Healthy Premenopausal Women. *J. Sex. Med.*

[0325] 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.

[0326] 8. Davison, S., Thipphawong, J., Blanchard, J., Liu, K., Morishige, R., Gonda, I., Okikawa, J., Adams, J., Evans, A., Otolana, B., Davis, S., 2005. Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *Journal of clinical pharmacology*. 45, 177-84.

[0327] 9. Eisenegger, C., Naef, M., Snozzi, R., Heinrichs, M., Fehr, E., 2010. Prejudice and truth about the effect of testosterone on human bargaining behaviour. *Nature*. 463, 356-9.

[0328] 10. Hermans, E.J., Putman, P., van Honk, J., 2006. Testosterone administration reduces empathetic behavior: a facial mimicry study. *Psychoneuroendocrinology*. 31, 859-66.

[0329] 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.

[0330] 12. Hermans, E.J., Putman, P., Baas, J.M., Geeks, N.M., Kenemans, J.L., van Honk, J., 2007. Exogenous testosterone attenuates the integrated central stress response in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*. 32, 1052-61.

[0331] 13. Hull, E.M., Dominguez, J.M., 2007. Sexual behavior in male rodents. *Hormones and behavior*. 52, 45-55.

[0332] 14. Judd, H.L., Yen, S.S.C., 1973. Serum Androstenedione and Testosterone

- Levels During Menstrual-Cycle.J.Clin.Endocrinol.Metab.36,475-481.
- [0333] 15.Labrie,F.,Belanger,A.,Belanger,P.,Berube,R.,Martel,C.,Cusan,L.,Gomez,J.,Candas,B.,Castiel,I.,Chaussade,V.,Deloche,C.,Leclaire,J.,2006.Androgen glucuronides,instead of testosterone,as the new markers of androgenic activity in women.The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.99,182-8.
- [0334] 16.Mendel,C.M.,1989.The free hormone hypothesis:a physiologically based mathematical model.Endocr.Rev.10,232-274.
- [0335] 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.
- [0336] 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.
- [0337] 19.Postma,A.,Meyer,G.,Tuiten,A.,van Honk,J.,Kessels,R.P.,Thijssen,J.,2000.Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women.Psychoneuroendocrinology.25,563-75.
- [0338] 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.
- [0339] 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.
- [0340] 22.Salonia,A.,Pontillo,M.,Nappi,R.E.,Zanni,G.,Fabbri,F.,Scavini,M.,Daverio,R.,Gallina,A.,Rigatti,P.,Bosi,E.,Bonini,P.A.,Montorsi,F.,2008.Menstrual cycle-related changes in circulating androgens in healthy women with self-reported normal sexual function.The journal of sexual medicine.5,854-63.
- [0341] 23.Schutter,D.J.,van Honk,J.,2004.Decoupling of midfrontal delta-beta oscillations after testosterone administration.Int J Psychophysiol.53,71-3.
- [0342] 24.Sherwin,B.B.,2002.Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations:effects on sexual functioning.Fertil.Steril.77,S49-S54.
- [0343] 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.

[0344] 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.

[0345] 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.

[0346] 28.Tuiten,A.,Van Honk,J.,Koppeschaar,H.,Bernaards,C.,Thijssen,J.,Verbaten,R.,2000.Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women.Arch Gen Psychiatry.57,149-53;discussion 155-6.

[0347] 29.Tuiten,A.,van Honk,J.,Verbaten,R.,Laan,E.,Everaerd,W.,Stam,H.,2002.Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal?Archives of general psychiatry.59,465-6.

[0348] 30.van der Made,F.,Bloemers,J.,Yassem,W.E.,Kleiverda,G.,Everaerd,W.,van Ham,D.,Olivier,B.,Koppeschaar,H.,Tuiten,A.,2009.The influence of testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive,affective, and physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction.The journal of sexual medicine.6,777-90.

[0349] 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.

[0350] 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.

[0351] 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.

[0352] 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.

[0353] 35.Zhang,H.,Zhang,J.,Streisand,J.B.,2002.Oral mucosal drug delivery:

clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. Clinical pharmacokinetics. 41, 661-80.

[0354] 表7

		功能	重量, 以 mg 计	
<u>包覆的内西地那非核</u>				
	柠檬酸西地那非	活性成分	DMF	70.24
	无水磷酸氢钙	填料	USP	102.88
	微晶纤维素 (Avicel PH200)	填料	USP/NF	102.88
	交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	USP/NF	12.00
	硬脂酸镁	润滑剂	USP/NF	12.00
	乙基纤维素 20 cps ^b	屏障包衣	USP/NF	14.00
[0355]	微晶纤维素 (Avicel PH105) ^b	包衣成孔剂	USP/NF	28.00
	小计:			342.00
<u>外罩酮包衣</u>				
	睾酮	活性成分	USP	0.5
	羟丙甲纤维素 5 cps	包衣聚合物	USP	1.34
	羟丙基 β -环糊精	增溶剂	USP/NF	2.66
	阿斯巴甜	增甜剂	USP/NF	1.00
	薄荷醇	香味剂	USP	0.60
	小计:			6.1
	总计:			348.1

[0356] 表8

特征	值 (n=16)
年龄_岁	27.3±5.3
种族_数量 (%)	
-高加索人种	11 (69)
-黑人	2 (13)
-亚洲人	1 (6)
-其他	2 (13) ^a
BMI_kg/m ²	23.5±3.4
避孕药_数量 (%)	
-激素类	11 (69)
-复合口服避孕药	8 (50)
-IUD (左炔诺孕酮)	2 (13)

	-阴道环 (孕激素和雌激素)	1 (6)
	-非激素类	1 (6)
	-无	4 (25.0)
[0358]	总睾酮_ng/mL	0.2±0.1
	游离睾酮_pg/mL	1.9±0.7 ^b
	DHT_ng/mL	0.1±0.03
	3 α -二醇-G_ng/mL	2.0±1.9
	E ₂ _pmol/L	207±147 ^c
	SHBG_nmol/L	114±120
	白蛋白_g/L	44.7±1.5

[0359] 正-负值是指平均±SD。为了把总睾酮转换为纳摩尔/升,乘以3.467;为了把游离睾酮转换为皮摩尔/升,乘以3467;为了把总DHT转换为纳摩尔/升,乘以3.44。为了把3 α -二醇-G转换为纳摩尔/升,乘以2.13。

[0360] 所有基线水平是安慰剂、0.25mg、0.50mg、0.75mg给药前水平的平均值。

[0361] ^a由于数字的四舍五入,百分数的总和不到100%。

[0362] ^b仅在11名受试者中测量;5名受试者具有低于LLOQ的值。

[0363] ^c仅在15名受试者中测量;1名受试者具有低于LLOQ的值。

[0364] 表9.

	剂量 (mg)	t _{1/2} * (min)	T _{最大} * (min)	基线校正的AUC		MRT* (min)
				0-230 **	C _{最大} ** (ng/mL)	
				(ng*min/mL)		
[0365]	睾酮 (ng/mL) ^a	0.25	49.8±16.0	194 (37.2)	3.79 (39.9)	57.7±12.2
		0.50	49.7±22.4	266 (37.6)	5.31 (37.8)	55.6±13.9
		0.75	58.5±24.6	337 (34.7)	6.73 (39.6)	59.5±16.4
	游离睾酮 (ng/mL) ^b	0.25	42.3±14.6	0.95 (51.8)	0.021 (39.7)	52.6±11.6
		0.50	55.7±27.5	1.51 (40.2)	0.032 (37.6)	57.1±15.6
		0.75	51.1±26.4	1.87 (47.8)	0.043 (45.7)	51.4±14.5

[0366] ^a总睾酮正常范围=0.14至0.66ng/mL (Davison等人,2005)。

[0367] ^b游离睾酮正常范围=0.00072至0.0036ng/mL (Davison等人,2005)。

[0368] 为了把总睾酮转换为纳摩尔/升,乘以3.467;为了把游离睾酮转换为皮摩尔/升,乘以3467。

[0369] MRT=平均停留时间

[0370] *平均值±SD

[0371] **几何平均值 (%CV)

[0372] 表10.

	剂量 (mg)	t _{1/2} * (min)	T _{最大} * (min)	AUC 0-230 ** (ng*min/mL)	C _{最大} ** (ng/mL)	MRT * (min)
[0373]	二氢睾酮 (ng/mL)	0.25 0.50 0.75	45.1±10.5 44.5±16.8 50.5±30.4	27.5±4.5 28.0±4.1 27.5±4.5	20.6 (44.9) 28.8 (37.9) 34.4 (41.3)	0.285 (42.5) 0.404 (37.6) 0.465 (43.5)
						75.7 ± 14.4 73.4 ± 14.8 81.5 ± 36.3

[0374] DHT参考范围=<0.29ng/mL (Davison等人,2005)

[0375] 为了把总DHT转换为纳摩尔/升,乘以3.44。

[0376] *平均值±SD

[0377] **几何平均值 (%CV)

[0378] 实施例7丁螺环酮核配制物的开发

[0379] 丁螺环酮核的配制物基于50mg的西地那非核。为开发盐酸丁螺环酮核,使用了相同的赋形剂和相似的“直接压制”制造工艺。该配制物将不溶于水的填料(无水磷酸氢钙)与不溶于水的粘合剂(微晶纤维素)和少量超崩解剂(super-disintegrant)(交联羧甲基纤维素钠)相合并。设计该配制物以提供核的持续的应力松弛和屏障包衣的破裂(在水通过屏障包衣进入后),以及盐酸丁螺环酮的迅速释放(在包衣破裂后)。

[0380] 使用“直接压制”生产工艺,并选择直接压制多等级的无水磷酸氢钙(A-Tab,由Innophos制造)和微晶纤维素(Avigel PH-200,由FMC Biopolymer制造)以提供良好的流动性能和形成硬片剂的能力。

[0381] 10mg盐酸丁螺环酮核的配方

项目	材料	量 (mg/片)	量 (%)	功能
[0382]	1. 盐酸丁螺环酮	10.0	3.08	活性成分
	2. 微晶纤维素 (Avigel PH-200)	97.5	30.00	填料/粘合剂
	3. 无水磷酸氢钙 (A-TAB)	200.1	61.57	填料
	4. 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol)	13.0	4.00	崩解剂
	5. 硬脂酸镁 (蔬菜来源)	4.4	1.35	润滑剂
		总计	325.0	100.0

[0384] 使用该配方和掺混过程制造的核具有良好的物理性能、良好的含量均匀度并且崩解迅速(小于1分钟),使盐酸丁螺环酮在10分钟内完全溶解(使用USP装置3,250ml的pH 4.5醋酸钠缓冲液以及20滴/分钟)。在以下表格11-表14中总结了测试结果。

[0385] 表11

[0386] 10mg盐酸丁螺环酮核的物理性能

核性能	测试结果
易碎性 (100转)	0.14%
易碎性 (375转)	0.33%
崩解时间范围 (6个核)	18-25秒
(批号2112/46的结果)	

[0388] 表12

[0389] 来自10mg未包衣核的盐酸丁螺环酮溶解

时间 (分钟)	%溶解的 (6个片剂)	
	平均值	范围
15	98	97-99
30	100	99-101
45	100	99-101
60	101	99-102
测试方法 = USP装置3, 250 ml的pH 4.5的醋酸钠缓冲液, 20滴/分钟		
批号2112/46的结果		

[0391] 用于丁螺环酮核的屏障包衣的开发

[0392] 已经在多孔盘包衣机中开发了屏障包衣配方与工艺。设计包衣以在体外溶解试验开始后120至180分钟释放API。不溶于水的包衣(乙基纤维素20cps[乙基纤维素20])与微晶纤维素[Avicel PH-105]相组合),允许受控的水进入以引起内部核逐渐的应力松弛,并最终以不依赖pH的方式引起不溶性包衣的破裂。

[0393] 对于盐酸丁螺环酮核,使用了与西地那非核相同的包衣悬浮液和包衣工艺。

[0394] 表13

[0395] 屏障包衣悬浮液的配方

材料	量	功能
乙基纤维素 20cps (乙基纤维素 20)	30.0 g	不溶于水的包衣聚合物
微晶纤维素 (Avicel PH-105)	60.0 g	膜调节剂
96%的乙醇	1000 ml	溶剂

[0397] 涂覆10mg盐酸丁螺环酮核的实验盘载量以确定提供在120分钟至180分钟之间的延迟释放所需的屏障包衣的量,并确定在施加屏障包衣后热处理(固化)步骤的效果。

[0398] 将选取的样品在实验室烘箱中在60°C干燥15小时,并重新测试以确定热处理的效果。结果总结在表14中。

[0399] 表14

[0400] 在实验室烘箱中热处理前后的10mg盐酸丁螺环酮屏障包覆的片剂样品的破裂时间

喷射时间 (分钟)	120	135	150	165
喷射的悬浮液的重量 (g)	1191	1339	1487	1638
平均包衣重量 (mg/片)	34.9	39.4	43.3	48.4
a) 热处理前测试样品的破裂时间 (n = 6) :				
平均值 (分钟)	75.0	102.3	123.7	155.2
范围 (分钟)	66 - 81	84 - 127	107 - 133	142-197
SD (分钟)	4.9	16.2	9.9	20.8
[0401]				
b) 热处理后测试样品的破裂时间 (n = 6) :				
平均值 (分钟)	未测试	128.0	142.2	未测试
范围 (分钟)		92 - 188	118 - 162	
SD (分钟)		32.3	15.6	

批号 2112/56

热处理=在实验室烘箱中在 60°C 干燥 15 小时。

[0402] 结果显示,为实现在热处理后120分钟至180分钟的破裂时间,需要大约44mg的包衣重量,并且热处理步骤使平均破裂时间增加了约20分钟。

[0403] 10mg盐酸丁螺环酮核的另一个盘载量进行屏障包衣,以研究在包衣盘中的热处理。

[0404] 表15

[0405] 在包衣盘中热处理前后的10mg盐酸丁螺环酮屏障包衣片剂的破裂时间

喷射时间 (分钟)	140	154	154	154
喷射的悬浮液的重量 (g)	1400	1525	1525	1525
平均包衣重量 (mg/片剂)	40.6	43.7	----	----
热处理时间 (分钟)	0	0	60	90

[0406]

破裂时间 (n = 6) :

平均值 (分钟)	100.0	135.3	149.2	145.4 #
范围 (分钟)	77 - 116	125 - 157	132 - 159	116-175 #
SD (分钟)	15.9	13.1	9.7	15.6 #

[0407] #测试了12个片剂

[0408] 批号2112/60

[0409] 结果与最初包衣试验相似,这表明为实现120分钟至180分钟的目标破裂时间,需要大约44mg的包衣,结合在包衣盘中热处理60分钟。加热90分钟没有产生平均破裂时间的显著变化,这表明“固化”过程在60分钟后完成。

[0410] 总之,发现在每个核35mg至50mg之间、优选每个核约44mg的屏障包衣重量是必需的,以提供在盐酸丁螺环酮核破裂前所需要的时间延迟。似乎需要加热(固化)步骤以使包衣稳定,以在储存包衣片剂时防止破裂时间的变化。发现加热(固化)步骤使片剂的平均破裂时间增加了约20分钟-30分钟(比较热处理前后的包衣片剂)。

[0411] 实施例8临床研究

[0412] 比较两种组合产品(具有封装的片剂的舌下溶液与包含睾酮和柠檬酸西地那非的组合片剂)在绝经前女性中的药代动力学分布的随机、交叉对照研究。总计12名受试者以随机顺序接受配制物1(F1):作为溶液舌下给予的睾酮(0.5mg),2.5小时后作为柠檬酸西地那非的包含50mg西地那非的封装的片剂,或者配制物2(F2):固定组合,由作为柠檬酸西地那非的50mg西地那非的内部核成分组成的片剂,其包覆有被设计用于在摄入片剂后2.5小时

释放柠檬酸西地那非的聚合物包衣。包覆的西地那非核片剂是薄膜包覆有另外的、立即溶解的、聚合物睾酮包衣,其在2分钟内舌下释放0.5mg睾酮。

[0413] 本研究的首要目的是比较舌下睾酮环糊精之后柠檬酸西地那非作为封装的片剂(F1)与作为被设计为用于在特定时间范围释放成分的单一片剂的睾酮和柠檬酸西地那非的给药(F2)的药代动力学分布。

[0414] 第二目的是研究组合片剂中睾酮包衣舌下溶解的时间范围。

[0415] 材料与方法

[0416] 在给药前(-10分钟)以及在给药后5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、135分钟、145分钟、165分钟、180分钟、195分钟、210分钟、225分钟、240分钟、270分钟、300分钟、330分钟、360分钟、390分钟、450分钟、570分钟、690分钟、810分钟、930分钟和1590分钟采集以随机顺序接受药物剂量配制物1(F1)和配制物2(F2)的12名受试者的EDTA全血样品。

[0417] 在给药前以及在给药后5分钟、10分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、145分钟、160分钟、240分钟和1590分钟(总计14个时间点)采集用于睾酮(T)、游离睾酮(FT)和二氢睾酮(DHT)分析的血液样品。按照实施例6中所描述的测定睾酮、二氢睾酮、和游离睾酮的浓度。

[0418] 对于F1,在给药后145分钟、165分钟、180分钟、195分钟、210分钟、225分钟、240分钟、270分钟、300分钟、330分钟、360分钟、390分钟、450分钟、570分钟、690分钟、810分钟、930分钟和1590分钟(总计18个时间点),而对于F2,在给药前以及给药后10分钟、30分钟、60分钟、90分钟、120分钟、135分钟、145分钟、165分钟、180分钟、195分钟、210分钟、225分钟、240分钟、270分钟、300分钟、330分钟、360分钟、390分钟、450分钟、570分钟、690分钟、810分钟、930分钟和1590分钟采集用于西地那非(S)和N-去甲基西地那非(NDS)的分析的血液样品。

[0419] 如下所述,通过HPLC-MS/MS测定西地那非(S)和N-去甲基西地那非(NDS)的浓度。

[0420] 涡动混合人血浆样品,并将0.5mL样品转移至加入并涡动混合有20 μ L的处于甲醇中的内部标准溶液(10ng/mL)的干净试管中。然后,加入4mL甲基叔丁基醚(MTBE),盖上试管并摇动10分钟,然后在2000rcf下离心5分钟。将试管置于快速冷冻器(snap freezer)中,并且使底部水层冻结。将上清液转移至干净试管中并在氮气流下蒸发至干燥。用200 μ L重新溶解溶剂(包含0.1%乙酸的50/50:MeOH/H₂O)使残渣重新溶解,转移至玻璃自动取样器瓶,然后放置在自动取样器盘上。制备7 μ L注射剂用于HPLC-MS/MS分析。

[0421] 利用以下设备进行HPLC-MS/MS测定:

[0422] 分析系统:适用的生物系统/MDSSCIEXAPI-4000带有分析软件的三倍四极质谱仪

[0423] 模式:正多重反应监测

[0424] 界面:离子喷射(涡轮喷射)

[0425] HPLC系统:Shimadzu Co-sense系统

[0426] HPLC柱:Phenomenex Kinetex,C18尺寸100x 2.1mm,粒度2.6 μ m

[0427] 测量(M/z):

[0428] 西地那非 475/283

[0429] N-去甲基西地那非 461/283

[0430] D_8 -N-去甲基西地那非 469/283

[0431] 药代动力学分析

[0432] 用于药代动力学分析的软件是Watson 7.2Bioanalytical LIMS软件(Thermo Electron Corporation-Philadelphia-USA)。

[0433] 由观察值读出C最大和T最大。由在药代动力学分布的排除阶段测定的经对数转化的数据的未加权线性回归计算半衰期。用线性/对数-线性梯形模型将曲线下的面积(0至最终)测定为从具有可测量的药物浓度的第一个时间点至最后一个时间点的浓度对时间曲线以下的面积。通过外推法确定从最后一个可测量的药物浓度(Cp)出现的时间点至时间无穷大的AUC(0至 ∞)。这通过用在最后一个时间点观察到的浓度除以利用Cp对时间数据(标准外推技术)的线性回归确定的消除速率常数来进行。将T延迟(Tlag)测定为具有可测量浓度的第一个时间点。

[0434] 结果

[0435] 总计12名受试者以随机顺序接受配制物(F1)和配制物(F2)。

[0436] 表16. 睾酮(T)、游离睾酮(FT)和二氢睾酮(DHT), 西地那非(S)和N-去甲基西地那非(NDS)的药代动力学参数。

[0437] 睾酮的药代动力学参数

[0438]	给药	C 最大 (ng/L)	T 最大 (小时)	AUC (0 至最 终) (ng*小时 /mL)	T1/2 (小时)	速率常数 (λ) (1/小时)
	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

[0439] 游离睾酮的药代动力学参数

[0440]	给药	C 最大 (ng/L)	T 最大 (小时)	AUC (0 至最 终) (ng*小时 /mL)	T1/2 (小时)	速率常数 (λ) (1/小时)
	F1	0.0138±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

[0441] 二氢睾酮的药代动力学参数

[0442]	给药	C 最大 (ng/L)	T 最大 (小时)	AUC (0 至最 终) (ng*小时 /mL)	T1/2 (小时)	速率常数 (λ) (1/小时)
	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	0.0676±0.366

[0443] 西地那非的药代动力学参数

[0444]	给药	C 最大 (ng/L)	T 最大 (小时)	AUC (0 至最 终) (ng*小时 /mL)	AUC 外推 (0 至无穷大) (ng*小时 /mL)	T 延迟 (小时)	T1/2 (小时)	速 率 常 数 (λ) (1/小时)
	F1	268±141	3.88±1.08	577±204	596±203	3.23±0.494	3.87±2.04	0.217±0.0856
[0445]	F2	173±82.7	3.10±0.642	476±133	500±136	2.74±0.616	4.69±2.02	0.175±0.0722

[0446] N-去甲基西地那非的药代动力学参数

给药 [0447]	C 最大 (ng/L)	T 最大 (小时)	AUC (0 至最 终) (ng*小时 /mL)	AUC 外推 (0 至无穷大) (ng*小时 /mL)	T 延迟 (小时)	T1/2 (小时)	速 率 常 数 (λz)	
	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

[0448] 图12和图13示出了在健康绝经前女性受试者中利用F1和F2给药方法口服给予单剂量睾酮(0.5mg)后测量的来自血浆的睾酮和游离睾酮的平均浓度-时间曲线。

[0449] 图14示出了在健康绝经前女性受试者中利用F1和F2给药方法口服给予单剂量西地那非(50mg)后测量的来自血浆的西地那非的平均浓度-时间曲线。因为睾酮在血浆中是内源性的,因此,对于所有计算,将给药前浓度从给药后确定的浓度中减去。计算出的浓度用于PK计算。将一名受试者从利用睾酮、二氢睾酮和游离睾酮分析的F2给药组的PK计算中排除。还有一名受试者没有包括在F1给药组的游离睾酮PK计算内。

[0450] 药代动力学结果显示睾酮被迅速吸收,在10至20分钟之间的范围内具有T最大以及大约37分钟的平均半衰期。游离睾酮结果显示与睾酮结果相当的图像。然而,二氢睾酮的T最大和半衰期比睾酮晚。应指出的是,对于睾酮、二氢睾酮和游离睾酮来说,与F1给药相比,利用F2给药的平均AUC较高。

[0451] 延长西地那非暴露,并且直到第一次给药后大约三小时才开始。利用F1给药,西地那非的平均T最大是将近4小时,而利用F2给药是刚刚超过3个小时。N-去甲基西地那非遵循与西地那非相同的模式,即只晚了几分钟的T最大和相当的半衰期。应指出的是,对于西地那非和去甲基西地那非来说,与F2给药相比,利用F1给药的平均AUC较高。

[0452] 利用F2给药的西地那非的T最大-T延迟是 $3.10 - 2.74 = 0.36$ h(参见表16),这表明在双重药物递送装置的核破裂后,很快达到了西地那非的最大浓度。

[0453] 实施例9

[0454] 利用21.5mg的乙基纤维素/Avicel(1:1w/w)包衣来包覆具有如在表17中所示的组成的核。在50转/分的转速和30°C的1000ml介质下(n=6),利用USP溶解装置II号(Prolabo, Rowa techniek BV)进行体外溶解测试实验。所使用的溶解介质是柠檬酸盐缓冲液(pH 4.5)。通过在291nm的波长下的UV吸光度连续测定溶解的西地那非的量。

[0455] 在图15中描绘了单个片剂溶解的代表性的实例。

[0456] 表17.核的组成

材料	量(mg/片)
柠檬酸西地那非	70.24
微晶纤维素(Avicel PH-200)	102.88
无水磷酸氢钙(A-TAB)	102.88
交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol)	12.0
硬脂酸镁(蔬菜来源)	12.0
总计	300.0

[0458] 实施例10

[0459] 在图16中描绘了具有如在表18中所示组成的包衣核的单个片剂的溶解实验的代表性实例。

[0460] 在50转/分的转速和37°C的1000ml介质下(n=6),利用USP溶解装置II号

(Prolabo, Rowa techniek BV) 进行体外溶解测试实验。使用的溶解介质是柠檬酸盐缓冲液, pH值为4.5。通过在291nm波长下的UV吸光度来连续测定溶解的西地那非的量。

[0461] 表18.核的组成

柠檬酸西地那非	70.24
无水磷酸氢钙	102.88
微晶纤维素 (Avicel PH200)	102.88
交联羧甲基纤维素钠	12.00
[0462] 硬脂酸镁	12.00
乙基纤维素 20 cps	14.00
微晶纤维素 (Avicel PH105)	28.00
小计:	342.00。

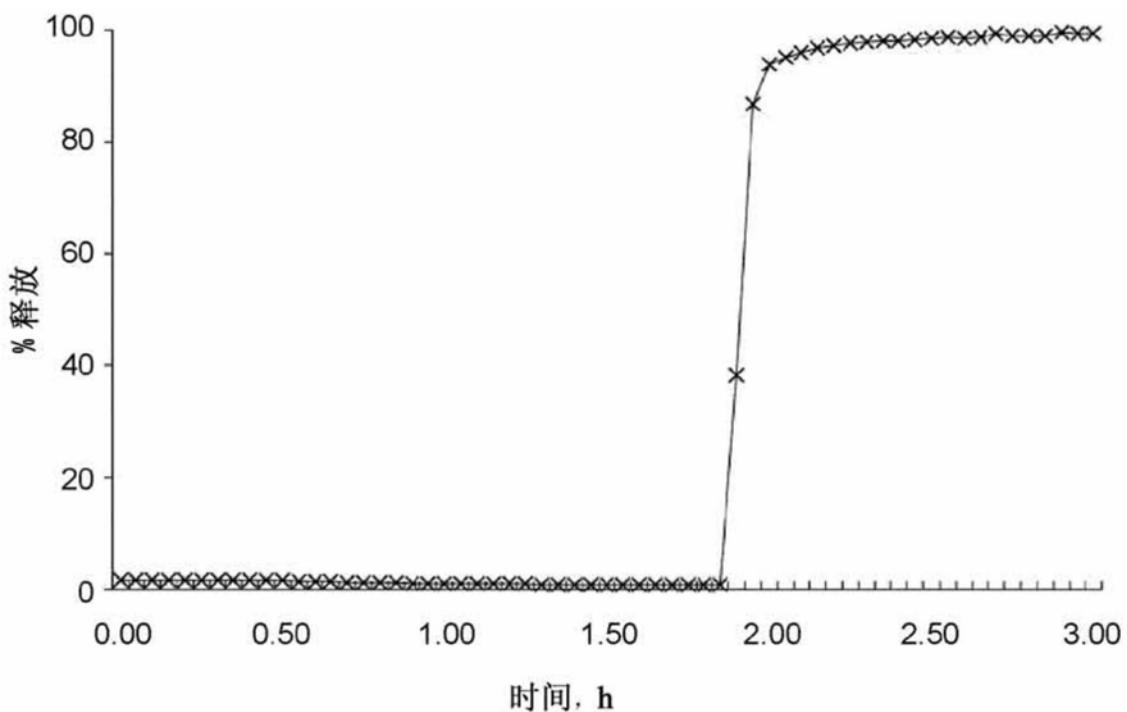


图1

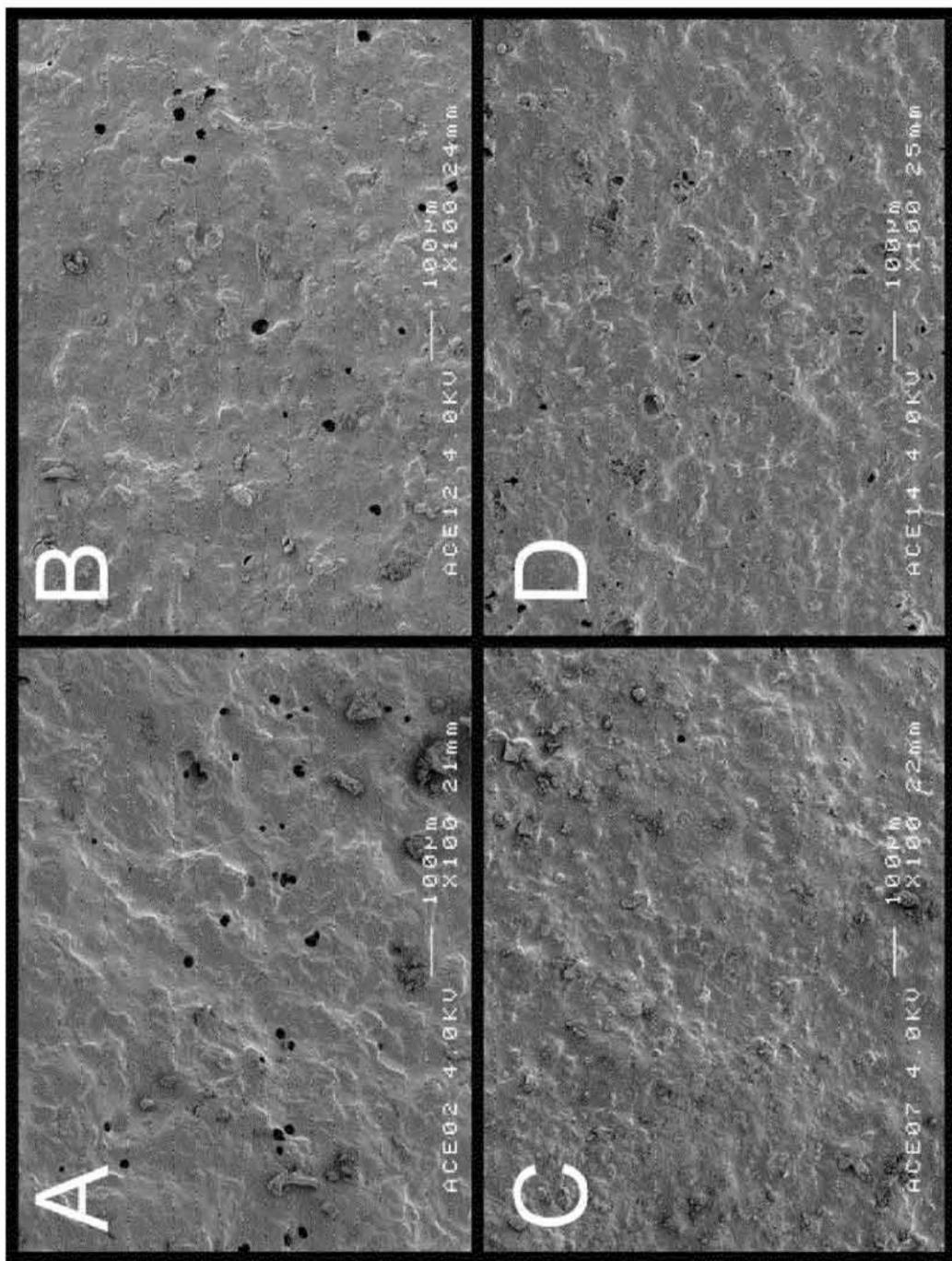


图2

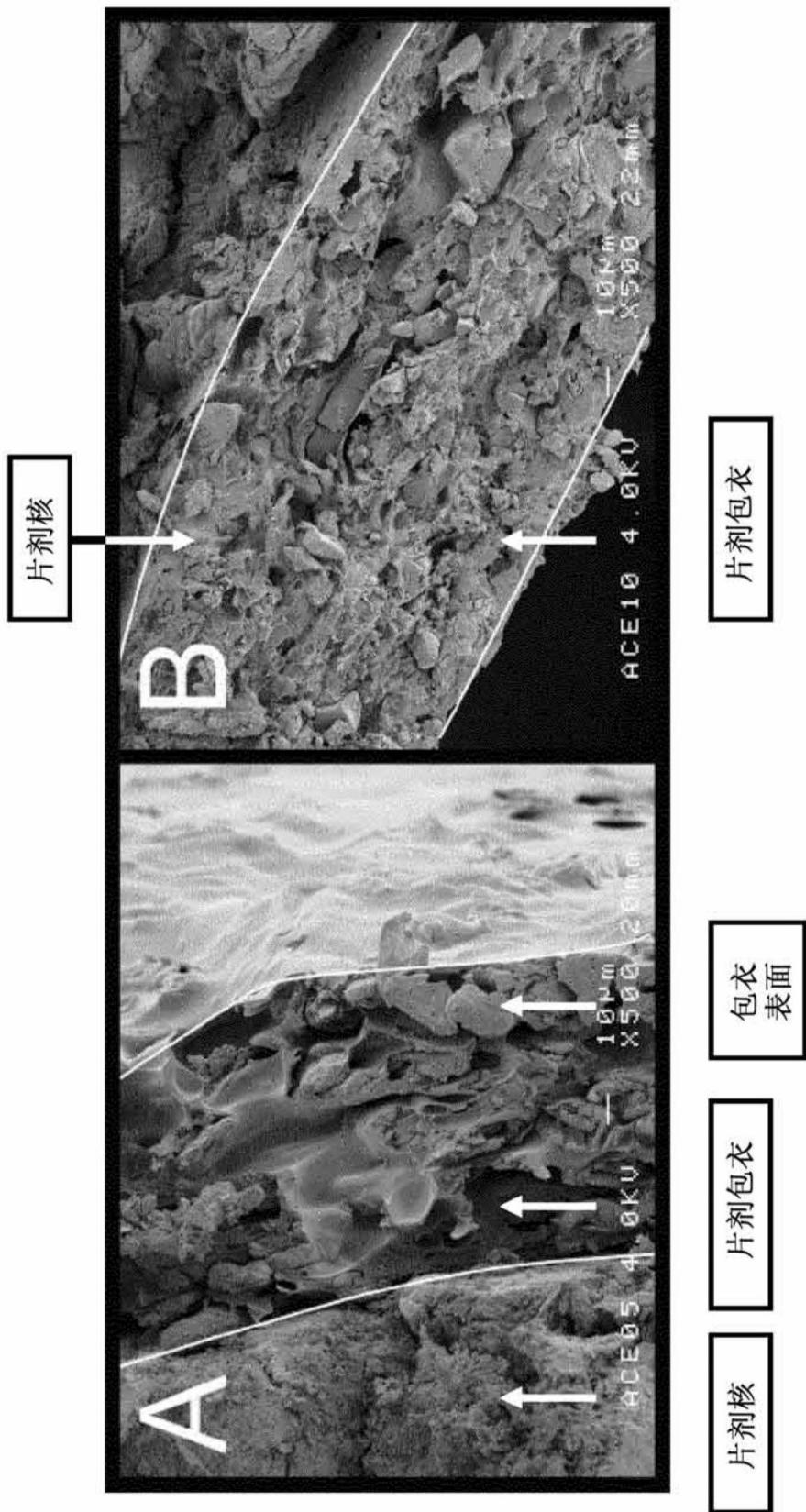


图3

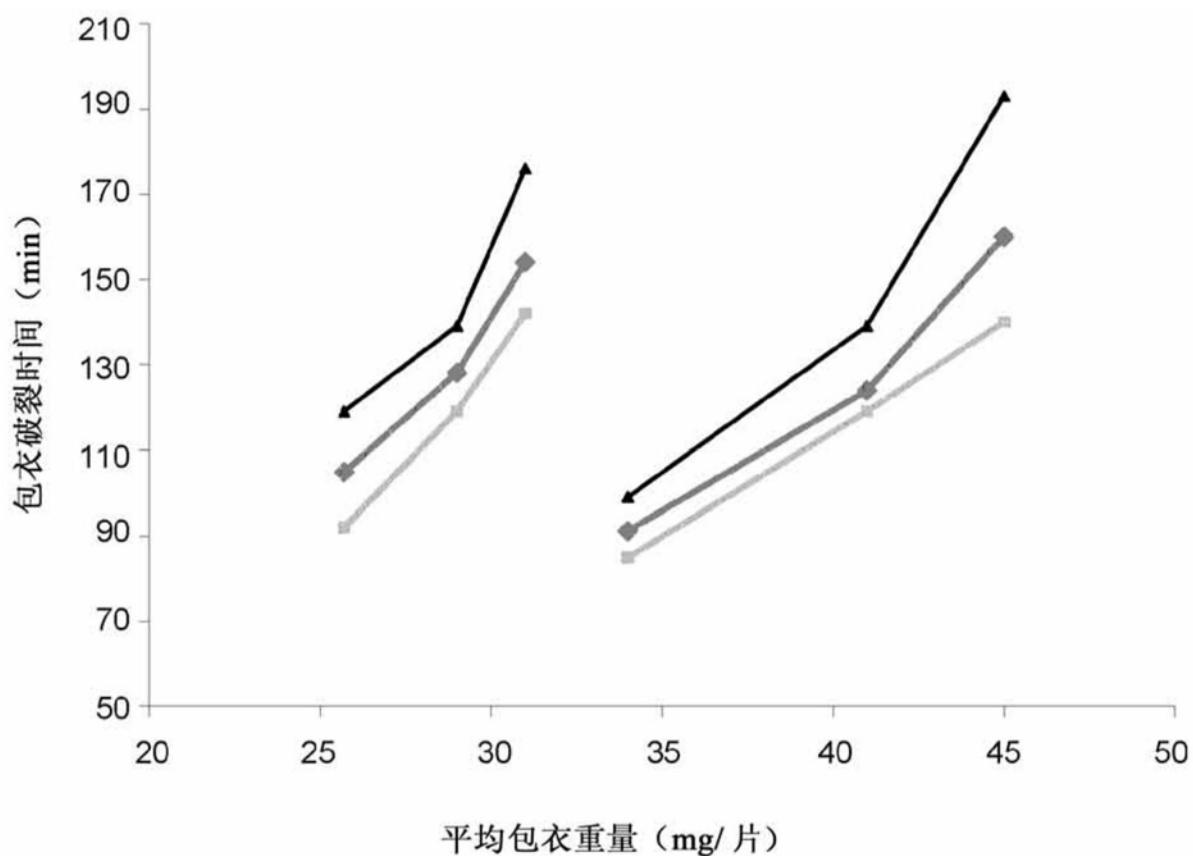


图4

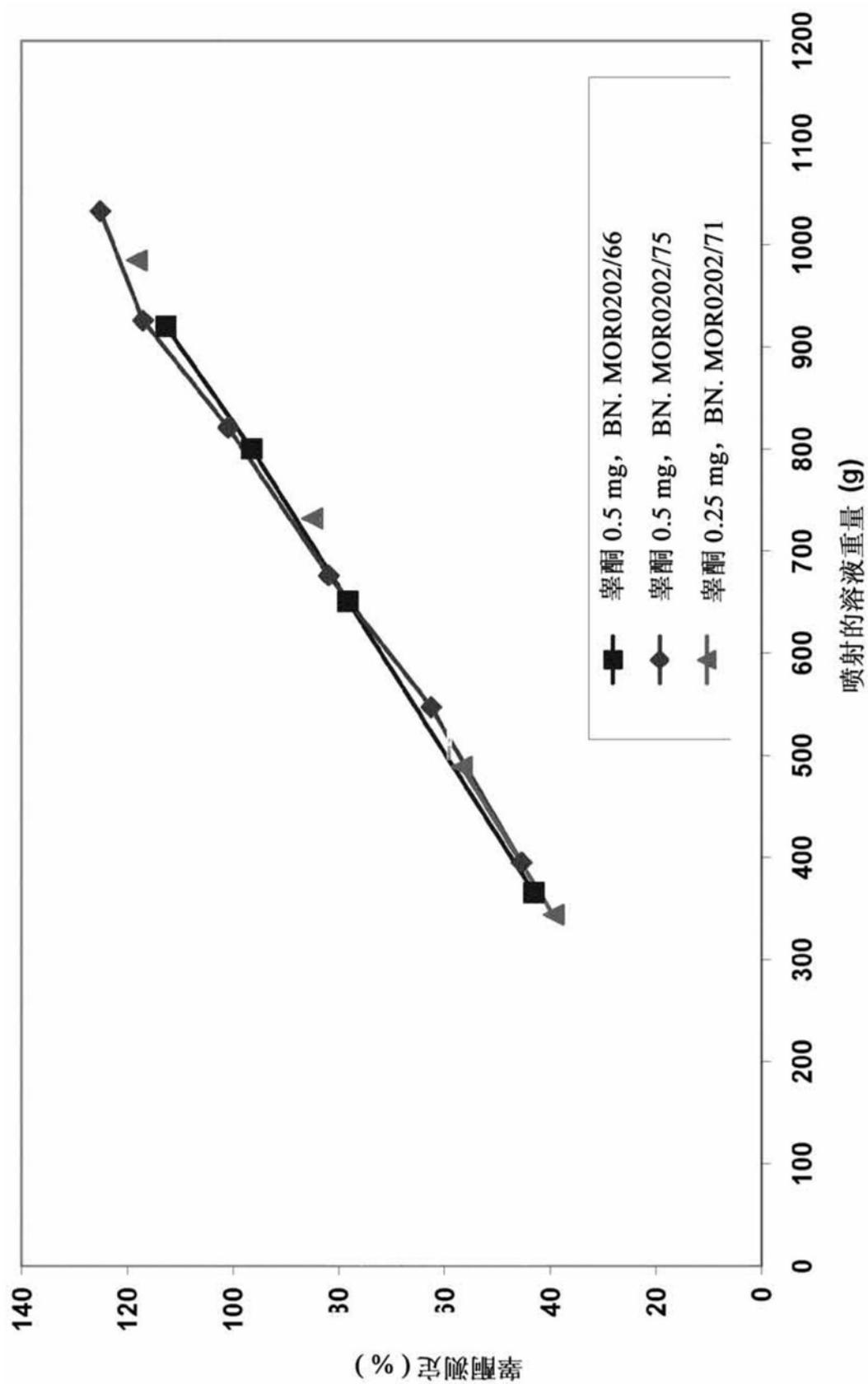


图5

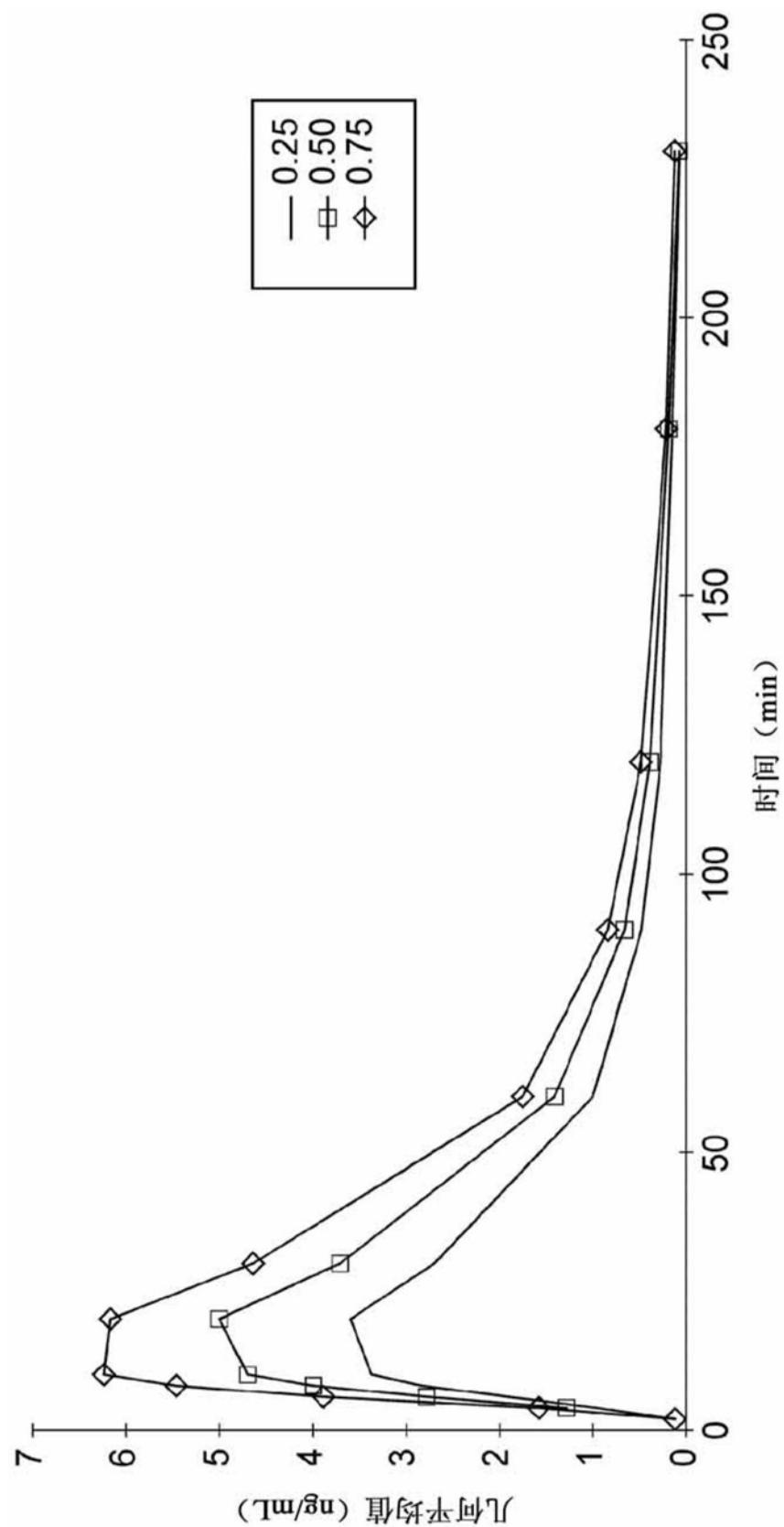


图6

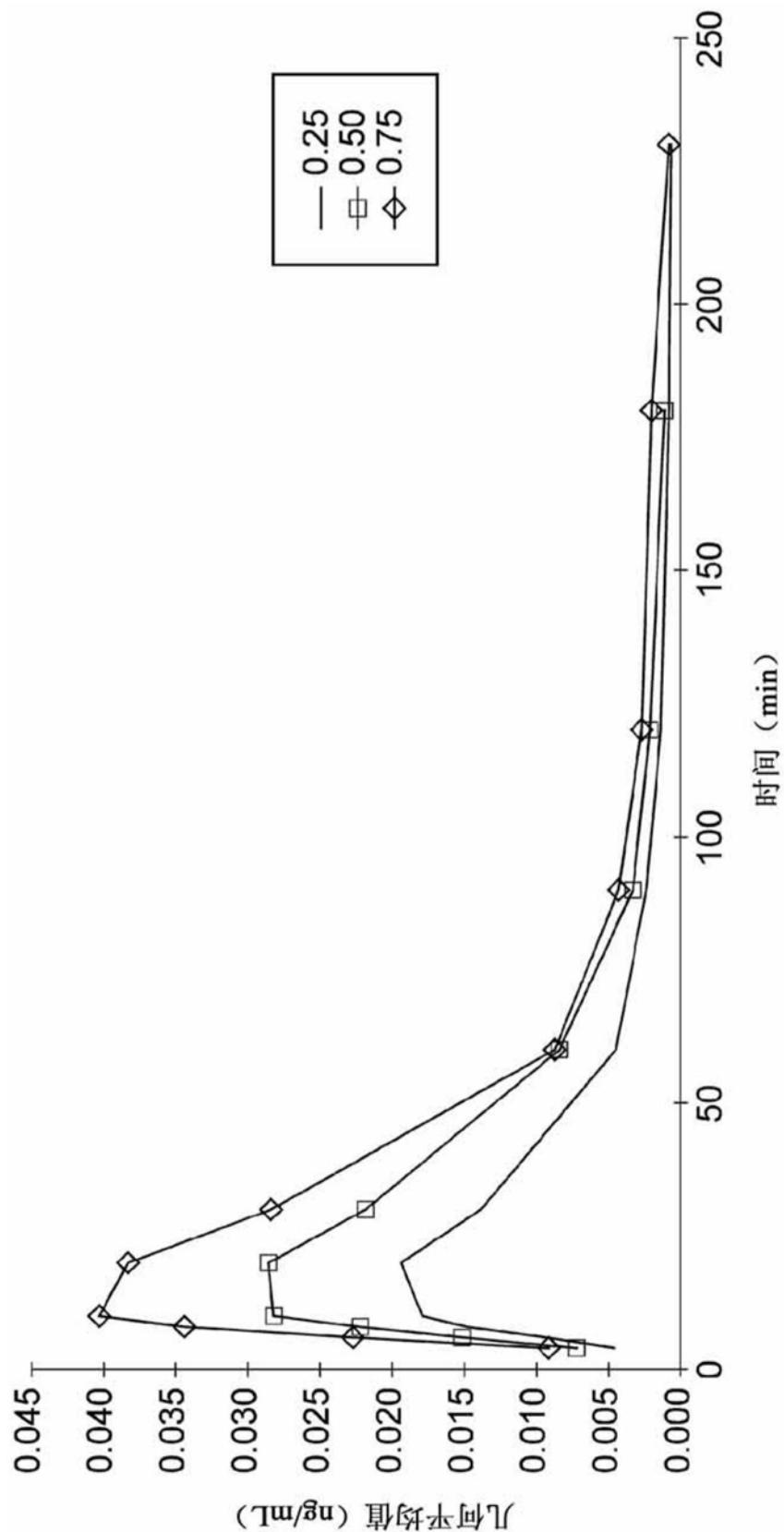


图7

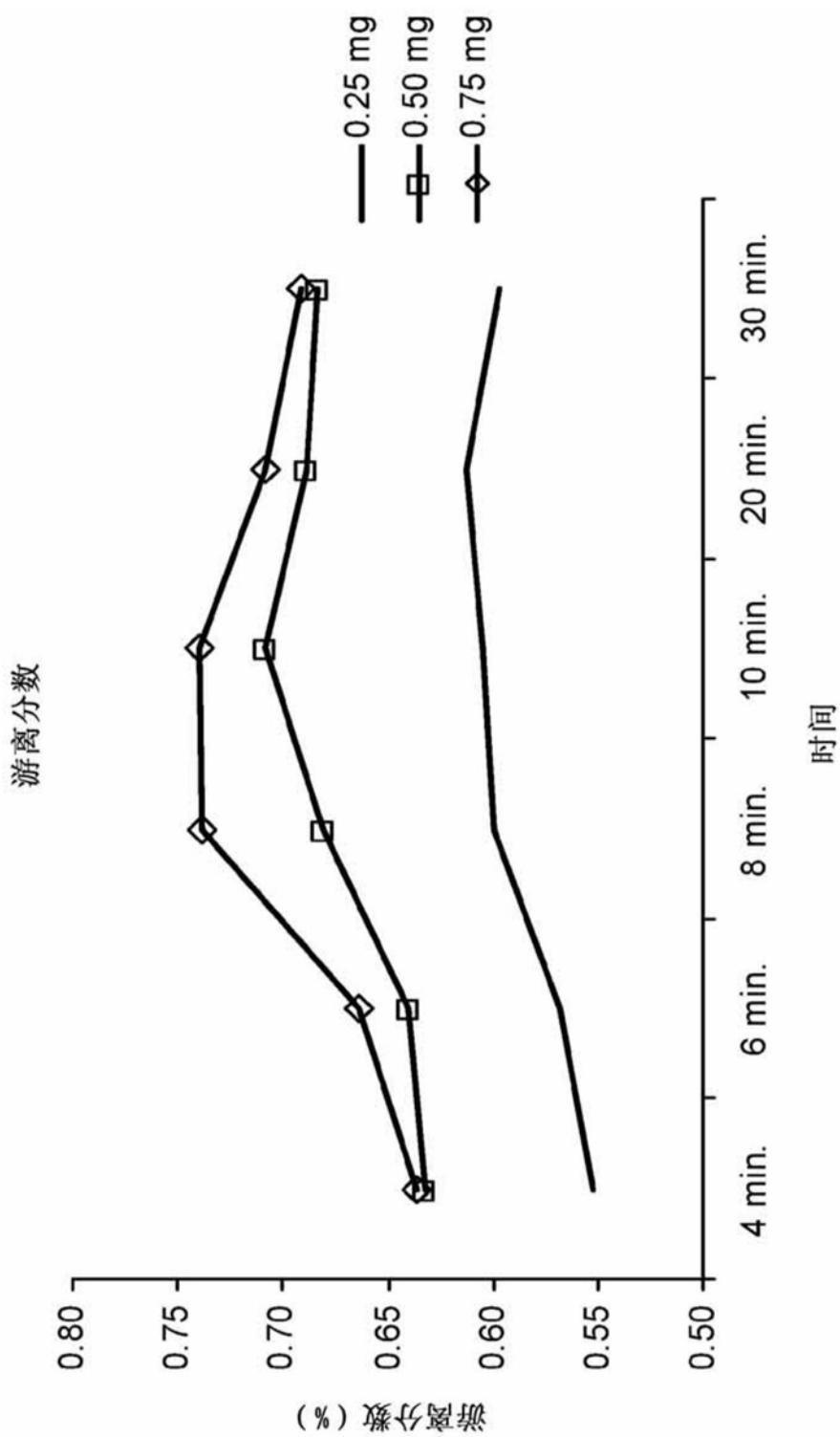


图8

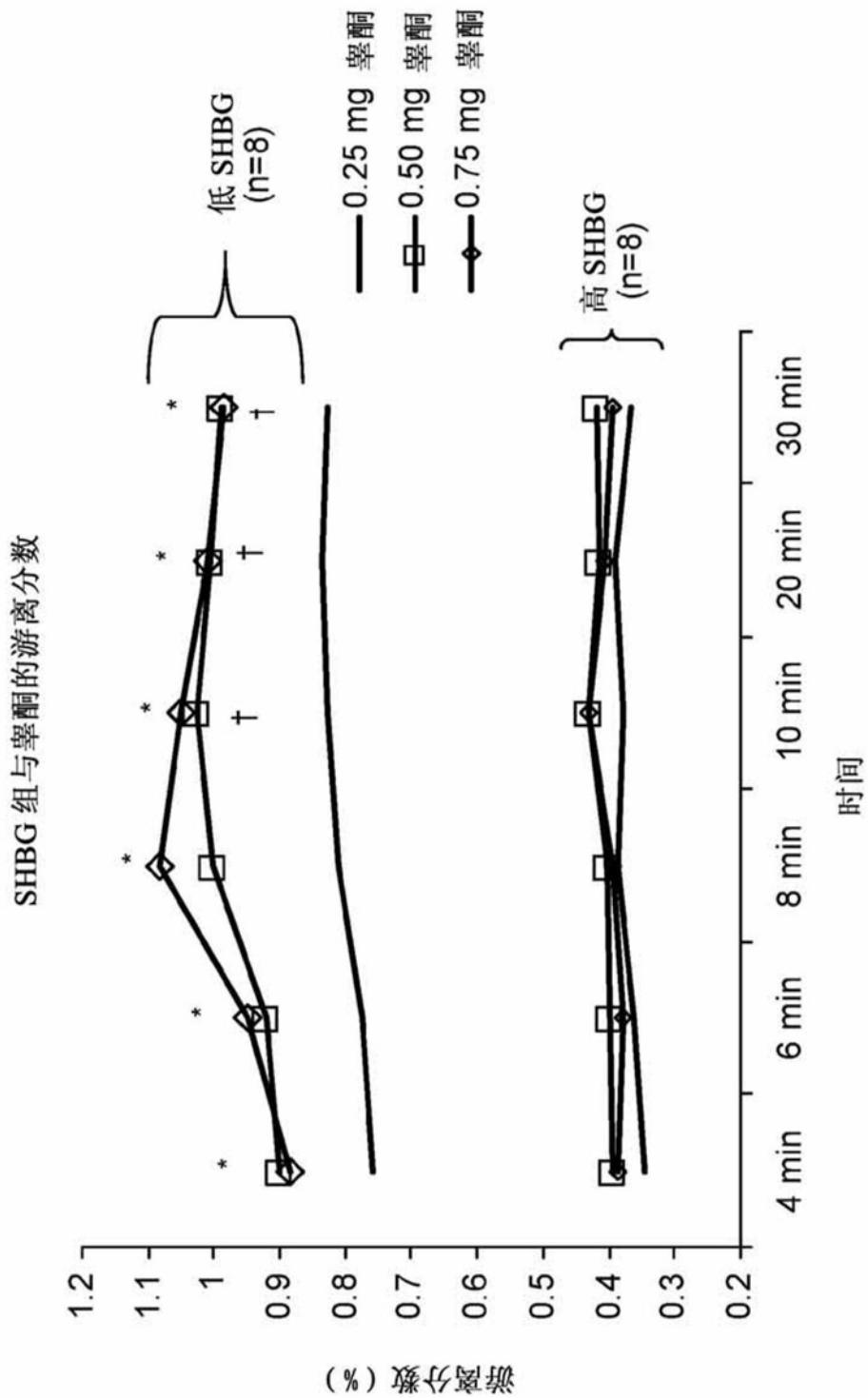


图9

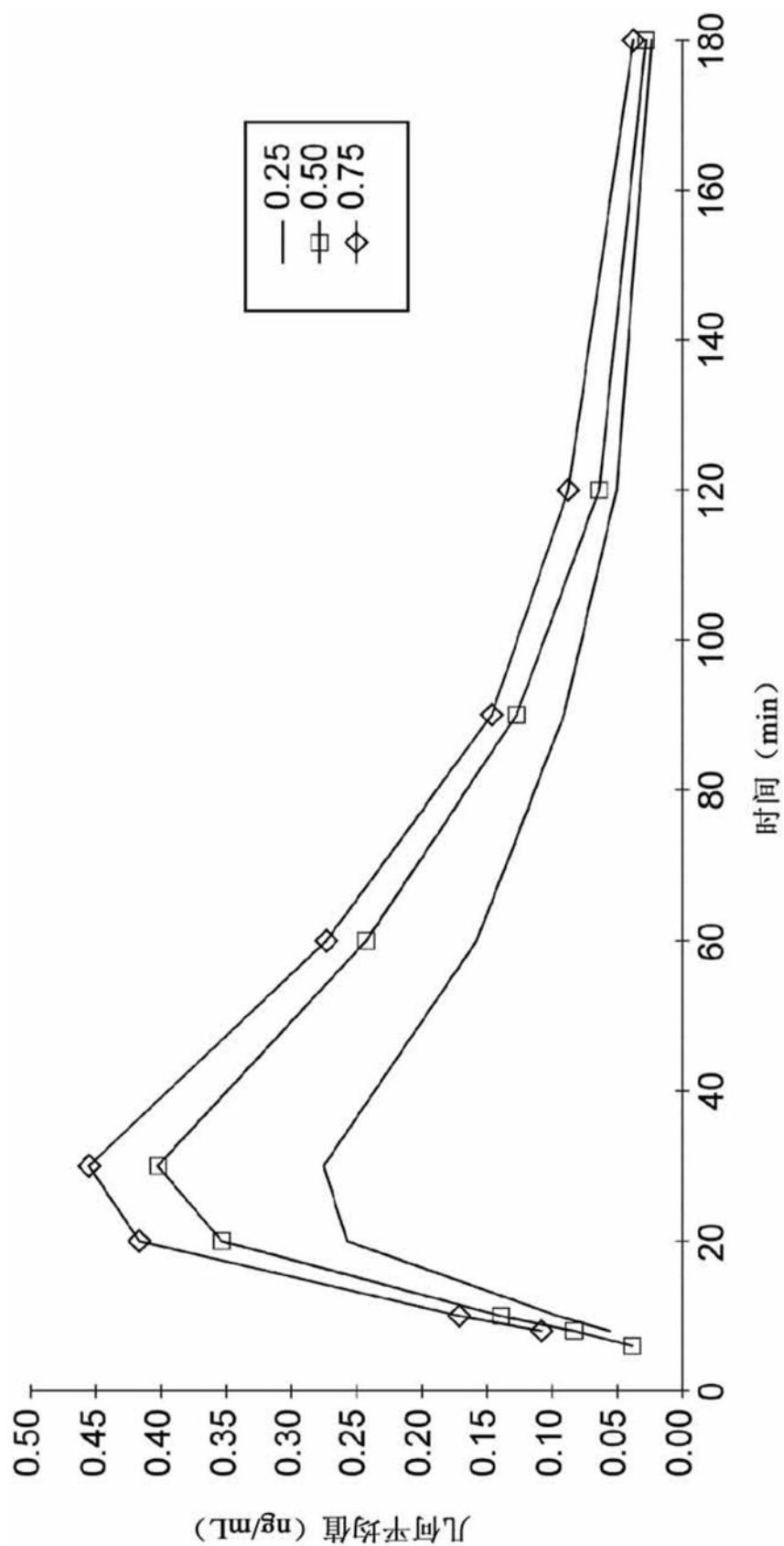
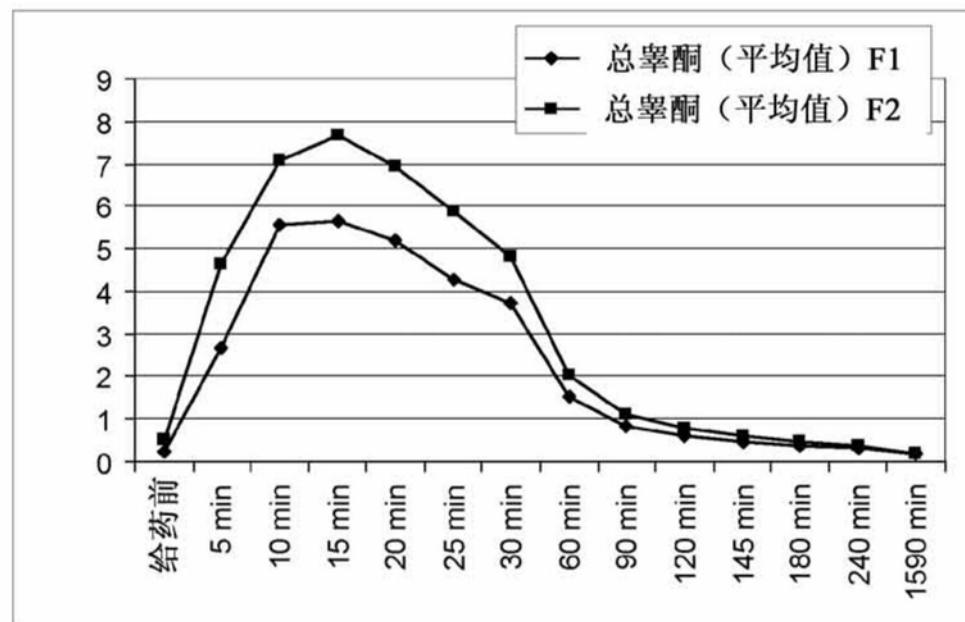


图10

A



B

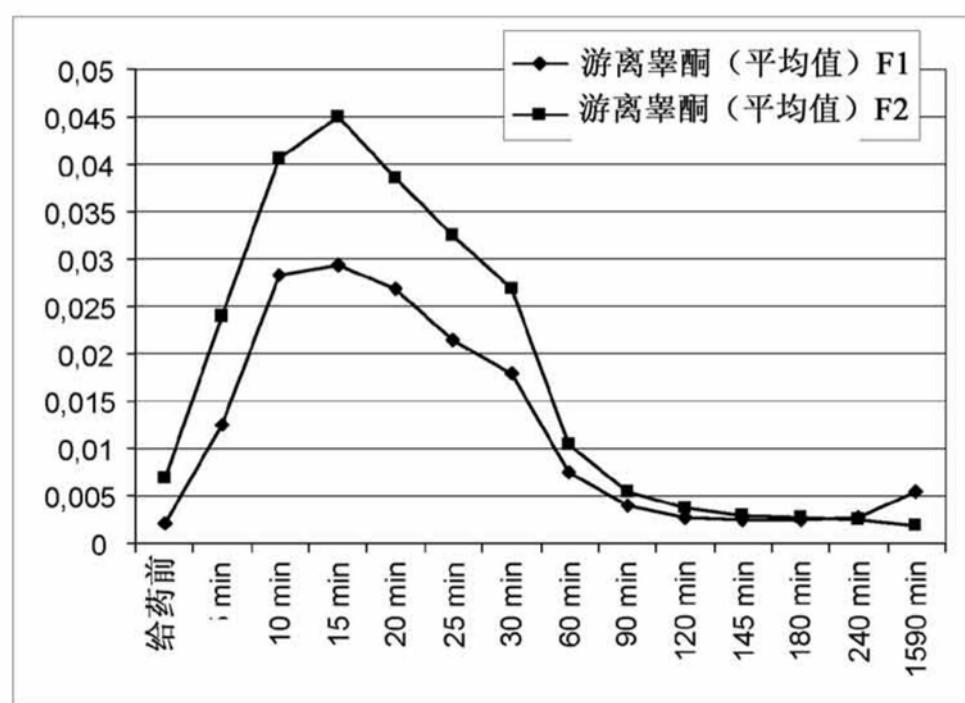


图11

研究第 1 天与剂量 50 mg 的睾酮（血浆）的时间对平均浓度曲线图
(研究 416811002)

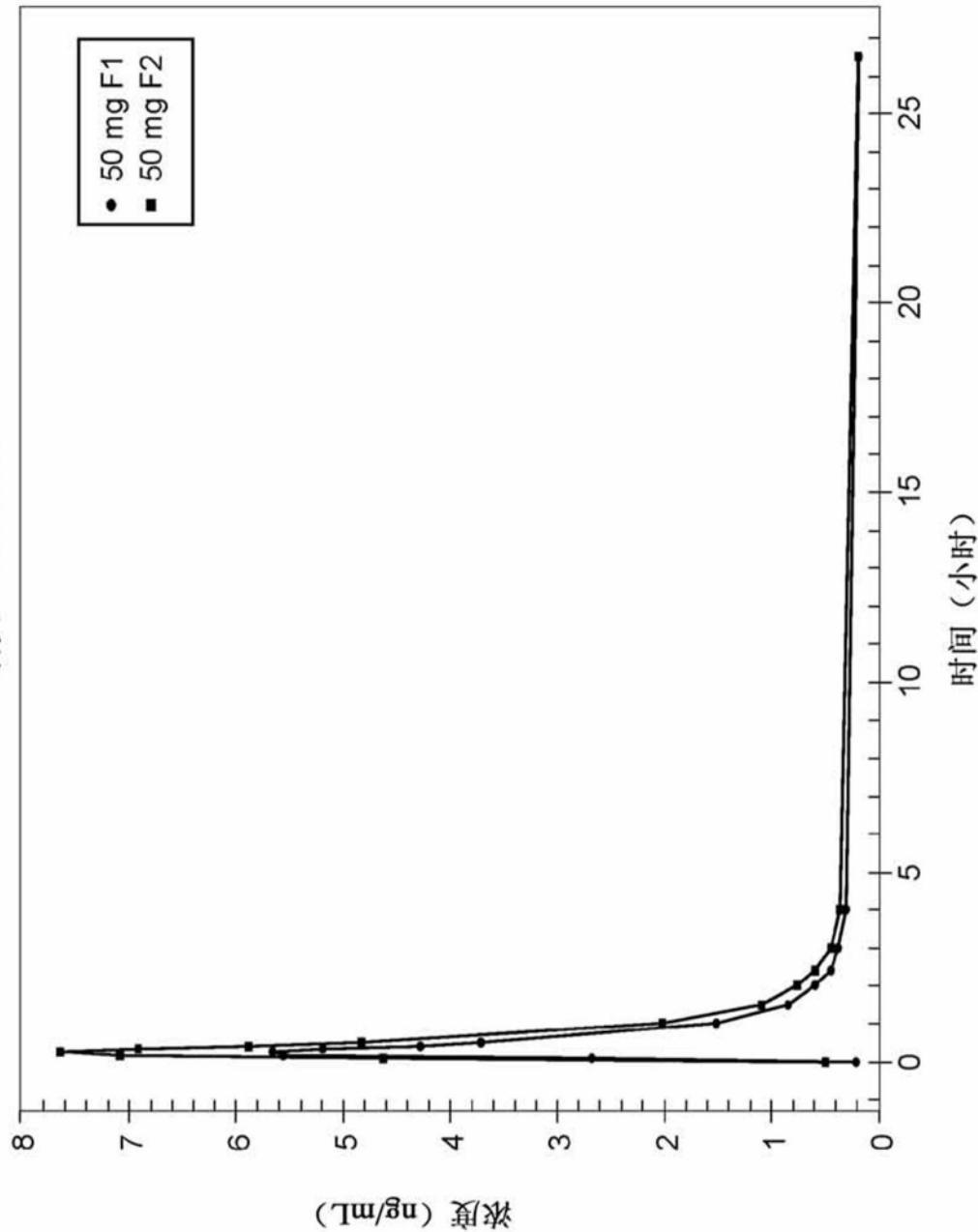


图12

研究第 1 天与剂量 50 mg 的游离睾酮 (血浆) 的时间对平均浓度曲线图
(研究 416811002)

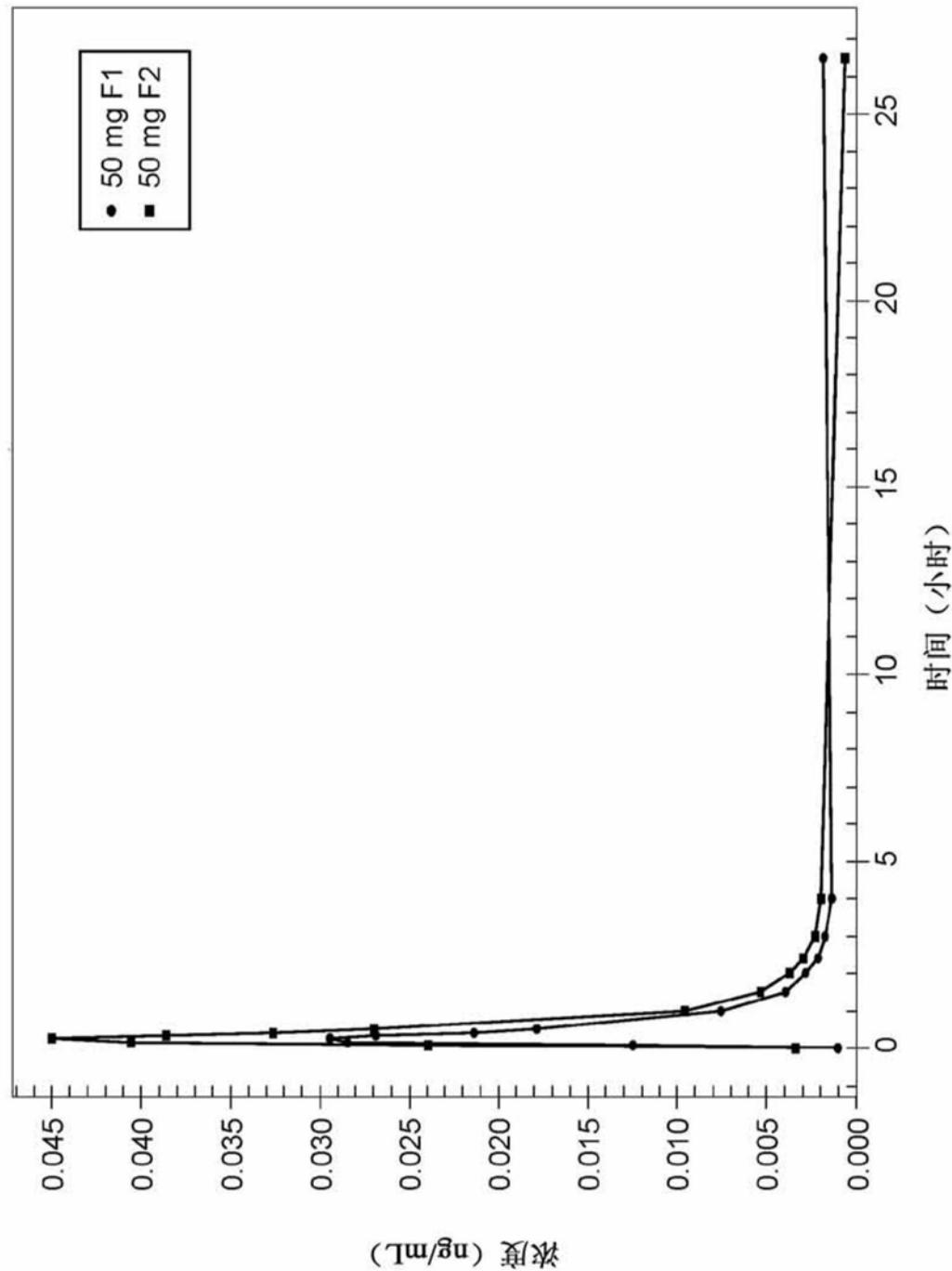


图13

研究第 1 天与剂量 50 mg 的西地那非 (血浆) 的时间对平均浓度曲线图
(研究 416811002)

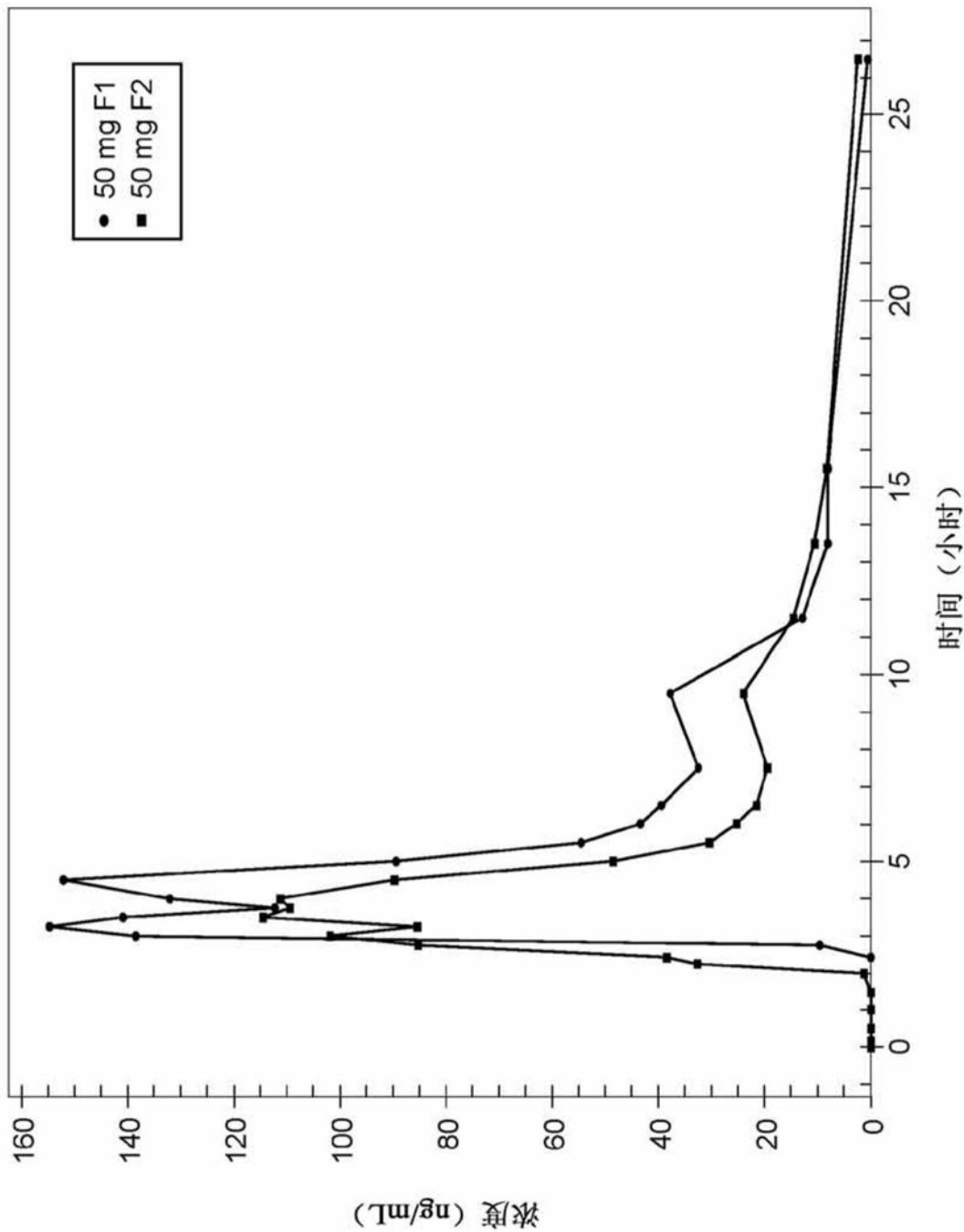


图14

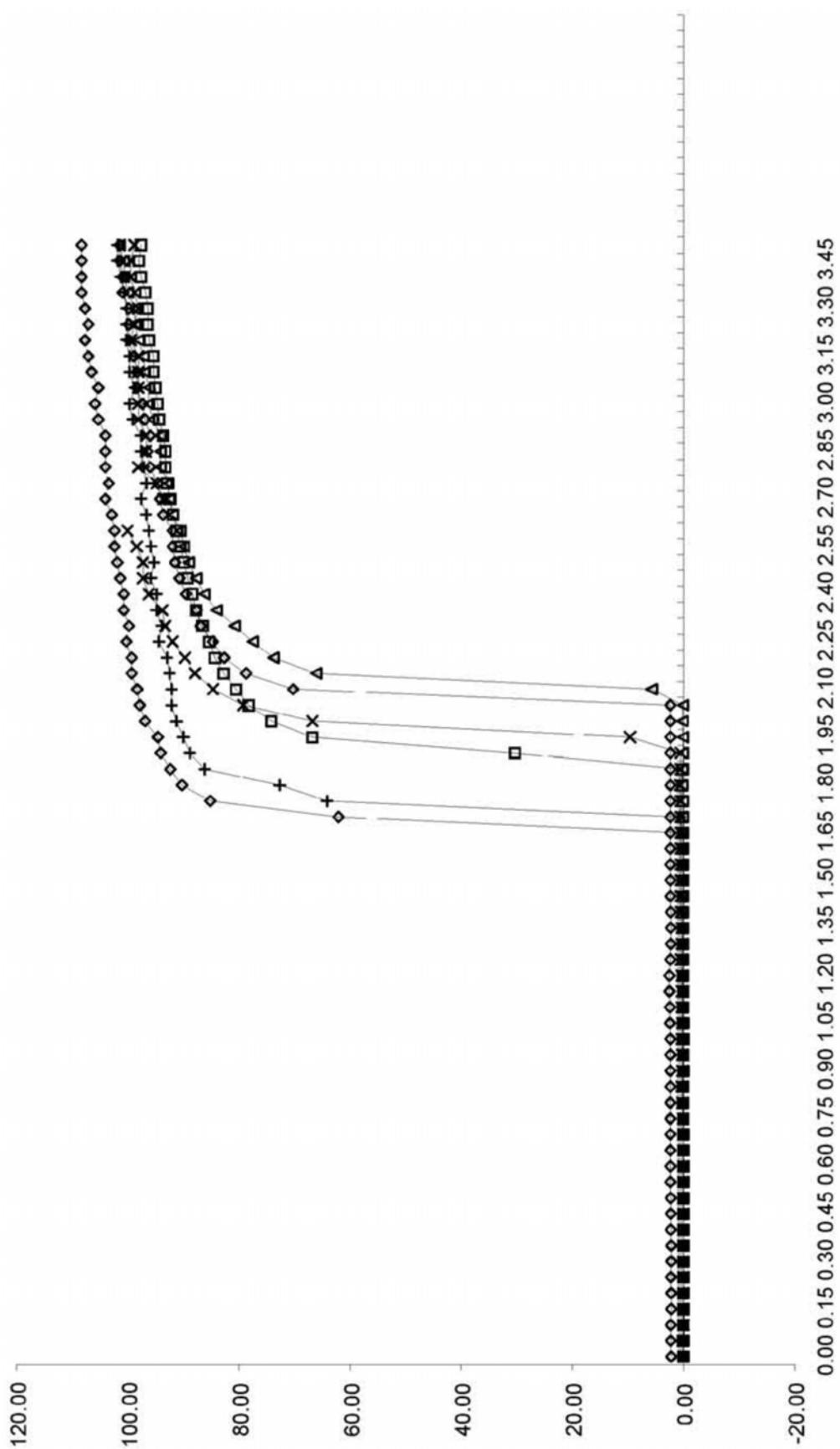


图15

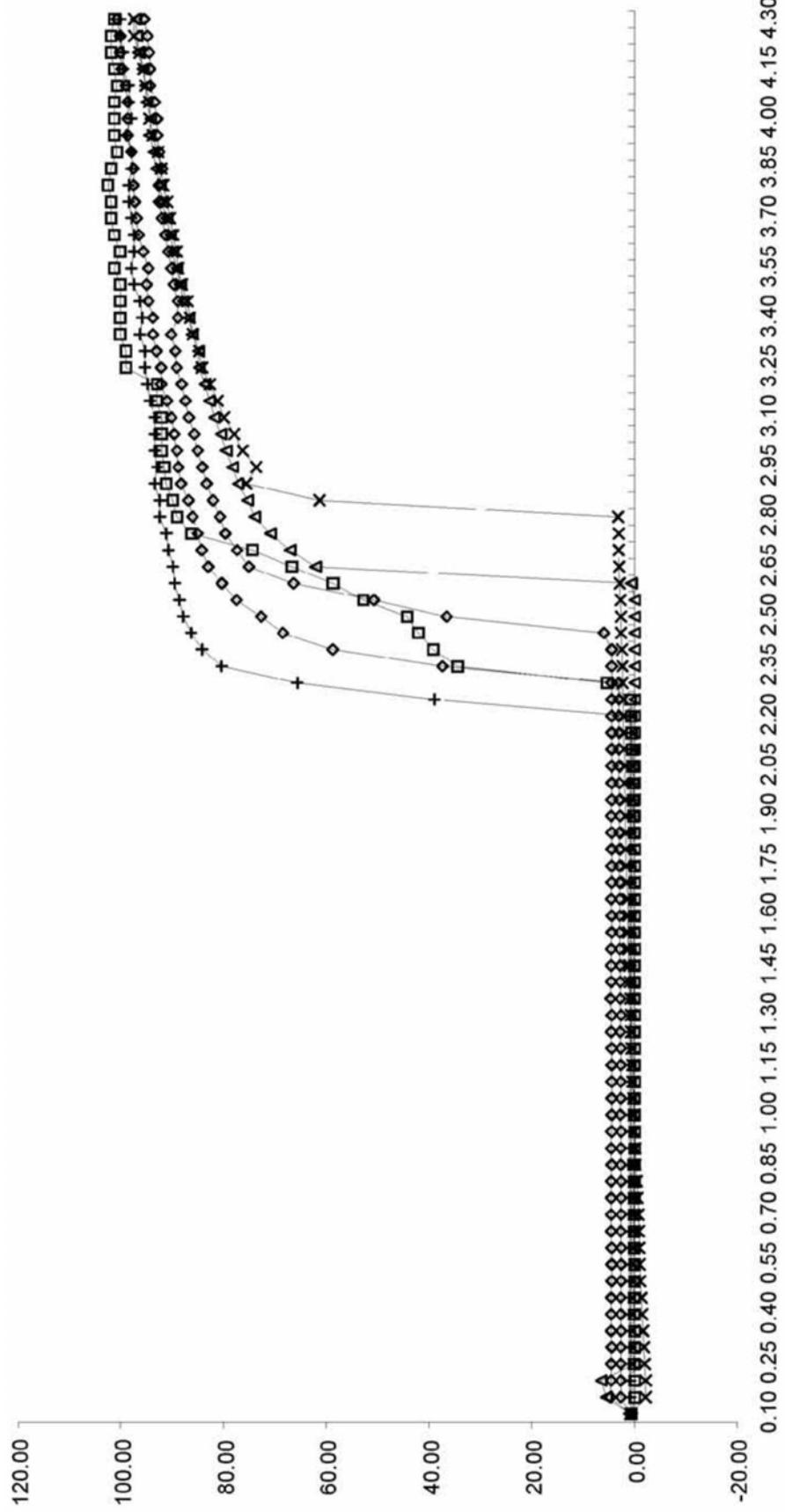


图16