

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6121990号
(P6121990)

(45) 発行日 平成29年4月26日(2017.4.26)

(24) 登録日 平成29年4月7日(2017.4.7)

| | |
|--------------|------------------------|
| (51) Int.Cl. | F 1 |
| A 61 K 47/02 | (2006.01) A 61 K 47/02 |
| A 61 K 47/38 | (2006.01) A 61 K 47/38 |
| A 61 K 47/12 | (2006.01) A 61 K 47/12 |
| A 61 K 47/40 | (2006.01) A 61 K 47/40 |
| A 61 K 9/36 | (2006.01) A 61 K 9/36 |

請求項の数 10 (全 57 頁) 最終頁に続く

| | |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2014-510273 (P2014-510273) |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年5月14日 (2012.5.14) |
| (65) 公表番号 | 特表2014-513685 (P2014-513685A) |
| (43) 公表日 | 平成26年6月5日 (2014.6.5) |
| (86) 國際出願番号 | PCT/NL2012/050336 |
| (87) 國際公開番号 | W02012/158030 |
| (87) 國際公開日 | 平成24年11月22日 (2012.11.22) |
| 審査請求日 | 平成27年5月13日 (2015.5.13) |
| (31) 優先権主張番号 | 11166091.6 |
| (32) 優先日 | 平成23年5月13日 (2011.5.13) |
| (33) 優先権主張国 | 欧洲特許庁 (EP) |
| (31) 優先権主張番号 | 11181165.9 |
| (32) 優先日 | 平成23年9月13日 (2011.9.13) |
| (33) 優先権主張国 | 欧洲特許庁 (EP) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 515113189 イーピー アイピー ハイブリタブス ビ ー. ブイ. オランダ王国 アルメレ ルイス アーム ストロングウェグ 78 |
| (74) 代理人 | 100102978 弁理士 清水 初志 |
| (74) 代理人 | 100102118 弁理士 春名 雅夫 |
| (74) 代理人 | 100160923 弁理士 山口 裕幸 |
| (74) 代理人 | 100119507 弁理士 刑部 俊 |
| (74) 代理人 | 100142929 弁理士 井上 隆一 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬物送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

10 ~ 50重量%の結晶セルロース、20 ~ 70重量%の增量剤としての無水第二リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム二水和物、および0.1 ~ 30重量%の第一の活性成分としてのPDE5阻害剤または5HT1a受容体アゴニストを含むコアであって、該コアが、6重量%以下の架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムをさらに含み、および該コアが、0.5 ~ 5重量%のステアリン酸マグネシウムをさらに含む、該コア；ならびに

疎水性ポリマーとしてのエチルセルロースと親水性物質としての結晶セルロースとを含む、コアを取り囲む第一コーティングであって、該疎水性ポリマーと該親水性物質との重量比が、1 : 5から5 : 1である、該第一コーティング、

を含む、それを必要とする対象に第一の活性成分を経口投与するための時間制御即放性薬物送達システム。

【請求項 2】

PDE5阻害剤が、シルデナフィルを含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項 3】

5HT1a受容体アゴニストがブスピロンを含む、請求項1または2に記載のシステム。

【請求項 4】

薬物送達システムの第一コーティングが、第二の活性成分を含む第二コーティングによって取り囲まれている、請求項1 ~ 3のいずれか1項記載の時間制御即放性薬物送達システムを含む二重薬物送達装置。

【請求項 5】

第二の活性成分がテストステロンまたはテストステロンの機能的アナログである、請求項4記載の装置。

【請求項 6】

第二コーティングがシクロデキストリンまたはその誘導体またはポリマーを含む、請求項4～5のいずれか記載の装置。

【請求項 7】

第二コーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、請求項4-6のいずれかに記載の装置。

【請求項 8】

男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するために用いるための、および好ましくは不感症を処置するために用いるための請求項4～7のいずれか1項記載の装置。

【請求項 9】

コアが

100 mgから150 mgの、名目粒子サイズ100ミクロンおよび3.0から5.0%の水分を有する結晶セルロース、

100 mgから150 mgの無水第二リン酸カルシウム、

25 mgから100 mgのクエン酸シルデナフィル、

10 mgから20 mgのクロスカルメロース、

1 mgから2 mgのステアリン酸マグネシウムを含み、

第一コーティングが

5 mgから20 mgのエチルセルロース20 cps、

5 mgから20 mgの、名目粒子サイズ約20ミクロンおよび5.0%未満の水分を有する結晶セルロースを含み、

第二コーティングが

1 mgから2 mgのHPMC 5 cps、

2 mgから3.5 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および

0.1 mgから1 mgのテストステロンを含む、

請求項4～7のいずれか1項記載の二重薬物送達装置。

【請求項 10】

コアが

50 mgから150 mgの、名目粒子サイズ180ミクロンおよび1.5%未満の水分を有する結晶セルロース、

150 mgから250 mgの硫酸カルシウム二水和物、

1 mgから20 mgの塩酸プスピロン、

10 mgから20 mgのクロスカルメロース、

1 mgから10 mgのステアリン酸マグネシウムを含み、

第一コーティングが

5 mgから20 mgのエチルセルロース20 cps、

10 mgから50 mgの、名目粒子サイズ約20ミクロンおよび5.0%未満の水分を有する結晶セルロースを含み、

第二コーティングが

1 mgから2 mgのHPMC 5 cps、

2 mgから3.5 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および

0.1 mgから1 mgのテストステロンを含む、

請求項4～7のいずれか1項記載の二重薬物送達装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

10

20

30

40

50

本発明は、製剤および薬物送達の分野に関する。より具体的に、本発明は、時間制御即放性薬物送達システムに関する。本発明はさらに、第一の活性成分を時間制御即時放出して、第二の活性成分を制御放出するための、時間制御即放性薬物送達システムを含む二重薬物送達システムに関する。本発明はさらに、活性成分を舌下投与するための製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

薬学研究は、副作用を最小限にしながら望ましい治療目的を改善する高性能薬物送達システムにますます重点を置いている。本発明は、経口製剤を含む持続放出製剤などの制御放出を可能にする薬剤を設計するための高性能薬物送達システムを提供する。

10

【0003】

当技術分野は、活性成分の制御放出の問題に対して多様な解決策を示している。たとえば、ジクロフェナクは、薬物の溶解度および吸収に影響を及ぼす酸性媒体では溶解度が不良である。腸溶コーティングシステムとも呼ばれる遅延放出機序の製剤は、胃の酸性環境での薬物の放出を防止して、より都合のよい小腸の環境で薬物を放出させる。様々な材料、たとえば酢酸フタル酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、およびアクリル酸ポリマーが、腸管における遅延薬物放出のための胃抵抗性腸溶コーティングとして用いられている (Xu and Lee, Pharm. Res. 10 (8), 1144-1152 (1993) (非特許文献1))。より高いpH値で溶解性である腸溶コーティングシステムは、しばしば、下部腸管および結腸特異的送達システムのために用いられる。

20

【0004】

WO97/25979 (特許文献1) は、消化管の様々な部分を標的とする薬物送達システムを記述している。薬物を含むコアを、その中に埋め込まれた親水性の非水溶性粒子を含む疎水性ポリマーによってコーティングする。これらの粒子は、水性媒体がコアの中に入るための、およびこれらのチャネルを通して拡散によって薬物を放出するためのチャネルとして作用する。

【0005】

遅延薬物送達システムのさらなる例は、WO99/018938 (特許文献2) によって提供される。WO99/018938 (特許文献2) は、膨張可能なコア材料と共に薬物を含む消化管送達システムを記述する。コアは、微粒子の水不溶性材料を含む水不溶性のコーティング材料によって取り囲まれる。水性液体に曝露されると、微粒子物質は、液体を取り込み、コアの中に水性液体が流入することができるチャネルをコートに形成する。コアが膨張すると、内部コートが破裂して、それによって送達システムから薬物を放出する。

30

【0006】

二重薬物送達装置は、異なる2つの速度でもしくは異なる2つの期間で薬物を放出するよう、または異なる区画において異なる期間で2つもしくはそれより多くの異なる薬物を放出するように設計される。二重薬物送達装置は、これらの薬物の治療効果を最大限にするために1つまたは複数の薬物の放出速度を制御する。二相投与様式にとって適した候補薬には、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、および降圧剤、抗ヒスタミン剤、および抗アレルギー成分が挙げられる。第一の相において、薬物は、短い時間枠において最大の軽減を提供するように急速に放出される。この後、頻回投与を繰り返す必要性を回避するために徐放相が続く。

40

【0007】

二相放出システムとして用いるために適した装置は、二重層圧縮錠および「コーティング内コア」システムであり、これは崩壊性の製剤によって全表面がコーティングされる圧縮コアとして徐放錠を用いることを伴う。コア錠および外部コーティングの両方が薬物を含む。

【0008】

いくつかの二相性の放出装置が当技術分野において存在する。WO93/009771 (特許文献3) は、前立腺癌を処置するためにフルタミドの2パルス錠を記述している。第一のパルス

50

は、即時放出層から得られるが、第二のパルスは担体中にフルタミドの固体分散液を含むコアから得られる。即時放出層とコアは、腸溶コーティングのフィルム層によって分離される。

【 0 0 0 9 】

マルチパーティクル(multiparticulate)も同様に二相性の放出システムを提供する。W094/12160(特許文献4)は、様々な遅延時間で薬物を放出する複数のペレットを含むカプセルを記述している。異なる遅延時間のペレットを混合することによって、薬物のパルス型送達を得ることができる。薬物は、浸透成分と共にペレットの中に含まれる。ペレットは、ペレットの中に水を拡散させる水透過性で水不溶性のフィルムによってコーティングされる。浸透成分は水に溶解して、ペレットを膨張させ、最終的に破裂させて薬物を放出させる。ペレットおよびペレットのコーティングに含まれる浸透成分は、ペレットに含まれる薬物の遅延時間を決定する変数の2つである。10

【 0 0 1 0 】

W098/51287(特許文献5)は、投与剤形中の多数の粒子に基づくパルスシステムを記述する。粒子からの薬物放出は、制御放出層、膨張層、およびコーティング層の組み合わせによって制御される。制御放出層は、水溶性ポリマーと混合した高分子量の架橋ポリ(アクリル酸)ポリマーである。

【 0 0 1 1 】

さらなる二相性の薬物送達装置がW000/074655(特許文献6)によって提供されるが、このシステムはW097/25979(特許文献1)に提供される薬物送達システムに基づいている。20薬物送達システムの内部コートは、所望の成分のさらなる量を含む外部コートによってさらに取り囲まれる。送達装置が消化管に入ると、外部コートは、その中に含まれる所望の成分を放出して崩壊し、内部コートを露出する。コア材料、コーティングの担体材料、および微粒子物質などの装置のパラメータを制御することによって、両方の薬物パルスの放出時期を制御することができる。

【 0 0 1 2 】

上記の薬物送達システムは、たとえば小腸または結腸などの消化管の特異的部分に対する薬物の放出を遅らせるために有効であるが、特異的な体の区画にそれが存在するか否かによらず、一定期間後に短いパルスで薬物を提供するためには無効であることが見いだされた。30

【 0 0 1 3 】

薬物送達システム投与後の既定の期間(ラグ時間)の後に薬物を放出する薬物送達システムが明らかに必要である。さらに、既定の期間後に短いパルスで薬物を送達するために有効である薬物送達システムを、投与後より初期の時点で、好ましくは口腔内で薬物の即時放出を提供する薬物送達システムと組み合わせる薬物送達装置が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 4 】

【特許文献1】W097/25979

【特許文献2】W099/018938

40

【特許文献3】W093/009771

【特許文献4】W094/12160

【特許文献5】W098/51287

【特許文献6】W000/074655

【非特許文献】

【 0 0 1 5 】

【非特許文献1】Xu and Lee, Pharm. Res. 10 (8), 1144-1152 (1993)

【発明の概要】

【 0 0 1 6 】

それゆえ、本発明は、セルロース、有機および／または無機塩から選択される增量剤、50

および第一の活性成分を含む崩壊性のコアと、外部表面を含み、疎水性ポリマーおよび水溶性および／または水不溶性の親水性物質をさらに含む、コアを取り囲む第一コーティングとをさらに含む、それを必要とする対象に第一の活性成分の治療的有効量を経口投与するための時間制御即放性薬物送達システムを提供する。

【0017】

本発明に従うコアは、

好ましくは0.1から60重量%（コアの総重量に基づく）、より好ましくは0.1から30重量%（コアの総重量に基づく）、より好ましくは5から25重量%（コアの総重量に基づく）の相対量の第一の活性成分、

好ましくは10から60重量%（コアの総重量に基づく）、より好ましくは10から50重量%（コアの総重量に基づく）（コアの総重量に基づく）の相対量のセルロース、および

好ましくは10から70重量%（コアの総重量に基づく）、より好ましくは10から60重量%（コアの総重量に基づく）の相対量の有機および／または無機塩から選択される增量剤を含む。 10

【0018】

本明細書を通して、「含む」という用語およびその文法的同等物は、記載の成分が存在するが、他の成分は存在してもしなくてもよいことを示す。「含む」という用語は好ましくは、「のみからなる」という意味を有する。

【0019】

コアは、好ましくは固体にプレスまたは圧縮される。好ましいコアは錠剤である。「錠剤」という用語は、「カプセル」および「カプレット」を包含する。本発明に従う薬物送達システムのコアの好ましいサイズは、数ミリメートルから約1センチメートルの範囲である。さらなる賦形剤には、希釈剤、結合剤、または造粒成分、デンプンなどの炭水化物、酢酸デンプンおよび／またはマルトデキストリンなどのデンプン誘導体、キシリトール、ソルビトールおよび／またはマンニトールなどのポリオール、-ラクトース1水和物、無水-ラクトース、無水-ラクトース、噴霧乾燥ラクトース、および／またはラクトース凝集物などのラクトース、デキストロース、マルトース、デキストレートおよび／またはイヌリンなどの糖、またはその混合物、効率的な錠剤形成を確実にするためのグライダント（流動補助剤）および潤滑剤、ならびに味をよくするための甘味料または香味料が挙げられる。 20

【0020】

第一の活性成分は、1つの活性成分または2つもしくはそれより多くの活性成分の混合物でありうる。活性成分の混合物中の活性成分の各々は、0.1から30重量%、より好ましくは5から25重量%の相対量で存在することが好ましい。

【0021】

本発明に従う好ましい時間制御即放性薬物送達システムは、コアからの活性成分の放出が既定のラグ時間後にコーティングの破裂によって引き起こされる、コーティングによって取り囲まれる1つまたは複数の活性成分を含む圧縮コアを含む即放性製剤を含む。好ましくは、コアはコーティングの破裂または溶解直後に崩壊する。 30

【0022】

セルロースという用語は、粉末セルロース、セルロース凝集物、結晶セルロース、および／またはその混合物を含む。セルロースという用語は、精製セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースを含む。粉末セルロースは、パルプを分解することによって得られたセルロースで主に構成される。結晶セルロースは、特級セルロースを含む。 40

【0023】

好ましいセルロースは結晶セルロースである。好ましい結晶セルロースは、30から250 μm 、好ましくは50から180 μm の名目粒子サイズを有する。さらに好ましい結晶セルロースは、0.1から7.5%、より好ましくは1から5.0%の水分を含む。好ましい結晶セルロースは、たとえばAvicel PH 101などの、名目粒子サイズ50 μm および3.0から5.0%の水分を有 50

する結晶セルロース；たとえばAvicel PH 102などの、名目粒子サイズ $100\text{ }\mu\text{m}$ および3.0から5.0%の水分を有する結晶セルロース；ならびにたとえばAvicel PH 200などの、名目粒子サイズ $180\text{ }\mu\text{m}$ および1.5%未満の水分を有する結晶セルロースから選択される。結晶セルロースの量は、好ましくは10重量%より多く（コアの総重量に基づく）、より好ましくは20重量%より多く、より好ましくは30重量%より多く、最も好ましくは約35重量%より多い。結晶セルロースの量は、60重量%未満、より好ましくは50重量%未満、より好ましくは45重量%未満（コアの総重量に基づく）であることがさらに好ましい。

【0024】

本発明に従う好ましいコアは增量剤を含む。增量剤は好ましくは、10から70重量%（コアの総重量に基づく）、より好ましくは20%から60重量%、より好ましくはたとえば35重量%などの30%から50重量%の量で存在する。增量剤は、有機塩および無機塩の群から選択される。有機塩は、好ましくはクエン酸カルシウム、クエン酸マグネシウム、乳酸カルシウム、乳酸ナトリウム、乳酸マグネシウム、フマル酸カルシウム、およびフマル酸マグネシウムから選択される。最も好ましい增量剤は無機塩である。本発明に従う無機塩は、好ましくは硫酸カルシウム二水和物、ケイ酸カルシウム、リン酸ケイ素、炭酸カルシウム、無水第二リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム1水和物、第三リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、リン酸カリウム、硫酸カリウム、塩化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、および酸化マグネシウムから選択される。乳酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムなどの可溶性の增量剤の全量は、好ましくは50重量%未満（コアの総重量に基づく）である。增量剤の選択はさらに、当業者に公知であるように、增量剤または增量剤の混合物と組み合わせたコアにおける活性成分の固有の安定性によって決定される。コアはさらに、ステアリン酸マグネシウム、タルク、およびその他などの潤滑剤を含みうる。好ましいコアは、無水第二リン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウムを含む。無水第二リン酸カルシウムの量は、好ましくは10重量%より多く（コアの総重量に基づく）、より好ましくは20重量%より多く、より好ましくは30重量%より多く、最も好ましくは約35重量%より多い。無水第二リン酸カルシウムの量は、70重量%未満、より好ましくは60重量%未満、より好ましくは50重量%未満、より好ましくは45重量%未満（コアの総重量に基づく）であることがさらに好ましい。ステアリン酸マグネシウムの量は、好ましくは0.1重量%（コアの総重量に基づく）から10重量%、より好ましくは0.5から5重量%である。

【0025】

コアはさらに、純粋な材料として、水性液体に曝露されるとゲルを形成する1つまたは複数の崩壊剤を含みうる。好ましい崩壊剤は、1つまたは複数の水不溶性のゲル形成崩壊剤を含む。存在する場合、水不溶性のゲル形成崩壊剤などの崩壊剤は、好ましくは、0.5から20重量%の相対量で存在する。崩壊剤は、錠剤の破壊または崩壊を促進する物質または物質の混合物である。錠剤の破壊によって、第一の活性成分を含む成分のより小さい粒子が得られ、それらは破壊されていない錠剤と比較するとより速やかに容易に取り込まれる。薬物の溶解は、崩壊する成分を製剤に添加することによって有意に改善させることができる。好ましい崩壊剤は、ウィッキング、変形、および／または粒子間の電気的反発力の誘導によって、錠剤の崩壊を誘導する。

【0026】

本発明に従う好ましい崩壊剤は、デンブングリコール酸ナトリウム（Primojel（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、たとえばACDISOL（登録商標）、架橋ポリビニルピロリドン（クロスボビドン）、ならびに5.0から16.0重量%の範囲のヒドロキシプロポキシル含有量および350から700の範囲の見かけの平均重合度を有する低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（L-HPC）から選択される。L-HPCは、好ましくは小さい粒子サイズ、好ましくは10ミクロン未満の平均粒子サイズ、より好ましくはたとえばLH41などの5ミクロン未満の平均粒子サイズを有する。水不溶性のゲル形成崩壊剤は、好ましくは0.0から6重量%の相対量で存在する。水不溶性のゲル形成崩壊剤の量は、好ましくは6重量%未満（コアの総重量に基づく）、より好ましくは5重量%未満、最も好ましくは

10

20

30

40

50

4重量%未満である。

【0027】

本発明に従うコアの好ましい組成は、第一の活性成分、結晶セルロース、たとえばPHARMACEL(登録商標)pH102、またはPHARMACEL(登録商標)pH200、無水第二リン酸カルシウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、たとえばクロスカルメロース、およびステアリン酸マグネシウムを含む。結晶セルロースおよび架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムは、好ましくは約6:1(w/w)から14:1(w/w)、好ましくは7.5(w/w)から12.5(w/w)の比率で存在する。好ましい比率は約10:1(w/w)および約8:1(w/w)である。そのような比率の効果は、コアがゲルを形成するが、崩壊前に実質的に膨張しないという点である。無水第二リン酸カルシウムと結晶セルロースの好ましい比率は、3:1(w/w)から1:3(w/w)であり、より好ましくは2:1(w/w)から1:2(w/w)、最も好ましくは約1:1(w/w)である。
10

【0028】

本発明に従うコアの総重量は、好ましくは50から500ミリグラム、より好ましくは200から400ミリグラム、より好ましくは約340ミリグラムなどの300から400ミリグラムである。

【0029】

本発明に従うコアは、外部表面を含み、さらに疎水性ポリマーおよび(水溶性および/または水不溶性)親水性物質を含む第一コーティングによって取り囲まれる。第一コーティングは好ましくは薬物を含まない。存在する場合、たとえばフタル酸ジブチル、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチンおよび/またはクエン酸トリブチルなどの可塑剤は好ましくは、多くて0.5重量%(時間制御即放性薬物送達システムの総重量に基づく)の量で存在する。第一コーティングは好ましくは可塑剤を含まない。
20

【0030】

第一コーティングは好ましくは、たとえばノズルによってコア上に噴霧される。これに関して、疎水性ポリマーおよび水溶性および/または水不溶性親水性物質を、たとえば水または有機溶媒またはその混合物中で懸濁または溶解して、第一コーティングの既定の平均的な厚さが得られるまでコア上に噴霧する。好ましい有機溶媒はアルコール、たとえばエタノールである。第一コーティングの量は好ましくは、時間制御即放性薬物送達システムの総重量の約0.5から30重量%、より好ましくは約1から20重量%である。
30

【0031】

本発明に従う疎水性コーティングポリマーは、好ましくはセルロース誘導体およびメタクリル酸モノマーと疎水性基との共重合によって生成されるポリメタクリレートなどの水不溶性のコーティング材料から選択される。好ましいポリメタクリレート疎水性ポリマーは、EUDRAGIT(登録商標)RL、EUDRAGIT(登録商標)RS、EUDRAGIT(登録商標)NE、およびEUDRAGIT(登録商標)Sである。

【0032】

好ましいセルロース誘導体は、エチルセルロースおよびその誘導体から選択される。本発明に従う薬物送達システムの第一コーティングの最も好ましい疎水性ポリマーは、エチルセルロースを含む。エチルセルロースは、容易に破裂する力学的に弱い疎水性フィルムを形成する。コアは、水性媒体に接触させると崩壊する水不溶性のゲル形成崩壊剤と共に薬物を含む。疎水性フィルムにおける孔の形成およびコアの中への水の流入は、エチルセルロースコーティングの破裂を引き起こす。コーティングが破裂すると、コアは、数分以内に崩壊して薬物を放出する。好ましいエチルセルロースは、ETHOCEL(登録商標)である。
40

【0033】

本発明に従う親水性物質は、好ましくは水不溶性の親水性物質、好ましくは水不溶性の親水性ポリマーである。第一コーティングは、水性液体に曝露される前に孔を含むことがさらに好ましい。孔は、水性液体のコアへの流入を制御するために内部コートの外部表面とコアとを相互連結するチャネルとして機能する。孔は、たとえば水不溶性の親水性物質
50

が、水不溶性の親水性ポリマー、好ましくはセルロースである、またはセルロースを含む場合に存在する。好ましいセルロースは、たとえば、ヒドロキシプロピルセルロース、架橋ヒドロキシエチルセルロース、架橋ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび結晶セルロースなどのセルロース誘導体である。セルロースは、薬物含有コアと錠剤の外部と接続するチャネルを形成した。それによって、セルロースは、水がチャネルを通してコアまで輸送される割合を制御する。十分な水がコアに達すると、コアはその構造の完全性を失う。コアが崩壊すると、コーティングが破裂して、薬物を放出させるであろう。好ましいセルロースは、名目粒子サイズが20から200ミクロンであり、5%未満の水分を有する結晶セルロースである。好ましい結晶セルロースは、たとえばAvicel（登録商標）PH-102 SCGなどの名目粒子サイズ約150ミクロンおよび3.0から5.0%の水分を有する結晶セルロース；たとえば、Avicel（登録商標）HFE-102などの名目粒子サイズ約100ミクロンおよび5.0%未満の水分を有する結晶セルロース；たとえばAvicel（登録商標）PH-105などの名目粒子サイズ約20ミクロンおよび5.0%未満の水分を有する結晶セルロースを含む。さらに好ましい水不溶性の親水性物質には、第二リン酸カルシウムが挙げられる。

【0034】

50ミクロン未満のより小さい粒子、たとえばAvicel（登録商標）PH-105を用いる利点は、コーティング懸濁液がより良好な流動特性を有し、フィルムコーティングプロセス全体を改善させることである。好ましい第一コーティングは、Ethocel（登録商標）および水不溶性の親水性物質としてのAvicel PH-105を含む。Ethocel（登録商標）などの疎水性コーティングポリマーとAvicelなどの水不溶性親水性物質の好ましい重量比は、1：5から5：1であり、より好ましくは1：4から3：1であり、より好ましくは1：3から2：1であり、最も好ましくは約1：2である。

【0035】

もう1つの態様において、本発明に従う親水性物質は、好ましくは水溶性の親水性物質である。このコーティングは、好ましくは水性液体に曝露される前に孔を含まないかまたはごく少数の孔を含むに過ぎない。水溶性親水性物質は、水性液体に曝露されると疎水性ポリマーにおいて孔を形成することが好ましい。好ましい水溶性親水性物質は、ラクトース、マンニトールおよび／または塩化ナトリウムを含む。好ましいラクトースはPHARMATOSE（登録商標）である。

【0036】

好ましい第一コーティングはEthocel（登録商標）および水溶性親水性物質としてのラクトースを含む。Ethocel（登録商標）などの疎水性コーティングポリマーと、ラクトースなどの水溶性親水性物質の好ましい重量比は1：5から5：1、より好ましくは1：3から3：1、より好ましくは1：2から2：1、最も好ましくは約1：1である。

【0037】

第一コーティングの相対量は、好ましくは4から20重量%（薬物送達システムの総重量に基づく）、より好ましくは8から15重量%、最も好ましくは約12重量%である。それゆえ、好ましい第一コーティングは、10から75ミリグラム、より好ましくは25から50ミリグラム、最も好ましくは約40ミリグラムの重量を有する。

【0038】

本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムは、薬物送達システムの水和後の第一の活性成分の放出を制御することができる。時間制御即時放出は本質的にpHとは無関係である。タイミングは、好ましくはコアの上に噴霧される第一コーティングの厚さによって部分的に制御される。第一コーティングの量の錠剤間変動は、好ましくは第一コーティングの総重量に基づいて多くて10%（90%から110%のあいだ）である。より好ましくは、第一コーティングの量の変動は、第一コーティングの総重量に基づいて多くて5%（95%から105%）である。第一コーティングの錠剤内または錠剤間不均一性に影響を及ぼしうる要因（プロセス条件）には、当業者に公知であるように、パンスピード、噴霧速度、噴霧パターン、ノズルタイプ、粘度、乾燥温度、空気の流速、およびコーティング時間が挙げられる。必要であれば、温度制御硬化段階、たとえば60～80℃で1～3時間の熱処理を、第

10

20

30

40

50

一コーティングの適用後、好ましくは噴霧後に第一コーティングに適用する。

【0039】

さらに、第一コーティングにおける水溶性および／または水不溶性の親水性物質の量、ならびに水溶性および／または水不溶性の親水性物質のアイデンティティは、さらに、第一の活性成分の放出のタイミングを調整するための手段を提供する。たとえば、圧縮コアと、Ethocel 20およびラクトースを3:2の比率で含む、厚さの平均値約35マイクロメートルを有する第一コーティングとを含む錠剤は、錠剤の水和後約36分で第一の活性成分の放出を提供するが、厚さの平均値約50マイクロメートルを有する第一コーティングを有する同じ組成の錠剤は、錠剤の水和後約84分で第一の活性成分の放出を提供する。圧縮コアと、Ethocel 20およびAvicell PH102を3:2の比率で含む、厚さの平均値約90マイクロメートルを有する第一コーティングとを含む錠剤は、錠剤の水和後約105分で第一の活性成分の放出を提供する。当業者は、本出願において提供された教示および実施例に基づいて、本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムを生成することができる。10

【0040】

本発明に従う薬物送達装置の総重量は、好ましくは少なくとも50ミリグラム、より好ましくは少なくとも150ミリグラム、および好ましくは50から500ミリグラム、より好ましくは150から400ミリグラム、より好ましくは301.5ミリグラム、325ミリグラム、または約340ミリグラムなどの300から400ミリグラムである。

【0041】

本発明に従う時間制御薬物送達システムは、薬物送達システムの投与後約1時間後、より好ましくは薬物送達システムの投与後約1.5時間後、より好ましくは約2時間後、より好ましくは約2.5時間後、より好ましくは約3時間後、より好ましくは約3.5時間後、より好ましくは約4時間後、より好ましくは約4.5時間後、より好ましくは約5時間後、より好ましくは約6時間後、より好ましくは約7時間後、より好ましくは約8時間後、より好ましくは約10時間後などのおよその既定の期間（ラグ時間）の後に第一の活性成分の放出を提供する。20

【0042】

「時間制御」薬物送達システムという用語は、既定の期間、たとえば2時間後に第一の活性成分の放出を提供し、それによって放出がpHに依存しない薬物送達システムを意味する。既定の期間は設定され、消化管におけるpHの変遷に依存しない。30

【0043】

「即放性」薬物送達システムという用語は、既定の期間内に第一の活性成分の実質的な量の放出を提供する薬物送達システムを意味する。たとえば即放性薬物送達システムは、コーティングの破裂後30分以内、より好ましくは20分以内、より好ましくはコーティングの破裂後8分以内に第一の活性成分の60%より多く、より好ましくは70%より多く、より好ましくは80%より多くの放出を提供する。たとえば公定溶解法などの、薬物送達システムから放出される第一の活性成分の量ならびに成分が放出される時間枠を決定する方法および手段は、たとえば装置2（パドル法）および装置3（往復運動シリンダー）に基づく米国薬局方（USP）溶解試験などのように、当業者に公知である。

【0044】

第一の活性成分の即時放出は、水分によって誘発された応力緩和によって引き起こされると考えられる。この応力緩和の駆動力は、ポリマーコーティングによって取り囲まれるコア内の保存エネルギーの量である（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）。応力緩和は、非線形的に本発明に従うコーティングされたコアの破壊を媒介する。第一コーティングにおいてコアおよび親水性物質が水和すると、応力緩和を媒介し、それによって既定の期間後にコーティングの即時バーストが得られる。水不溶性のゲル形成崩壊剤が6重量%より多く存在すると、第一の活性成分の即時放出を妨害して、より徐放性特性に至ることが見いだされた。4050

【 0 0 4 5 】

「第一の活性成分」という用語は、コアに存在する成分を意味する。第一の成分は、1つの活性成分または2つもしくはそれより多くの活性成分の混合物でありうる。本発明に従う薬物送達システムのコアに存在する第一の活性成分は、好ましくは既定の時間後に放出される任意の成分でありうる。たとえば早朝に投与後既定の時間に好ましくは放出される活性成分の例は、抗喘息剤（たとえば気管支拡張剤）、制吐剤、強心剤、血管拡張剤、抗めまい剤、および抗メニエール剤、抗潰瘍剤、プレドニゾンなどのコルチコステロイド、他の抗炎症剤、鎮痛剤、抗リウマチ剤、抗不整脈剤、抗アンギナ剤、および抗高血圧剤である。さらに、そのような製剤が、患者のコンプライアンスを改善するために非常に有用でありうる他の化合物は、ジアゼパムなどの鎮静剤、抗うつ剤、および他のCNS化合物を含む。

10

【 0 0 4 6 】

本発明に従う薬物送達システムにおいて好ましく調合される他のクラスの活性成分は、生物活性タンパク質、ペプチド、酵素、ワクチン、およびオリゴヌクレオチドである。非常にしばしば、これらのタイプの化合物は胃の酸性環境に対して抵抗性ではない。

【 0 0 4 7 】

本発明に従う薬物送達システムにおいて好ましく調合されるなおさらに好ましいタイプの活性成分は、好ましくは二相性放出様式で投与される成分である。本発明の製剤は、特にペニシリン、セファロスポリンなどの抗生物質、ならびに同様にベンゾジアゼピン、カルシウム拮抗剤、および短時間作用型の催眠剤の投与に対して影響を受けやすい。

20

【 0 0 4 8 】

本発明に従う薬物送達システムにおいて好ましく調合されるなおさらに好ましいタイプの活性成分は、少なくとも2つの異なる活性成分の医学的併用の一部である薬物である。これらのタイプの活性成分の態様は、それによって第一の活性成分が第二の活性成分の負の効果を緩和する、または第二の活性成分の作用を促進／増強する活性成分の組み合わせである。例は、たとえば便秘、恶心、ガス／鼓腸、胸やけ、疼痛、または痙攣などの副作用を引き起こす第二の活性成分である。第一の活性成分は、第二の活性成分の前に提供される。第一の活性成分は、第二の活性成分の上記の副作用を緩和して、たとえば緩下剤の投薬、恶心処置剤の投薬、抗ガスおよび抗鼓腸剤の投薬、制酸剤の投薬、疼痛軽減剤および筋弛緩剤の投薬を提供する。

30

【 0 0 4 9 】

なおさらに好ましい例は、第一の成分の作用にとって必要な時間の後、第一の成分の作用を制御および停止させる第二の成分と併用した第一の活性成分によって提供される。例として、即時放出のメトトレキサートなどの抗癌剤と、L-ロイコボリンなどの「停止剤」成分との併用を、本発明に従う薬物送達システムによって都合よく送達することができる。これらの全ての例において、第二の活性成分は、好ましくは本発明に従う薬物送達システムにおいて調合される。

【 0 0 5 0 】

本発明に従う薬物送達システムにおいて好ましく調合されるさらにより好ましいタイプの活性成分は、同じ疾患領域のもう1つの活性成分と相乗的に作用するが、他の活性成分と比較して異なる時間で放出される、および／または口腔内および／または消化管において異なる領域に投与されなければならない活性成分によって提供される。

40

【 0 0 5 1 】

最も好ましい例は、好ましくは男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するための併用治療である。好ましくは、併用処置は、不感症の処置である。好ましくは、テストステロンまたはその機能的アナログが、テストステロンのピーク血漿レベルが、第一の活性成分のピーク血漿レベルの約2～6時間前、好ましくは3～4時間前に起こるように提供される、テストステロンまたはその機能的アナログと、第一の活性成分との組み合わせが用いられる。第一の活性成分は、好ましくは本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムにおいて提供される。

50

【0052】

好ましくは男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するための、および好ましくは、不感症を処置するための好ましい第一の活性成分は、PDE5阻害剤、中性エンドペプチダーゼ (NEP)阻害剤、および5-ヒドロキシトリプタミン1A受容体アゴニスト (5-HT1Ara) からなる群より選択される。PDE5阻害剤は、好ましくはバルデナフィル、シルデナフィル、およびタadalafil、または他の任意の公知のPDE5阻害剤から選択される。PDE5阻害剤のさらに非制限的な例は、E-4021、E-8010、E-4010、AWD-12-217 (ザブリナスト)、AWD 12-210、UK- 343,664、UK-369003、UK-357903、BMS-341400、BMS-223131、FR226807、FR-229934、EMR-6203、Sch-51866、IC485、TA-1790 (アバナフィル)、DA-8159 (ウデナフィル)、NCX-911またはKS-505aである。他の例は、WO 96/26940において見いだされうる。バルデナフィルの経口投与に関する典型的な例は、化学名がピペラジン、1-[3-(1,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-/][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-エチル-、1塩酸塩である塩酸バルデナフィルによって提供される。もう1つの例は、化学名が1-[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-cr]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンクエン酸塩であるクエン酸シルデナフィルとして与えられる。
10

【0053】

本発明に従う好ましいPDE5阻害剤は、好ましくはクエン酸シルデナフィル (1-[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-cr]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンクエン酸塩) として投与されるシルデナフィルである。
20

【0054】

男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するための、および好ましくは、不感症を処置するためのさらに好ましい第一の活性成分は、中性エンドペプチダーゼ (NEP)阻害剤である。

【0055】

好ましいNEP阻害剤は、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、デキセカドトリル ((+)-N-[2(R)-(アセチルチオメチル)-3-フェニルプロピオニル]グリシンベンジルエステル) ; CGS-24128 (3-[3-(ビフェニル-4-イル)-2-(ホスホノメチルアミノ)プロピオンアミド]プロピオン酸) ; CGS-24592 ((S)-3-[3-(ビフェニル-4-イル)-2-(ホスホノメチルアミノ)プロピオンアミド]プロピオン酸) ; CGS-25155 (N-[9(R)-(アセチルチオメチル)-10-オキソ-1-アザシクロデカン-2(S)-イルカルボニル]-4(R)-ヒドロキシ-L-プロリンベンジルエステル) ; WO 2006/027680に記述される3-(1-カルバモイルシクロヘキシリ)プロピオン酸誘導体 ; JMV-390-1 (2(R)-ベンジル-3-(N-ヒドロキシカルバモイル)プロピオニル-L-イソロイシル-L-ロイシン) ; エカドトリル ; ホスホラミドン ; レトロチオルファン ; RU-42827(2-(メルカブトメチル)-N-(4-ピリジニル)ベンゼンプロピオンアミド) ; RU-44004 (N-(4-モルフォリニル)-3-フェニル-2-(スルファニルメチル)プロピオンアミド) ; SCH-32615 ((S)-N--[N-(1-カルボキシ-2-フェニルエチル)-L-フェニルアラニル]-(3-アラニン)およびそのプロドラッグSCH-34826 ((S)-N-[N-[1-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ]カルボニル]-2-フェニルエチル]-L-フェニルアラニル]-(3-アラニン) ; シアロルフィン ; SCH-42495 (N-[2(S)-(アセチルスルファニルメチル)-3-(2-メチルフェニル)プロピオニル]-L-メチオニンエチルエステル) ; スピノルフィン ; SQ-28132 (N-[2-(メルカブトメチル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]ロイシン) ; SQ-28603 (N-[2-(メルカブトメチル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-(3-アラニン)) ; SQ-29072 (7-[[2-(メルカブトメチル)-1-オキソ-3-フェニルプロピル]アミノ]ヘプタン酸) ; チオルファンおよびそのプロドラッグであるラセカドトリル ; UK-69578 (シス-4-[[1-[2-カルボキシ-3-(2-メトキシエトキシ)プロピル]シクロペンチル]カルボニル]アミノ)シクロヘキサンカルボン酸) ; UK-447,841 (2-{1-[3-(4-クロロフェニル)プロピルカルバモイル]-シクロペンチルメチル}-4-メトキシ酪酸) ; UK-505,749 ((R)-2-メチル-3-{1-[3-(2-メチルベンゾチアゾル

10

20

30

40

50

-6-イル)プロピルカルバモイル]シクロペンチル}プロピオン酸) ; 5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシプロピオニルアミノ)-2-メチルペンタン酸および5-ビフェニル-4-イル-4-(3-カルボキシプロピオニルアミノ)-2-メチルペンタン酸エチルエステル (WO 2007/056546) ; WO 2007/106708に記述されるダグルトリル[(3S,2'R)-3-{1-[2'-(エトキシカルボニル)-4'-フェニルブチル]-シクロペンタン-1-カルボニルアミノ}-2,3,4,5-テトラヒドロ-2-オキソ-1H-1-ベンズアゼピン-1-酢酸]、およびその組み合わせから選択される。

【0056】

本発明に従う好ましいNEP阻害剤は、可溶性の分泌型エンドプチダーゼ (SEP) よりNEP (EC 3.4.24.11) に対して選択的である。NEPは、膣への血流を促進する血管作動性腸管ペプチド (VIP) と呼ばれるホルモンを分解する。血管作動性腸管ペプチド (VIP) などの神経ペプチドは、性器血流の制御における主な神経伝達物質である。VIPおよび他の神経ペプチドは、NEPによって分解 / 代謝される。このように、NEP阻害剤は、性的興奮時に放出されるVIPの内因性の血管弛緩効果を増強するであろう。これによって、性器血流が増強され、それによって性器の充血が起こるであろう。NEPの選択的阻害剤は、骨盤神経によって刺激される、およびVIPによって誘導される膣および陰核血流の増加を増強する。さらに、選択的NEP阻害剤は、VIPおよび単離した膣壁の神経媒介弛緩を増強する。それゆえ、NEP阻害剤の効果は、PDE5阻害剤の効果と類似であり、すなわち膣および陰核の血流を増加させた。好ましいNEP阻害剤は、UK-447,841およびUK-505,749である。

【0057】

好ましくは男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するための、および好ましくは不感症を処置するためのさらに好ましい第一の活性成分は、5-ヒドロキシトリプタミン1A受容体アゴニスト (5-HT1Ara) である。好ましくは、5-HT1Araは、他の5-HT受容体およびアドレナリン受容体およびドーパミン受容体より5-HT1A受容体に対して選択的である。5-HT1Araの非制限的な例は、8-OH-DPAT、アルネスピロン、AP-521、ブスパー、ブスピロン、ジプロピル-5-CT、DU-125530、E6265、エバルゾタン、エプタピロン、フレシノキサン、フリバンセリン、ゲピロン、イプサピロン、レスピトロン、LY293284、LY301317、MKC242、R(+)-UH-301、レピノタン、SR57746A、スネピトロン、SUN-N4057、タンドスピリン、U-92016A、ウラピジル、VML-670、ザロスピロンおよびザブラシドンである。好ましい5HT1A受容体アゴニストは、ブスピロンである。

【0058】

本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムにおける第一の活性成分は、2つもしくはそれより多くのPDE5阻害剤、2つもしくはそれより多くのNEP阻害剤、2つもしくはそれより多くの5-HT1A受容体アゴニスト、または少なくとも1つのPDE5阻害剤と少なくとも1つのNEP阻害剤の併用、少なくとも1つのPDE5阻害剤と少なくとも1つの5-HT1A受容体アゴニストの併用、少なくとも1つのNEP阻害剤と少なくとも1つの5-HT1A受容体アゴニストの併用、ならびに少なくとも1つのPDE5阻害剤、少なくとも1つのNEP阻害剤、および少なくとも1つの5-HT1A受容体アゴニストの併用などの、しかしこれらに限定されるわけではない2つまたはそれより多くの活性成分の併用であることがさらに好ましい。

【0059】

本発明はさらに、時間制御即放性薬物送達システムの第一コーティングが第二の活性成分を含む第二コーティングによって取り囲まれる、本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムを含む二重薬物送達装置を提供する。

【0060】

第二コーティングは、即時放出または制御放出様式で第二の活性成分の放出を提供する。第二コーティングは、第一コーティングの外部表面上にプレスまたは噴霧されうる。プレスまたは噴霧する方法は当技術分野において公知である。第一コーティングを取り囲む第二コーティングは、たとえば二重薬物送達システムの包装または保存の際に、第一コーティングの完全性を都合よく保護する。これは、二重薬物送達装置のコアからの第一の活性成分の放出のラグ時間に影響を及ぼしうる、包装または保存の際に起こる第一コーティングに対する損傷を好ましくは減少または最小限にするであろう。

10

20

30

40

50

【0061】

第二コーティングは、好ましくは第一コーティングの外部表面上に噴霧される。噴霧コートを用いる場合、これは一般的に、薬物が、コアの第一コーティングの上に重なるフィルム中に分散するように、薬物およびフィルム形成成分を含むように調合される。そのようなフィルム形成成分は当技術分野において公知であり、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、ヒドロキシエチルセルロース、当技術分野において公知の他の修飾セルロース、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、およびポリメチル/エチルメタクリレートでありうる。本発明に従うフィルム形成成分は、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、より好ましくは平均分子量が20,000未満、より好ましくは10,000未満である低分子量ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。

10

【0062】

噴霧コートは、ゆっくり溶解するコートを形成することによって短期間の持続的放出を与えるように、または急速に溶解するコートを形成することによって即時放出を与えるように調合されうる。フィルム形成成分の量は、好ましくは第二コーティングの総重量に基づいて0.05から40重量%、より好ましくはたとえば約20重量%などの1から30重量%である。

【0063】

第二コーティングは好ましくは、薬物送達装置の総重量に基づいて0.5から5重量%の重量を含む。好ましくは、コーティングは、薬物送達装置の総重量に基づいて1重量%から3重量%、好ましくは1.5から2.5重量%の重量を含む。好ましい態様において、薬物送達システムの第二コーティングは、単位あたり約1~20 mgの重量を含む。好ましくは、第二コーティングは単位あたり約3~15 mgの重量を含む。特に好ましい態様において、本発明の薬物送達装置の第二コーティングは、単位あたり約4~10 mgの重量を含む。

20

【0064】

本発明に従う二重薬物送達装置の第二コーティングは、好ましくは第二の活性成分を含む。それゆえ、第一コーティングの外部表面上に噴霧される第二コーティングの量は、二重薬物送達装置における第二の活性成分の量を決定する。それゆえ、第二コーティングの量は制御する必要がある。第二コーティング量の錠剤間変動は、好ましくは第二コーティングの総重量に基づいて多くて10%（90%から110%）である。より好ましくは、第二コーティング量の変動は、第二コーティングの総重量に基づいて多くて5%（95%から105%）である。第二コーティングの錠剤内または錠剤間均一性に影響を及ぼしうる要因（プロセス条件）には、たとえば当業者に公知であるように、パンスピード、噴霧速度、噴霧パターン、ノズルタイプ、粘度、乾燥温度、空気流速、およびコーティング時間が挙げられる。第二の活性成分の量は、好ましくは第二コーティングの総重量に基づいて0.05から20重量%、より好ましくは0.5から10重量%である。

30

【0065】

制御放出のための噴霧またはプレスされた第二コーティングに添加されうる公知の賦形剤の例は、アクリル酸およびメタクリル酸ポリマー、ならびにアクリル酸とメタクリル酸のコポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(無水メタクリル酸)、グリシジルメタクリレートコポリマーなどのコポリマーおよびエチルセルロースから選択される1つまたは複数のポリマーまたはコポリマーである。公知の賦形剤の量は、好ましくは第二コーティングの総重量に基づいて、10重量%未満、より好ましくは5重量%未満、より好ましくは1重量%未満である。

40

【0066】

本発明に従う二重薬物送達装置の第二コーティングは、好ましくは口中で第二の活性成分の即時送達を提供する。「口」という用語は、唇と歯のあいだの空間、頬と歯のあいだの空間、口蓋と舌、および舌下領域によって区切られる口腔を含む。第二の活性成分は好

50

ましくは、口中の舌下空間に放出される。

【0067】

「第二の活性成分の即時放出」という用語は、第二の活性成分が口中で短い時間枠で完全にまたは実質的に完全に放出されるように、口中での第二コーティングの急速な溶解を意味する。「第二の成分の即時放出」という用語は、第二の活性成分の少なくとも50%が、二重薬物送達装置の経口投与後5分以内に、より好ましくは4分以内に、より好ましくは3分以内、より好ましくは2分以内、最も好ましくは1分以内に放出されることを示す。第二の活性成分の少なくとも70%は、二重薬物送達装置の経口投与後5分以内、より好ましくは4分以内、より好ましくは3分以内、より好ましくは2分以内、最も好ましくは1分以内に放出されることがより好ましい。

10

【0068】

本発明に従う二重薬物送達装置の利点は、食物影響が最小限となることである。「食物影響」という用語は、絶食条件での投与と比較して食事（食事条件）後まもなく投与される薬物の吸収の速度および程度の差を意味する。第一の活性成分の放出は、pHに依存せず、それゆえ、食物影響によって影響を受けない可能性がある。さらに、即放性製剤としての第二の活性成分の処方もまた、第二の活性成分の放出に関する食物影響を最小限にする。

【0069】

本発明に従う二重薬物送達装置のさらなる利点は、それが1つの錠剤で2つの独立した投与経路を提供する点である。

20

【0070】

本発明に従う二重薬物送達装置のさらなる利点は、1つの錠剤においてさらなる活性成分（本明細書において第一の活性成分として定義される）が消化管吸収されると共に、1つの活性成分（本明細書において第二の活性成分として定義される）の全身循環中への初回通過なしの吸収を提供するという点である。

【0071】

本発明に従う二重薬物送達装置のさらなる利点は、それが、1つの錠剤においてさらなる活性成分（本明細書において第一の活性成分として定義される）が消化管吸収されると共に、1つの活性成分（本明細書において第二の活性成分として定義される）の舌下による全身循環への吸収を提供する点である。

30

【0072】

第二の活性成分は、第一の活性成分と類似でありうるかまたは異なりうる。1つの態様において、第二の活性成分、たとえばテストステロンなどのステロイドは、第一の活性成分の非存在下で本発明に従う二重薬物送達装置によって舌下に提供される。この態様において、二重薬物送達装置のコアは活性成分を含まない。

【0073】

第二の活性成分は好ましくは、第一の活性成分とは異なる。第二の活性成分が第一の活性成分とは異なる場合、本発明に従う二重薬物送達装置のさらなる利点は、第一および第二の活性成分の時間差放出が、第一と第二の活性成分のあいだで起こりうる相互作用を回避するという点である。

40

【0074】

第二の活性成分の例は、即放性製剤で提供されるメトトレキサート、および時間制御即放性製剤における「停止剤」成分として提供されるL-ロイコボリンである。

【0075】

溶解度の不良な第二の活性成分は、担体の存在下で口から有効に吸収されうる。たとえばテストステロン、プロゲステロン、およびエストラジオールなどのステロイド、NSAIDS、強心配糖体、抗糖尿病剤、またはベンゾジアゼピンなどの溶解度の不良な活性成分のための適した担体は、シクロデキストリン、その誘導体、またはシクロデキストリンモノマーもしくはそのポリマーの誘導体の混合物を含む。シクロデキストリンの誘導体は、シクロデキストリンのヒドロキシル部位での化学修飾である。シクロデキストリンポリマーは

50

、いくつかのシクロデキストリンモノマーまたは誘導体が共有結合している化学誘導体である。シクロデキストリンまたはその誘導体と複合体を形成した薬物を経口投与すると、ホルモンの有効な吸収および全身循環への流入が起こった後徐々に排泄され、このようにして急速な初回通過損失が回避される。適したシクロデキストリンは、たとえばヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ポリ- β -シクロデキストリン、および α -シクロデキストリン、メチル-シクロデキストリン、およびアセトニルヒドロキシプロピルシクロデキストリンである。

【0076】

本発明に従う二重薬物送達装置における第二の活性成分のさらなる例は、たとえば骨粗鬆症の処置のためのエストラジオールまたはそのアナログもしくは誘導体によって提供される。エストラジオールまたはそのアナログは、第一の活性成分として骨粗鬆症の処置において用いられる追加の薬物の1つまたは複数と共に提供されうる。追加の薬物の例は、アレンドロネート、クロドロネート、エチドロネート、パミドロネート、リセドロネート、チルドロネート、および/またはイバンドロネートなどのカルシウム調節剤；たとえばリン酸カルシウムおよび/または炭酸カルシウムなどのカルシウム塩；および/またはたとえばコールカルシフェロール、カルシトリオール、および/またはアルファカルシドールなどのビタミンD誘導体である。エストラジオールまたはそのアナログもしくは誘導体を、第二の活性成分として選択的エストロゲン受容体調節剤(SERM)、たとえばラロキシフェンに置換してもよく、または副甲状腺ホルモン、たとえばテリバラチドなどの組み換え型副甲状腺ホルモンに置換してもよい。SERMおよび副甲状腺ホルモンはまた、本明細書において先に示したように第一の活性成分として骨粗鬆症の処置において用いられる1つまたは複数の追加の薬物と共に提供されうる。

【0077】

本発明に従う二重薬物送達装置における第二の活性成分のさらなる例は、たとえば狭心症を処置するためのニトログリセリンによって提供される。ニトログリセリンの経口、たとえば舌下投与は、好ましくは第一の活性成分として1つまたは複数の追加の狭心症治療薬を含む時間制御即放性薬物送達システムと併用される。追加の狭心症治療薬は、好ましくはたとえばアテノロール、ピンドロール、プロプラノロール、オキシプレノロール、メトプロロール、および/またはビソプロロールなどの β -遮断剤；たとえばアムロジピン、ジルチアゼム、ニフェジピン、ベブリジル、バルニジピン、ニカルジピン、およびベラパミルなどのカルシウム拮抗剤；および/またはたとえばイバプラジンなどの選択的心拍数減少成分である。

【0078】

最も好ましい例において、第二の活性成分はテストステロンまたはその機能的アナログである。この活性成分は、好ましくは男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するための、および好ましくは、不感症を処置するための治療において用いられる。好ましくは、治療は、テストステロンまたは機能的アナログが、第二コーティングにおける即放性製剤として提供され、第一の活性成分が、本発明に従う時間制御即放性薬物送達システムのコアに提供される、第一の活性成分との併用治療である。

【0079】

「テストステロンまたはその機能的アナログ」という用語は、テストステロン、またはテストステロンと同じもしくは類似の機能を提供するテストステロンの前駆体もしくは代謝物を意味する。テストステロンの好ましい前駆体は、ブレグネノロン、17 β -ヒドロキシブレグネノロン、プロゲステロン、17 β -ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、およびアンドロステンジオールから選択される。テストステロンの好ましい代謝物は、ヒドロキシアンドロステンジオン、2 β -、6 β -、7 β -、12 β -、および16 β -ヒドロキシテストステロンを含むヒドロキシテストステロン、ならびに5 β -および5 α -ジヒドロテストステロンを含むジヒドロテストステロンから選択される。テストステロンの好ましいアナログは、アンドロゲン受容体に結合することができる。テストステロンまたはその機能的アナログはテストステロンであることが最も好ま

10

20

30

40

50

しい。

【0080】

第二コーティングにおける「テストステロンまたはその機能的アナログ」は、好ましくはPDE5阻害剤、NEP阻害剤、および／または5-HT1A受容体アゴニストと併用される。薬物送達システムの第一コーティングがテストステロンまたはその機能的アナログを含む第二コーティングによって取り囲まれる、本発明に従うPDE5阻害剤、NEP阻害剤、および／または5-HT1A受容体アゴニストを含む時間制御即放性薬物送達システムを含む二重薬物送達装置は、好ましくはPDE5阻害剤、NEP阻害剤、および／または5-HT1A受容体アゴニストを含む薬物送達システムを、テストステロンまたはその機能的アナログの供給後、1.5～5時間、より好ましくは2～3時間、より好ましくは約2.5時間供給することを提供する。 10

【0081】

テストステロンまたはその機能的アナログなどのステロイドを含む第二コーティングは、好ましくは、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ポリ- β -シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、およびポリビニルピロリドンから選択される担体を含む。好ましいポリビニルピロリドンは、最大で80000の分子量を有する低分子量ポリビニルピロリドンである。適したポリビニルピロリドンは、好ましくはK10、K15、K25、K30、およびK50から選択される。最も好ましい担体は、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである。テストステロンなどの溶解度が不良であるステロイドとシクロデキストリンなどの担体の存在により、粘膜へのテストステロンの急速な効率的な送達を提供し、そこからステロイドは循環中に急速に吸収される。担体の量は、好ましくは、第二コーティングの総重量に基づいて、0.5から70重量%、より好ましくは2から60重量%、より好ましくは5から50重量%である。 20

【0082】

第二コーティングは、好ましくは、第二の活性成分に加えて香味化合物と、たとえば着色剤などの1つまたは複数の賦形剤とを含む。香味化合物は、薬学的に許容される任意の天然、人工、または合成の化合物または化合物の混合物でありうる。薬学的応用のための香味料の実例となる一覧には、環状アルコール、揮発油、合成香味オイル、香味芳香剤、オイル、リキッド、オレオレジン、および植物、葉、花、果実、幹、根に由来する抽出物、ならびにその組み合わせが挙げられる。環状アルコールの非制限的な例には、メントール、イソメントール、ネオメントール、およびネオイソメントールが挙げられる。香味オイルの非制限的な例には、スペアミント油、桂皮油、ウインターブラックペッパー油（サリチル酸メチル）、ペパーミント油、チョウジ油、月桂樹油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、ニオイヒバ油、ナツメグ油、オールスパイス、セージ油、マース、苦扁桃油、桂皮油、およびその組み合わせが挙げられる。適した香味料には、たとえば柑橘油（たとえば、レモン、オレンジ、ライム、およびグレープフルーツ）、フルーツエッセンス（たとえば、レモン、オレンジ、ライム、グレープフルーツ、リンゴ、ナシ、モモ、ブドウ、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、スマートフルーツ、パイナップル、アンズ、または他のフルーツ香味料）などの人工、天然、および合成フルーツ香味料が挙げられる。他の有用な人工、天然、および合成の香味料には、糖、糖アルコールなどのポリオール、アスパルテーム、ステビア、スクラロース、ネオテーム、アセスルフェームカリウム、およびサッカリンなどの人工甘味料、チョコレート、コーヒー、バニラ、ハニーパウダー、およびその組み合わせが挙げられる。他の有用な香味料には、ベンズアルデヒド（サクランボ、アーモンド）、シトラール（レモン、ライム）、ネラール（レモン、ライム）、デカナール（オレンジ、レモン）、アルデヒドC-8（柑橘系フルーツ）、アルデヒドC-9（柑橘系フルーツ）、アルデヒドC-12（柑橘系フルーツ）、トリルアルデヒド（サクランボ、アーモンド）、2,6-ジメチルオクタナール（緑色フルーツ）、2-ドデナール（柑橘系マンダリン）、およびその組み合わせなどのアルデヒドおよびエステルが挙げられる。好ましい香味化合物は、たとえば好ましくはアスパルテームなどの人工甘味料と組み合わせたメントール、イソメントール、ネオメントールおよびネオイソメントールなどの環状アルコールである。香味化合物の量は、第二コーティングの総重量に基づいて、好ましくは0.1から60重量%、より好ましく 40

は1から40重量%である。

【0083】

本発明に従う二重送達装置の第二コーティングに香味化合物が存在することにより、苦いまたは不快な味の薬物または賦形剤が隠される可能性がある。

【0084】

本発明に従う二重薬物送達システムの第二コーティングにおける香味化合物は、口腔から急速に消失することが好ましい。口腔において特定の香味料が感知されることは、第二コーティングが完全には溶解していないこと、および第二コーティング内に含まれる時間制御即放性薬物送達システムを口中で保持すべきであることをユーザーに示している。使用時に、第二の活性成分は、第二コーティングから香味化合物と同時に送達される。対象は、香味(味)の存在により、装置が第二の活性成分をまだ送達していることを容易に認識することができる。最終的に、第二の活性成分の全用量が送達される。この時点で、装置は香味料の送達も停止する。香味(味)が消失すれば、時間制御即放性薬物送達システムを飲み込んでもよいことを示している。10

【0085】

当業者は、香味化合物が、第二コーティングではなくて第一コーティングに存在してもよいことを理解するであろう。その場合は、香味(味)が出現すると、時間制御即放性薬物送達システムを飲み込んでもよいことを示している。当業者はさらに、第二の香味化合物が第一コーティングに存在するが、第一の香味化合物が、第二コーティングに存在してもよいことを理解するであろう。第一の香味(味)が消えて、第二の香味(味)の味がすると、対象は、装置が第二の活性成分の全用量を送達したことがわかる。20

【0086】

第二コーティングの外部表面の粗さは、本発明に従う装置における第一コーティングの外部表面の粗さとは異なることがさらに好ましい。粗さの差が明らかとなれば、時間制御即放性薬物送達システムを飲み込むよう対象を指導することができる。これは、第二の活性成分が十分に放出および吸収されるように、本発明に従う装置の口中で十分な保持時間を提供する。

【0087】

本発明はさらに、香味(味)が消えるまで装置を口中で保持すべきであることを示すため、二重送達薬物装置において香味化合物を用いることを提供する。30

【0088】

本発明はさらに、香味(味)が現れるまで装置を口中で保持すべきであることを示すために、二重送達薬物装置において香味化合物を用いることを提供する。

【0089】

本発明はさらに、香味(味)が消えるまで装置を口中で保持すべきであることを示すために香味化合物が第二コーティングに存在する、第一および第二コーティングを含む二重送達薬物装置を調製する方法を提供する。

【0090】

本発明はさらに、香味(味)が現れるまで装置を口中で保持すべきであることを示すために、香味化合物が第一コーティングに存在する、第一および第二コーティングを含む二重送達薬物装置を調製する方法を提供する。40

【0091】

本発明はさらに、装置を口中で保持すべきであることを示すために、二重薬物送達装置における第一コーティングの外部表面と第二コーティングの外部表面の粗さの差を用いることを提供する。

【0092】

本発明はさらに、装置を飲み込むべきであることを示すために、二重薬物送達装置における第一コーティングの外部表面と第二コーティングの外部表面の粗さの差を用いることを提供する。

【0093】

50

本発明はさらに、第一コーティングの外部表面の粗さが、第二コーティングの外部表面の粗さとは異なる、第一および第二コーティングを含む二重送達薬物装置を調製する方法を提供する。

【0094】

本発明において、上記の本明細書において記述される薬物送達装置の第二コーティングに存在する活性成分は、口の粘膜によって非常に良好に吸収されることが見いだされた。生物学的利用率および吸収率によって測定した絶対吸収は、同量の活性成分を有する液体と比較して有意に良好であった。いずれの変数も、投与後の異なる時点でのレシピエントの血中における活性成分の濃度を測定することによって測定した。図11は、液体型(F1)の0.5 mgテストステロンと本発明の錠剤における錠剤型の0.5 mgテストステロン(F2)を比較した結果を表す。図は、総テストステロン濃度(A)および遊離テストステロン(B)濃度を表す。錠剤の組成を表7に示す。液体型のテストステロンの組成を例6に示す。いずれの製剤も、健康なボランティアの舌下で90秒間保持された。示される吸収プロファイルは予想外であった。液体相では、活性成分は既に溶解しているが、錠剤では活性成分は吸収のために利用される前に溶解を必要とする固体として存在する。この局面は、コアにおける第一コーティングの存在とは無関係である。第一コーティングは存在してもしなくてよい。

【0095】

それゆえ、本発明はさらに、コア、およびコアの外部表面上のコーティング(外部コーティング)および任意でコアから外部コーティングを分離するコーティング(分離コーティング)を含む、活性成分を舌下投与するための錠剤を提供する。好ましい態様において、外部コーティングは、テストステロンまたはその機能的アナログを含む。好ましい態様において、コアは、時間制御即放性薬物送達装置に関して本明細書において先に定義したコアである。好ましくは、任意の分離コーティングは、薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した第一コーティングであり、好ましくは、外部コーティングは、二重薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した第二コーティングである。特に好ましい態様において、外部コーティングは、約0.1~10 mgの量の非晶質活性成分；約0.25~25 mgの量のコーティングポリマー；および外部コーティングの約0.0~10重量%の量の水の混合物を含む。非晶質の活性成分は、好ましくは二重薬物送達装置に関して本明細書において先に示した第二の活性成分である。好ましい態様において、非晶質の活性成分はテストステロンまたはその機能的アナログである。テストステロンの機能的アナログは、好ましくは、本明細書において先に定義した機能的テストステロンアナログである。特に好ましい態様において、活性成分はテストステロンである。この態様において、混合物は好ましくは、シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンまたはその組み合わせを0.25~25 mgの量で含む。好ましい態様において、混合物は、活性成分を約0.2~5.0 mgの量、コーティングポリマーを約0.5~12.5 mgの量で、および水を外部コーティングの約0.0~5重量%の量で含む。この態様において、混合物は、0.25~25 mgの量のシクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンまたはその組み合わせをさらに含む。混合物は、シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドンまたはその組み合わせを含みうるが、混合物はシクロデキストリンを含むことが好ましい。シクロデキストリンを含むがポリビニルピロリドンを含まない混合物を有する錠剤は、活性成分がテストステロンまたはその機能的アナログである場合には特により安定である。シクロデキストリンおよびポリビニルピロリドンはいずれも、錠剤の保存時に起こりうる長期間の定温放置および/または様々な温度に曝露される場合に、固体コーティングにおいて非晶質テストステロンまたはその機能的アナログが結晶化しないように防止する。外部コーティングのためのコーティングポリマーは、好ましくは二重薬物送達装置の第二コーティングに関して本明細書において先に示したフィルム形成成分である。混合物は好ましくは、本明細書において先に定義した甘味料および/または香味料をさらに含む。好ましい態様において、外部コーティングは混合物からなる。この態様の錠剤は、本明細書において先に示されたように、コアから外部コーティングを分離する分離コーティングを含む。分離コーティングは、存在する場合、好まし

10

20

30

40

50

くはpH非依存的コーティングまたはpH依存的コーティング、好ましくは酸溶解性コーティング、または腸溶コーティングである。もう1つの好ましい態様において、分離コーティングは、薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した第一コーティングである。分離コーティングは好ましくは、薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した疎水性ポリマーおよび親水性物質を含む。この好ましい態様において、コアおよび任意の分離コーティングは、50～1000 mm³の体積を有する。好ましくは、コアは薬物送達装置に関して本明細書において先に定義したセルロース、薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した有機および／または無機塩などの增量剤、および活性成分を含む。好ましくは、活性成分は、薬物送達装置に関して本明細書において先に定義した第一の活性成分である。

10

【0096】

本発明はさらに、個体が、二重薬物送達装置または錠剤を口中で10秒間から5分間保持し、個体がその後二重薬物送達装置または錠剤を飲み込む、それを必要とする個体に本発明に従う二重薬物送達装置または錠剤を提供する段階を含む、個体に活性成分を投与する方法を提供する。好ましい態様において、個体は、二重薬物送達装置または錠剤を飲み込む前30秒から2.5分間、口中で二重薬物送達装置または錠剤を保持する。好ましくは、個体は、口中で二重薬物送達装置または錠剤を60秒から90秒間保持した後、二重薬物送達装置または錠剤を飲み込む。好ましい態様において、二重薬物送達装置または錠剤は表記の時間、舌下で保持される。特に好ましい態様において、二重薬物送達装置または錠剤は、舌下に置かれ、個体は、二重薬物送達装置または錠剤を約90秒間、優しく保持または振り回すように動かす。個体は、口中、好ましくは舌下でのインキュベーション期間のあいだ二重薬物送達装置または錠剤または唾液を飲み込まないことが好ましい。個体は、好ましくは二重薬物送達装置または錠剤をガムのように噛まないまたは噛みつぶさない。インキュベーション時間の終了時、個体により、二重薬物送達装置または錠剤全体が、好ましくは、任意で水などの流体と共に飲み込まれる。

20

【0097】

外部コーティングにおいてまたは第二の活性成分として、テストステロンまたはその機能的アナログを含む二重薬物送達装置または錠剤は、都合よくは、男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するために、および好ましくは、不感症を処置するために用いることができる。このように本発明はさらに、二重薬物送達装置または錠剤がコア、およびコアの外部表面上のコーティング（外部コーティング）、および任意で外部コーティングをコアから分離するコーティング（分離コーティング）を含み、外部コーティングがテストステロンまたはその機能的アナログを含む、男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するために、および好ましくは、不感症を処置するために、テストステロンまたはその機能的アナログを舌下投与するための本発明の二重薬物送達装置または錠剤を提供する。

30

【0098】

さらに好ましい態様において、外部コーティングにおいてまたは第二の活性成分として、テストステロンまたはその機能的アナログを含む二重薬物送達装置または錠剤は、都合よくは男性の性腺機能低下症を処置するために用いることができる。本発明はこのようにさらに、二重薬物送達装置または錠剤がコア、およびコアの外部表面上のコーティング（外部コーティング）、および任意で外部コーティングをコアから分離するコーティング（分離コーティング）を含み、外部コーティングがテストステロンまたはその機能的アナログを含む、男性の性腺機能低下症を処置するためにテストステロンまたはその機能的アナログを舌下投与するための本発明の二重薬物送達装置または錠剤を提供する。

40

【0099】

さらに好ましい態様において、外部コーティングにおいてまたは第二の活性成分として、エストロゲンおよび／またはプロゲステロンまたはその機能的アナログを含む二重薬物送達装置または錠剤は、都合よくは、女性の性腺機能低下症を処置するために用いることができる。本発明はこのように、二重薬物送達装置または錠剤がコア、およびコアの外部

50

表面上のコーティング(外部コーティング)、および任意で外部コーティングをコアから分離するコーティング(分離コーティング)を含み、外部コーティングがエストロゲンおよび/またはプロゲステロンまたはその機能的アナログを含む、女性の性腺機能低下症を処置するためにエストロゲンおよび/またはプロゲステロンまたはその機能的アナログを舌下投与するための本発明の二重薬物送達装置または錠剤をさらに提供する。

【0100】

本発明に従う好ましい二重薬物送達装置は：

コア：

100 mgから150 mg、好ましくは109 mgから126.5 mgのPharmacel pH 102；

100 mgから150 mg、好ましくは109 mgから126.5 mgの無水第二リン酸カルシウム；

10

25 mgから100 mg、好ましくは35 mgから70 mgのケエン酸シルデナフィル；

10 mgから20 mg、好ましくは約12 mgのクロスカルメロース；

1 mgから2 mg、好ましくは約1.5 mgのステアリン酸マグネシウム；

第一コーティング：

5 mgから20 mg、好ましくは約12.5 mgのEthocel 20；

5 mgから20 mg、好ましくは約12.5 mgのAvicel pH 105；

第二コーティング：

1 mgから2 mg、好ましくは約1.34 mgのHPMC 5cps；

2 mgから3.5 mg、好ましくは約2.66 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン；

0.1 mgから1 mg、好ましくは0.25 mgから0.5 mgのテストステロン

20

を含む。

【0101】

好ましい二重薬物送達の第二コーティングは、好ましくはさらに、1 mgから2 mg、好ましくは約1.34 mgのペパーミント油、および0.5 mgから1.5 mg、好ましくは約1.0 mgのアスパルテームを含む。

【0102】

本発明に従うさらに好ましい二重薬物送達装置は：

コア：

50 mgから150 mg、好ましくは75 mgから125 mg、好ましくは約97.5 mgのPharmacel pH 200；

30

150 mgから250 mg、好ましくは175 mgから225 mg、好ましくは約201.5 mgの無水第二リン酸カルシウム；

1 mgから20 mg、好ましくは5 mgから15 mg、好ましくは約10 mgの塩酸ブスピロン；

10 mgから20 mg、好ましくは約13 mgのクロスカルメロース；

1 mgから10 mg、好ましくは2 mgから5 mg、好ましくは約4.4 mgのステアリン酸マグネシウム；

第一コーティング：

5 mgから20 mg、好ましくは約14.7 mgのEthocel 20；

10 mgから50 mg、好ましくは20 mgから40 mg、好ましくは約29.3 mgのAvicel pH 105；

第二コーティング：

40

1 mgから2 mg、好ましくは約1.34 mgのHPMC 5cps；

2 mgから3.5 mg、好ましくは約2.66 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン；

0.1 mgから1 mg、好ましくは0.25 mgから0.5 mgのテストステロン

を含む。

【0103】

好ましい二重薬物送達の第二コーティングは、好ましくはさらに1 mgから2 mg、好ましくは約1.34 mgのペパーミント油および0.5 mgから1.5 mg、好ましくは約1.0 mgのアスパルテームを含む。

[本発明1001]

セルロース、有機および/または無機塩から選択される增量剤、および第一の活性成分

50

を含むコア；ならびに

疎水性ポリマーと親水性物質とを含む、コアを取り囲む第一コーティング
を含む、それを必要とする対象に第一の活性成分を経口投与するための時間制御即放性薬物送達システム。

[本発明1002]

增量剤が無機塩である、本発明1001のシステム。

[本発明1003]

セルロースが結晶セルロースである、本発明1001または本発明1002のシステム。

[本発明1004]

無機塩が無水第二リン酸カルシウムである、本発明1001～1003のいずれかのシステム。

10

[本発明1005]

送達システムが錠剤である、本発明1001～1004のいずれかのシステム。

[本発明1006]

コアがさらに、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、および／または架橋ポリビニルピロリドンを含む水不溶性のゲル形成崩壊剤を含む、前記本発明のいずれかのシステム。

[本発明1007]

第一コーティングの疎水性ポリマーが、エチルセルロースである、前記本発明のいずれかのシステム。

[本発明1008]

第一コーティングの親水性物質が、水不溶性の親水性物質である、前記本発明のいずれかのシステム。

20

[本発明1009]

第一コーティングが水性液体に曝露される前に孔を含む、本発明1008のシステム。

[本発明1010]

第一コーティングの親水性物質が水溶性親水性物質である、本発明1001～1007のいずれかのシステム。

[本発明1011]

水溶性親水性物質が、水性液体に曝露されると疎水性ポリマーにおいて孔を形成する、本発明1010のシステム。

30

[本発明1012]

第一の活性成分が、PDE5阻害剤、5HT1a受容体アゴニスト、および中性エンドペプチダーゼ阻害剤からなる群より選択される、前記本発明のいずれかのシステム。

[本発明1013]

PDE5阻害剤がシルデナフィルを含む、本発明1012のシステム。

[本発明1014]

5HT1a受容体アゴニストがブスピロンを含む、本発明1012のシステム。

[本発明1015]

薬物送達システムの第一コーティングが、第二の活性成分を含む第二コーティングによって取り囲まれている、本発明1001～1014のいずれかの時間制御即放性薬物送達システムを含む二重薬物送達装置。

40

[本発明1016]

第二コーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む、本発明1015の装置。

[本発明1017]

第二コーティングが口中で第二の活性成分の即時送達を提供する、本発明1015または本発明1016の装置。

[本発明1018]

第二の活性成分がテストステロンまたはテストステロンの機能的アナログである、本発明1015～1017のいずれかの装置。

50

[本発明1019]

第二コーティングがシクロデキストリンまたはその誘導体またはポリマーを含む、本発明1015～1018のいずれかの装置。

[本発明1020]

第二コーティングが香味化合物をさらに含む、本発明1015～1019のいずれかの装置。

[本発明1021]

香味料の存在が、装置を口中で保持すべきであることを示している、本発明1020の装置。

[本発明1022]

第二コーティングの外部表面が、第一コーティングの外部表面より粗い、本発明1015～1021のいずれかの装置。

[本発明1023]

第一コーティングの外部表面の粗さが、第二コーティングの外部表面の粗さとは異なる、第一および第二コーティングを含む二重送達薬物装置を調製する方法。

[本発明1024]

外部コーティングが

- 約0.1～10 mgの量の非晶質形態の活性成分；
- 約0.25～25 mgの量のコーティングポリマー；および
- 外部コーティングの約0.0から10重量%の量の水の混合物を含む、コア、コアの外部表面上のコーティング（外部コーティング）、および任意で外部コーティングをコアから分離するコーティング（分離コーティング）を含む、活性成分を舌下投与するための錠剤。

[本発明1025]

混合物が約0.2～5.0 mgの量の活性成分；約0.5～12.5 mgの量のコーティングポリマー；および外部コーティングの約0.0～5重量%の量の水を含む、本発明1024の錠剤。

[本発明1026]

混合物が、シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン、またはその組み合わせを0.25～25 mgの量でさらに含む、本発明1024の錠剤。

[本発明1027]

混合物が、シクロデキストリンまたはポリビニルピロリドン、またはその組み合わせを0.5～12.5 mgの量でさらに含む、本発明1025の錠剤。

[本発明1028]

外部コーティングをコアから分離する分離コーティングを含む、本発明1024～1027のいずれかの錠剤。

[本発明1029]

コアおよび任意の分離コーティングが50～1000 mm³の体積を有する、本発明1024～1028のいずれかの錠剤。

[本発明1030]

コアがセルロース、無機塩、および第一の活性成分を含む、本発明1024～1029のいずれかの錠剤。

[本発明1031]

分離コーティングが疎水性ポリマーおよび親水性物質を含む、本発明1024～1030のいずれかの錠剤。

[本発明1032]

外部コーティングの混合物が甘味料および/または香味料をさらに含む、本発明1024～1031のいずれかの錠剤。

[本発明1033]

分離コーティングがpH非依存的コーティングである、本発明1024～1032のいずれかの錠剤。

[本発明1034]

10

20

30

40

50

分離コーティングがpH依存的コーティングであり、好ましくは酸溶解コーティングまたは腸溶コーティングである、本発明1024～1032のいずれかの錠剤。

[本発明1035]

本発明1024～1034のいずれかの錠剤を、それを必要とする個体に提供する段階を含む、個体に活性成分を投与する方法であって、該個体が該錠剤を口中で10秒間から5分間保持し、かつその後該個体が該錠剤を飲み込む、方法。

[本発明1036]

男性または女性の性機能障害、性欲機能障害、または勃起機能障害を処置するために用いるための、および好ましくは不感症を処置するために用いるための本発明1015～1022のいずれかの装置、または本発明1024～1034のいずれかの錠剤。

10

[本発明1037]

コアが

100 mgから150 mgのPharmaceI pH 102、

100 mgから150 mgの無水第二リン酸カルシウム、

25 mgから100 mgのクエン酸シルデナフィル、

10 mgから20 mgのクロスカルメロース、

1 mgから2 mgのステアリン酸マグネシウムを含み、

第一コーティングが

5 mgから20 mgのEthocel 20、

5 mgから20 mgのAvicel pH 105を含み、

20

第二コーティングが

1 mgから2 mgのHPMC 5 cps、

2 mgから3.5 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および

0.1 mgから1 mgのテストステロンを含む、

本発明1015～1022または1036のいずれかの二重薬物送達装置。

[本発明1038]

コアが

50 mgから150 mgのPharmaceI pH 200、

150 mgから250 mgの無水第二リン酸カルシウム、

1 mgから20 mgの塩酸ブスピロン、

30

10 mgから20 mgのクロスカルメロース、

1 mgから10 mgのステアリン酸マグネシウムを含み、

第一コーティングが

5 mgから20 mgのEthocel 20、

10 mgから50 mgのAvicel pH 105を含み、

第二コーティングが

1 mgから2 mgのHPMC 5 cps、

2 mgから3.5 mgのヒドロキシプロピル-シクロデキストリン、および

0.1 mgから1 mgのテストステロンを含む、

本発明1015～1022または1036のいずれかの二重薬物送達装置。

40

[本発明1039]

第二コーティングが1 mgから2 mgのペパーミント油および0.5 mgから1.5 mgのアスパルテームをさらに含む、本発明1037または1038の二重薬物送達装置。

【図面の簡単な説明】

【0104】

【図1】Ethocelコーティングのインビトロ放出パターン。図は、Ethocel 45とラクトース200メッシュの混合物によってコーティングされた1つの錠剤の放出プロファイルを表す(11a)。1.90時間±12分のラグ時間でのバーストは、表1～3に記述される他のコーティングのバーストと同等である。6分以内に薬物の80%より多くが放出される。

【図2】コーティング表面の特徴を示す走査型電子顕微鏡(SEM)写真。黒い点は表面上

50

の孔である。(A) Ethocel/Avicel PH105(1:1)によってコーティングした錠剤。破裂前および破裂後(B)に多数の孔が存在する。(C) Ethocel/ラクトース450m(1:1)コーティングは、ほとんどいかなる孔も含まない。(D)コーティングが破裂すると多数の孔が形成された。

【図3】コーティングの破裂前の第一コーティングの断面を示すSEM顕微鏡写真。(A) Ethocel/Avicel PH105(1:1)。(B) Ethocel/ラクトース450m。

【図4】穿孔(perforated)ドラムフィルムコーティングにおいて得られたシルデナフィルコア錠のコート破裂時間対平均コート重量。データは、60%Avicelおよび40%Ethocel(コートの重量範囲25~32mg)を有する第一コーティングおよび67%Avicelおよび33%Ethocel(コートの重量範囲34~46mg)を有する第一コーティングに関する。黒色の線:最大値。暗い灰色の線:平均値。明るい灰色の線:最小値。
10

【図5】テストステロンアッセイ対テストステロンを含む第二コート溶液の重量。第二コーティング溶液を穿孔ドラムフィルムコーティングにおいて噴霧し、噴霧重量が、テストステロンに関する適切な含有量均一性を得るためにコーティングプロセスの適したエンドポイントであることを示している。

【図6】テストステロン0.25、0.50、および0.75mgの舌下投与後の血清中の幾何平均総テストステロンレベル。総テストステロンの正常範囲=0.14から0.66ng/mL(0.5から2.3nmol/L)(Davidson et al., 2005)。総テストステロンをナノモル/リットルに変換するために、3.467を乗じる。

【図7】テストステロン0.25、0.50、および0.75mgの舌下投与後の血清中の幾何平均遊離テストステロンレベル。遊離テストステロンの正常範囲=0.00072から0.0036ng/mL(2.5から12.5pmol/L)(Davidson et al., 2005)。遊離テストステロンをピコモル/リットルに変換するために、3467を乗じる。
20

【図8】t=4分からt=30分まで測定した0.25mg、0.50mg、および0.75mgに関するテストステロンの遊離分画。

【図9】低SHBGおよび高SHBG群に関してt=4分からt=30分まで測定した0.25mg、0.50mg、および0.75mgに関するテストステロンの遊離分画。^{*}0.25mg対0.75mgでの有意差(P<0.05)。[†]0.25mg対0.50mgでの有意差(P<0.05)。

【図10】テストステロン0.25、0.50、および0.75mgの舌下投与後の血清中の幾何平均DHTレベル。DHT参照範囲 0.29ng/mL(Davidson et al., 2005)。総DHTをナノモル/リットルに変換するために3.44を乗じる。
30

【図11】液体製剤(F1)のテストステロンまたは固体製剤(F2)の同量(0.5mg)のテストステロンの投与後の健康な個体の血液中の取り込みによって測定したテストステロンの生物学的利用率の比較。

【図12】健康な閉経前女性対象において測定した血漿中平均テストステロン濃度-時間プロファイル。

【図13】健康な閉経前女性対象において測定した血漿中平均遊離テストステロン濃度-時間プロファイル。

【図14】健康な閉経前女性対象において測定した血漿中平均シルデナフィル濃度-時間プロファイル。
40

【図15】Ethocel/Avicel PH105(1:1)21.5mgによってコーティングした個々のシルデナフィルコアのインピトロ放出パターン。

【図16】Ethocel/Avicel PH105(1:1)21.5mgによってコーティングしたシルデナフィルのインピトロ放出パターン。

【発明を実施するための形態】

【実施例】

【0105】

材料および方法

化学物質

ステアリン酸マグネシウム；テオフィリン；クロスカルメロース(AC-DI-SOL(登録商
50

標)) ; およびエチルセルロース (Ethocel 20、45 (標準プレミアム)) をDOW (Benelux) から得た。結晶セルロース (Avicel PH 101、PH 102、およびPH 105) およびカルボキシメチルセルロースナトリウム (低粘度) をOPG Farmaから得た。トウモロコシデンプンはOPG Farmaから得た。ラクトース200メッシュおよび450メッシュ (Pharmatose) は、DMV-Fonterraから得た。

【0106】

コアの調製

テオフィリン50 mg、Ac-Di-Sol 12 mg、結晶セルロース (Avicel PH102) 119 mgおよびリン酸カルシウム119 mgを混合することによって、薬物含有コア錠を調製した。コア錠の賦形剤をTurbulaミキサーにおいて15分間混和した後、ステアリン酸マグネシウム (0.5重量%) を添加した。粉末混合物をさらに2分間混合した。コア錠 (直径9 mm; 両凸; 硬度100 N; 錠剤平均重量、300 mg) を10 kNで圧縮した。

【0107】

コーティングの調製

フィルムコーティングを、フローレンスフラスコの下半分で回転速度45 rpmで行った。フラスコを温風によって加熱して溶媒を確実に蒸発させた。コーティングプロセスの前に、コア錠を脱水するために45分間加熱した。エタノールおよびEthocel (3%) の溶液および微粒子材料の懸濁液を、均一な懸濁液が確実に得られるまで連続的に攪拌した。懸濁液を錠剤に~1 mL/分の速度で噴霧した。錠剤の重量の増加は、コーティングプロセスの際に錠剤の重量を定期的に測定することによって決定した。

【0108】

インピトロ溶解試験

製剤から経時的に薬物がどれほど放出されたかを確立するために、USP溶解装置II (Prolabo, Rowa techniek BV) を用いて回転速度100 rpmおよび媒体500 mLを用いて37 °Cで溶解実験を行った (n=5)。用いた溶解媒体は、pH 6.8の0.1 Mリン酸緩衝液を含んだ。溶解したテオフィリン量を波長269 nmでのUV吸収によって決定した。ラグ時間は、錠剤中の薬物の25%が放出された際の時間軸の交点として定義された。図1は、全てのコーティングに関して認められたバーストパターンを例証する。ラグ時間の後、薬物の80%より多くが6分以内に放出された。

【0109】

走査型電子顕微鏡

パルス型放出錠のコーティングフィルムの断面の走査型電子顕微鏡写真を、走査型電子顕微鏡供養 (JEOL 6301F) を用いてpH 6.8のリン酸緩衝液中での溶解試験の前後に撮影した。

【0110】

実施例1 EthocelおよびAvicelのコーティング

約2時間後でのテオフィリンの時間制御即時放出を確立するために、テオフィリン含有コアをEthocel 20 (3%) および異なる等級のAvicel (結晶セルロース) によってコーティングした。Avicelは、多くの薬学的製剤において広く用いられている。Avicel PH-105、PH-101、およびPH-102は化学的に同一であるが、幅広い粒子サイズ (名目サイズはそれぞれ、20、50、および100ミクロン) を示すことから、これらを調べた。

【0111】

(表1) EthocelおよびAvicelによってコーティングした錠剤のインピトロラグ時間

10

20

30

40

| # | コーティングの組成 | | | | | ラグ | | |
|----|------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------|--------------|-------------|
| | Ethocel | 物質 | 比率 (w/w) | 重量 (mg/錠) | 厚さ (μm) | 平均値 | ±S.D. (分) | 溶解 (n=5) |
| 8 | Ethocel 20 | Avicel PH102 | 3:2 | 23.00 | 決定していない | 1時間45分 | 18 | 5 |
| 2 | Ethocel 20 | Avicel PH101 | 3:2 | 23.65 | 決定していない | 1時間54分 | 14 | 5 |
| 3a | Ethocel 20 | Avicel PH105 | 3:2 | 16.01 | 60 | 2時間6分 | 23 | 5 |
| 3b | Ethocel 20 | Avicel PH105 | 3:2 | 22.86 | 決定していない | 3時間31分 | >60 | 4 |
| 4a | Ethocel 20 | Avicel PH105 | 1:1 | 21.12 | 決定していない | 1時間41分 | 13 | 5 |
| 4b | Ethocel 20 | Avicel PH105 | 1:1 | 24.50 | 決定していない | 2時間2分 | 15 | 5 |

【0112】

薬物放出のラグ時間および対応するコーティング処方を表1に提供する。

【0113】

ラグ時間は、様々な変数に依存する。これらの変数の1つは粒子サイズである。表1に示されるように、名目サイズが20ミクロンであるAvicel105粒子は、Avicel 102およびAvicel 101粒子と比較してコーティングの破裂を遅らせる（組成3bを組成2および8と比較）。20ミクロンの粒子は、疎水性相互作用の増加により水が浸透するために要する時間が増加することから、この効果を説明することができる。これによって毛細管作用がより少くなり、したがって時間内に吸収される水の量は減少する。これによって内部コアへの水の輸送速度はより遅くなり、ラグ時間が増加する。粒子サイズが小さい結晶セルロースではまた、より変動の大きい結果が得られた。

【0114】

ラグ時間はまた、錠剤の重量によって同定されるコーティングの厚さにも依存する（表1の組成3bを組成3aと比較）。コーティングがより薄ければ、流体はコアにより容易に浸透して、それによって崩壊に関するラグ時間は短縮されうる。さらに、より薄いコーティングはより堅固でなく、より容易に崩壊して、同様にラグ時間を減少させる。

【0115】

ラグ時間に影響を及ぼすさらなるパラメータは、Ethocel20/Avicelの比率である。3:2ではなくて1:1の比率（表1の組成（3b）と（4b）の比較）にすると、コアに水を輸送する粒子の量が多くなることにより水の輸送が増加する。これによって、ラグ時間と観察される結果の変動の両方が減少する。100ミクロンAvicel粒子によるコーティング（2）および20ミクロン粒子によるコーティング（4b）は、ほぼ同じ重量およびラグ時間を持つが、異なる比率のEthocel/Avicelを有する。それゆえ、Ethocel/Avicelの比率を3:2から1:1に変更すると、より小さいAvicel粒子を用いることによるラグ時間の増加を補正する。より小さい粒子を用いる利点は、コーティング懸濁液がより良好な流動特性を有することであり、それによってフィルムコーティングプロセス全体が改善される。

【0116】

Ethocel/Avicelコーティングの表面を走査型電子顕微鏡（SEM）によって検査した。破裂の前後いずれにおいても多数の孔が存在することが見いだされた（図2AおよびB）。これらの孔は、コーティングの断面に示されるように（図3A）、コーティングの中に水路を作り、コアを外部に直接接続する。これらの孔はまたAvicel粒子による輸送の次に、またはその代わりに、コアに水を直接輸送することができる可能性がある。

【0117】

実施例2 Ethocelおよびラクトースのコーティング

コアへの水のpH非依存的時間制御流入を作製するさらなる枠組みは、疎水層内部での親水性水溶性微粒子による第一コーティングを含む。あるラグ時間の後、可溶性成分が溶解すると、その後に水をコアに輸送することができる孔が形成される。これによって、コア

10

20

30

40

50

が崩壊すると、コーティングを破裂させ、第一の活性成分を薬物送達システムから放出させる。それゆえ、媒体の流入は、孔の中の媒体の拡散速度に加えてラクトースの溶解速度にも依存する。

【 0 1 1 8 】

ラクトースは、製剤の変数として有用でありうる利用可能な粒子サイズが広範囲であることから選択した。ラクトースはガラクトースおよびグルコースを含む二糖である。表2は、異なる処方および対応するラグ時間を示す。

【 0 1 1 9 】

(表2) Ethocelおよびラクトースによってコーティングした錠剤のインビトロラグ時間

10

| ss# | コーティングの組成 | | | | | ラグ | | |
|-----|------------|-----------|-------------|--------------|------------|------------|--------------|------------|
| | Ethocel | 物質 | 比率 (w/w) | 重量 (mg/錠) | 厚さ (μm) | 平均値 (分) | ±S.D. (分) | 溶解 (%5) |
| 8a | Ethocel 20 | ラクトース450M | 3:2 | 9.90 | | 36 | 20 | 5 |
| 8b | Ethocel 20 | ラクトース450M | 3:2 | 13.00 | | 85 | 24 | 5 |
| 8c | Ethocel 20 | ラクトース450M | 3:2 | 23.10 | | 336 | >60 | 2 |
| 9a | Ethocel 20 | ラクトース450M | 1:1 | 15.50 | | 47 | 4 | 5 |
| 9b | Ethocel 20 | ラクトース450M | 1:1 | 18.50 | | 85 | 13 | 5 |
| 9c | Ethocel 20 | ラクトース450M | 1:1 | 21.20 | | 82 | 14 | 5 |
| 9d | Ethocel 20 | ラクトース450M | 1:1 | 26.20 | 115 | >300 | - | 0 |
| 10a | Ethocel 45 | ラクトース450M | 1:1 | 14.80 | | 47 | 3 | 5 |
| 10b | Ethocel 45 | ラクトース450M | 1:1 | 21.30 | | 108 | 29 | 5 |
| 10c | Ethocel 45 | ラクトース450M | 1:1 | 24.50 | | 143 | >60 | 4 |
| 11a | Ethocel 45 | ラクトース450M | 1:1 | 17.90 | | 114 | 12 | 5 |
| 11b | Ethocel 45 | ラクトース450M | 1:1 | 21.6 | | >300 | - | 0 |

【 0 1 2 0 】

Ethocel/ラクトース450メッシュの比率を3:2から1:1に変更すると、コーティングの外部とコアを接続する孔の総数は増加するであろう。3:2ではなくて1:1(Ethocel/ラクトース)の比率でコーティングすると、媒体は内部コアへとより速やかに拡散して、コーティングをより早期に破裂させ、このようにラグ時間がより短くなるであろう。このことは、表2において(8b)13 mgコーティングではラグ時間が85分(3:2)であるのに対し(9a)15 mgコーティングでは、ラグ時間が47分(1:1)であることによって示される。コーティングにおけるラクトース量が増加すると、錠剤間変動はより小さくなつた(処方(9)を処方(8)と比較)。ラクトースを含むEthocelコーティングは全て、コーティングが破裂しない重量限界、たとえば8c、9c、10c、および11bに達する。コーティングの外部をコアに接続する孔が形成される機会は、コーティングが厚くなると少なくなる。コーティングが厚くなりすぎると、錠剤の外部とコアとを接続する孔を形成する機会は非常に少なくなる。したがって、コアへの水の輸送が起こらず、錠剤は無傷のままである。

30

【 0 1 2 1 】

Ethocel/ラクトースによってコーティングした錠剤のSEM顕微鏡写真は、無傷のコーティングがほとんどいかなる孔も含まないのに対し(図2C)、破裂したコーティングでは多数の孔が形成されていることが明らかとなる(図2D)ことを示している。さらに、コーティングの断面(図3B)は、無傷のEthocel/ラクトースコーティングが、Ethocel/Avicelコーティングとは異なり(それぞれ図3BおよびA)、ほとんどいかなる孔も含まないことを示している。

40

【 0 1 2 2 】

実施例3 好ましい薬物送達システムの調製

コアの調製

材料

- クロスカルメロース、ViVaSol, JRS Pharma, Ph.Eur., バッヂ9907

50

- 無水第二リン酸カルシウム、Budenheim, USP.
- ステアリン酸マグネシウム、Bufa, Ph.Eur, ロット04j22fs
- PharmaceI PH102, DMV-Fonterra, Veghel
- クエン酸シルデナフィル

【 0 1 2 3 】

ステアリン酸マグネシウムを除く全ての材料を、Turbulaミキサーを用いて90 rpmで15分間混合した。ステアリン酸マグネシウムを添加後、混合物をさらに2分間混合した。

【 0 1 2 4 】

9 mm両凸ダイセットによって傍心打錠機器 (HOKO) を用いて錠剤を調製した。圧縮力は10 kNであった。錠剤の重量は約300 mgであった。

【 0 1 2 5 】

(表3) コアの組成

| | シルデナフィル 50 mg | シルデナフィル 25 mg |
|-----------------|------------------|------------------|
| PharmaceI PH102 | 109 mg | 126,5 mg |
| 無水第二リン酸カルシウム | 109 mg | 126,5 mg |
| クエン酸シルデナフィル | 70 mg | 35 mg |
| クロスカルメロース | 12 mg | 12 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5 mg | 1.5 mg |
| 合計 | 301.5 mg | 301.5 mg |
| 破碎強度 | ~ 100 N | 100 N |
| 崩壊時間 | ~ 10 s | 10 s |

10

20

30

【 0 1 2 6 】

コアのコーティング

材料

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

【 0 1 2 7 】

第一コーティング溶液の調製

3% エチルセルロース (=エチルセルロース1.5 g) を含む溶液50 mlを96% エタノール中に調製した。Avicel PH 105 1.5 gを懸濁液に添加した。

【 0 1 2 8 】

第一コーティング溶液を、小さい噴霧容器(ガラス製)内部の錠剤のバッチにノズル(内径0.7 mm)から噴霧した。懸濁液をプロセス全体にわたって攪拌した。技法の際に、噴霧容器を温風によって加熱して溶媒を蒸発させた。エチルセルロース/Avicel約25 mg/錠が噴霧されると、コーティングプロセスを停止した。

【 0 1 2 9 】

実施例4 好ましい二重薬物送達装置の調製

40

材料

- テストステロン、Sigma
- HPMC 5 cps Ph.Eur Sigma-Aldrich、ロット12816TD
- ヒドロキシプロピル -シクロデキストリン M.S. = 0.8, Aldrich, Ph.Eur、ロット3063 8-089
- ペペーミント油、Bufa, Ph.Eur、ロット09j16-B01
- アスパルテーム、Bufa, Ph.Eur、ロット02a17fr

【 0 1 3 0 】

溶液の調製

5% HPMC-溶液 : HPMC 5 cps 5 gを96% エタノール85 ml + 脱塩水15 mlに溶解した。

50

5% HPBCD-溶液：HPBCD 5 gを96%エタノール100 mlに溶解した。

1%ペパーミント油：ペパーミント油1 gを96%エタノール100 mlに溶解した。

【0131】

第二コーティング溶液

5% HPMC溶液6.7 ml = HPMC 5cps 0.335 g

5%HPBcd溶液13.3 ml = ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン0.665 g

1%ペパーミント油溶液30 ml = ペパーミント油0.3 g

アスパルテーム0.250 g = アスパルテーム0.250 g

テストステロン0.125 g = テストステロン0.125 g

脱塩水20 ml

10

総容量：70 ml

【0132】

第二コーティング溶液を、実施例3に示されるコアおよび第一コーティングを含む錠剤のバッチにノズル（内径0.7 mm）から噴霧した。噴霧は、小さい噴霧容器（ガラス製）内部で行った。容器を温風によって加熱してエタノールを蒸発させた。テストステロン0.5 mg / 錠（総重量6.7 mg）が噴霧されるとコーティングプロセスを停止した。

【0133】

（表4）二重薬物送達装置の第二コーティングの組成

| | | |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| | シリデナフィル 50/25 mg | シリデナフィル 50/25 mg |
| | テストステロン0.5 mg | テストステロン0.25 mg |
| HPMC 5センチポアズ | 1.34 mg | 1.34 mg |
| ヒドロキシプロピルβ- シクロデキストリン | 2.66 mg | 2.66 mg |
| ペパーミント油 | 1.2 mg | 1.2 mg |
| アスパルテーム | 1.0 mg | 1.0 mg |
| テストステロン | 0.50 mg | 0.25 mg |
| 最終コーティング合計 | 6.70 mg | 6.45 mg |

20

30

【0134】

（表5）好ましい二重薬物送達装置

| | シルデナフィル 50 mg | シルデナフィル 25 mg | シルデナフィル 50 mg | シルデナフィル 25 mg |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | テストステロン 0.5 mg | テストステロン 0.5 mg | テストステロン 0.25 mg | テストステロン 0.25 mg |
| Pharmacel pH102 | 109 mg | 126,5 mg | 109 mg | 126,5 mg |
| 無水第二リン酸カルシウム | 109 mg | 126,5 mg | 109 mg | 126,5 mg |
| クエン酸シルデナフィル | 70 mg | 35 mg | 70 mg | 35 mg |
| クロスカルメロース | 12 mg | 12 mg | 12 mg | 12 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.5 mg | 1.5 mg | 1.5 mg | 1.5 mg |
| コアの合計 | 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 5センチポアズ ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg |
| ペパーミント油 | 1.2 mg | 1.2 mg | 1.2 mg | 1.2 mg |
| アスパルテーム | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg |
| テストステロン | 0.50 mg | 0.50 mg | 0.25 mg | 0.25 mg |
| 第二コーティングの合計 | 6.70 mg | 6.70 mg | 6.45 mg | 6.45 mg |
| 総計 | 333.2 mg | 333.2 mg | 333 mg | 333 mg |

【 0 1 3 5 】

(表6) 好ましい二重薬物送達装置

| | シルデナフィル 50 mg | シルデナフィル 25 mg | シルデナフィル 50 mg | シルデナフィル 25 mg |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | テストステロン 0.5 mg | テストステロン 0.5 mg | テストステロン 0.25 mg | テストステロン 0.25 mg |
| Pharmacel pH200 | 101,5 mg | 119 mg | 101,5 mg | 119 mg |
| 無水第二リン酸カルシウム | 101,5 mg | 119 mg | 101,5 mg | 119 mg |
| クエン酸シルデナフィル | 70 mg | 35 mg | 70 mg | 35 mg |
| クロスカルメロース | 12 mg | 12 mg | 12 mg | 12 mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 15 mg | 15 mg | 15 mg | 15 mg |
| コアの合計 | 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 5センチポアズ ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg | 1.34 mg 2.66 mg |
| ペパーミント油 | 1.2 mg | 1.2 mg | 1.2 mg | 1.2 mg |
| アスパルテーム | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg | 1.0 mg |
| テストステロン | 0.50 mg | 0.50 mg | 0.25 mg | 0.25 mg |
| 第二コーティングの合計 | 6.70 mg | 6.70 mg | 6.45 mg | 6.45 mg |
| 総計 | 331,7 mg | 331.7 mg | 331.7 mg | 331.7 mg |

【 0 1 3 6 】

実施例5 好ましい二重薬物送達装置の調製

クエン酸シルデナフィル、無水第二リン酸カルシウム、結晶セルロース、およびクロスカルメロースを、容器の中で合わせて混合した。混合物を、600ミクロンメッシュの中に通過させて、混和容器に入れた。混和物を30分間攪拌した。ステアリン酸マグネシウムを600ミクロンメッシュの中に通過させて、混和物に添加した。混和物を10分間まで回転させることによって潤滑にした。次に、混和物を、9 mm両凸穿孔器を備えた打錠装置に置いて、重量300 mgの錠剤に圧縮した。エチルセルロースおよび結晶セルロースをエタノールに分散させて、コーティングされていない錠剤のコアを穿孔ドラムフィルムコーティーに充填した。エチルセルロースおよび結晶セルロースの分散液をコア上に噴霧して、溶媒を熱

10

20

30

40

50

によって除去した。次のコーティング段階の前に、錠剤をコーティング機器において徐々に冷却した。

【0137】

ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを水に分散させた。テストステロンをエタノールに溶解した。有機相および水相を添加後、攪拌を行ってテストステロンをシクロデキストリンと相互作用させた。アスパルテーム、メントール、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)を添加して、攪拌を継続した。得られた懸濁液を、穿孔ドラムコーティングパンにおいて先に記述したコーティングしたコア錠の上に噴霧した。空気によって加熱することによって溶媒を除去した。

【0138】

この技法に従って、図4に示されるように第一コーティングの組成および第一コートの重量を変更することによって、様々なコート破裂時間を有する錠剤を作製した。これに関して、コアを60%Avicelおよび40%エチルセルロースの25.7、29.0、および31.2 mgの重量、または67%Avicelおよび33%エチルセルロースの34.3、40.9、および45.3 mgの重量のいずれかによってコーティングした。

【0139】

図5は、テストステロンコートのコーティングプロセスのエンドポイントを決定するために、噴霧される第二コーティング溶液の重量が、錠剤に適用されるテストステロンの全量に関する優れた指標であることを示している。図5に記述される3つのバッチのテストステロン含有量の均一性は、バッチMOR202/66、/71、および/75に関してそれぞれ、相対標準偏差4.2、2.8、および3.1%であり、局方要件内であった。

【0140】

実施例6

コンテクスト：テストステロン舌下投与は、社会的行動、認知行動、および性的行動に関する試験においてしばしば用いられる1回投与処置である。遊離対総テストステロン(遊離分画)の比率の増加が、ゲノム効果により、テストステロン舌下投与後の行動学的効果の間接的な原因であるという仮説が立てられている。

【0141】

目的：閉経前女性におけるテストステロン舌下投与の3つの用量の薬物動態の特徴を調べる。同様に、遊離テストステロンレベル、およびテストステロンの遊離分画に影響を及ぼすSHBG飽和閾値を調べる。

【0142】

設計：本発明者らは治験責任医師に盲検の無作為交叉プラセボ対照試験を行った。

【0143】

設定：本試験は、女性の性的機能障害に関する研究に関する科学企業の研究開発部門で行われた。

【0144】

参加者：健康な閉経前女性16人(平均年齢 27.3 ± 5.3 歳)。

【0145】

介入：テストステロン舌下投与溶液：0.25、0.50、および0.75 mg。

【0146】

主な転帰測定：3つの1回投与テストステロン舌下投与溶液の薬物動態、遊離テストステロンレベルおよび総テストステロンレベルに及ぼすSHBGレベルの影響。

【0147】

結果：テストステロン舌下投与後、血清中遊離および総テストステロンレベルは15分でピークに達し、150分以内にベースラインレベルに戻った。遊離および総テストステロンのAUCおよび C_{max} は、3つの用量のあいだで有意に異なり($P < 0.0001$)、用量依存的に增加了。テストステロンの遊離分画の用量依存的增加が、SHBGレベルが高い女性において見いだされたが、SHBGレベルが高い女性では見いだされなかった。

【0148】

10

20

30

40

50

結論：3つの用量の舌下投与テスロステロンは、閉経前女性において急速に吸収され、急速に代謝される。これらのデータは、処置によって誘導された血漿中の遊離テスロステロンの変化に対してSHBGレベルが影響を及ぼすことを証明する。

【0149】

序論

科学研究の結果から、テスロステロンが性的行動 (Auger, 2004; Hull and Dominguez, 2007) を含む社会的行動 (Bos et al., 2010; Eisenegger et al., 2010) に関することが示されている。性的行動は、内因性のテスロステロンレベルによって影響を受けるのみならず、外から投与されたテスロステロンによっても影響を受ける。外からのテスロステロン投与に関して、異なる2つの処置法、すなわち長期間の処置対1回投与に分類することができる。各々の処置法は、それぞれの薬物動態プロファイルを有し、これは行動に対するテスロステロンの影響に影響を及ぼしうる。テスロステロンの長期間の投与は、自然にまたは手術により（両側性の卵巣切除）閉経した女性におけるホルモン補充療法を含む、女性の性的行動に及ぼすテスロステロンの影響に関する多数の試験において送達の選択肢として利用される (Sherwin, 2002; Shifren et al., 2000; Simon et al., 2005)。10

【0150】

しかしながら最近、いくつかの試験が女性の性的行動に及ぼすテスロステロン1回投与の効果を調べている (Tuiten et al., 2000; Tuiten et al., 2002; van der Made et al., 2009)。Tuitenらは、テスロステロン0.50 mgの1回舌下投与が、閉経前女性において、性的不快感がなく、膣の血管充血、性欲の経験および性器感覚を有意に増加させると報告した (Tuiten et al., 2000)。これらの効果は、誘導されたテスロステロンピークの3時間から4時間半後およびテスロステロンがベースラインレベルに戻った約2時間半後に起こった。テスロステロン舌下投与後の行動学的効果のこのような遅れは、社会的行動および認知機能に関するいくつかの他の研究においても同様に認められている (Aleman et al., 2004; Bos et al., 2010; Eisenegger et al., 2010; Hermans et al., 2006; Hermans et al., 2007; Hermans et al., 2008; Postma et al., 2000; Schutter and van Honk, 2004; van Honk et al., 2001; van Honk et al., 2004; van Honk et al., 2005; van Honk and Schutter, 2007)。20

【0151】

テスロステロン舌下投与の薬物動態プロファイルを明らかにしている研究は非常に少ない。Salehianら (Salehian et al., 1995) は、性腺機能低下症の男性において、テスロステロン舌下投与の2つの用量 (2.5および5.0 mg) の薬物動態プロファイルを、長時間作用型のテスロステロンエステルであるエナント酸テスロステロン (TE) (油中、筋肉内注射、200 mg) の薬物動態プロファイルと比較した。テスロステロンの舌下投与と比較すると、TEを投与した男性対象における総および遊離テスロステロンレベルは数日後にピークに達した。舌下投与の条件では、遊離テスロステロンレベルの上昇は、投与後1時間以内に起こったのに対し、TE群ではこれは投与後7日目に起こった。さらに、TE条件の遊離テスロステロンレベルは、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) レベルが投与後7日目に抑制されるまで増加しないことが示された。SHBGレベルの抑制は、舌下投与群よりTE群において有意に高かった (Salehian et al., 1995)。30

【0152】

遊離テスロステロンは生物活性テスロステロン (Mendel, 1989) であることが広く容認されている。このように薬理学的效果 (性機能の測定) は、舌下投与群と比較してTE投与群ではかなり遅れて増加すると予想されるであろう。残念なことに、Salehianらの研究では、投与後の性的動機付けは、20日目の最初の診察の前の週に初めて測定されたが、この時点ではいずれの群においても遊離テスロステロンの上昇は既に過ぎていた。特にTuitenおよびVan der Madeらの研究では、性的興奮の測定値は、循環中のテスロステロンのピーク後3時間半から4時間で増加して (Tuiten et al., 2000; van der Made et al., 2009)、およびテスロステロンレベルがベースラインに戻った2.5時間後に増加し (Tuiten et al., 2000)、テスロステロンの舌下投与が、4時間後に薬理学的效果を生じることを示し40

ている。Van der Madeらは、SHBG飽和閾値仮説、すなわちSHBGの利用可能な結合部位がテストステロンの十分な1回舌下投与量によって占有されると、遊離分画、およびこのように遊離テストステロンレベルは増加して、それによって行動学効果を誘導するという仮説を示唆した (van der Made et al., 2009)。行動学効果におけるこの遅延の原因となる正確なメカニズムは完全には理解されていないが、テストステロンがアンドロゲン代謝物、ゲノムメカニズム (Bos et al., 2011)、またはこれらの要因の組み合わせによってその行動学効果を発揮する可能性がある。

【 0 1 5 3 】

本研究の主な目的は、シクロデキストリンと共に溶液として舌下投与されたテストステロンの3つの異なる1回用量の広範囲の薬物動態プロファイルを確立することであった。主要薬物動態エンドポイントは、総および遊離テストステロンレベルであった。副次エンドポイントには、5⁻ジヒドロテストステロン (DHT)、および3⁻アンドロスタンジオールグルクロニド (3⁻ジオール-G) の薬物動態が含まれた。さらに、血清アルブミン、17⁻エストラジオール (E₂) およびSHBGを測定した。

【 0 1 5 4 】

その上、本発明者らは、循環中の遊離および総テストステロンレベルに及ぼすテストステロンの1回舌下投与の効果に関して、本研究のデータをTuiten et alの薬物動態試験 (Tuiten et al., 2000) のデータと比較した。さらに、本発明者らは、どのレベルの血清中テストステロンがSHBGの利用可能な結合部位を占有して、血清中の遊離テストステロンが増加するのか、すなわちvan der Madeら (van der Made et al., 2009) によって仮定されたSHBG飽和閾値メカニズムを決定しようと試みた。

【 0 1 5 5 】

対象および方法

試験対象

適格女性は21歳から40歳で、閉経前であり、ボディマス指数 (BMI) は18から30 kg/m²であった。除外基準は、ホルモン依存性悪性腫瘍、内分泌疾患、神経学的疾患、精神障害、心血管病態、高血圧症、肝または腎機能異常の既往を含んだ。性ステロイドの代謝を妨害する投薬を受けている女性または試験登録6ヶ月以内にテストステロン治療を受けたことがある女性も同様に除外した。

【 0 1 5 6 】

女性は、紹介、新聞広告、インターネット、および本発明者らの研究室のインターネットデータベースから募集して登録した。適格性を決定するために、参加者を試験登録前2週間スクリーニングした。既往の評価に加えて、対象全員に12-リード心電図、標準生化学検査、および血液検査を含む身体検査を行った。テストステロン、SHBG、TSH、チロキシン、FSH、およびエストロゲンを決定するための血液試料をベースラインで採取した。尿妊娠検査を、妊娠可能な全ての女性に適用した。

【 0 1 5 7 】

健康な若い女性16人が、書面でのインフォームドコンセントを提出して、その参加に関する出費の払い戻しを受けた後に試験に参加した。本試験は、地域の倫理委員会 (Stichting Therapeutische Evaluatie Geneesmiddelen Medisch Ethische Toetsingscommissie, Almere, The Netherlands) によって承認され、ICH-GCP (International Conference on Harmonization - Good Clinical Practice) に従って行われた。

【 0 1 5 8 】

試験の設計

これは、シクロデキストリンを含むテストステロン溶液3用量を舌下投与する一施設治験責任医師盲検無作為交叉プラセボ対照試験である。この溶液は、シクロデキストリン炭水化物環によって可溶性複合体を形成する真正の非修飾テストステロンからなる。溶解度の増加により、口腔粘膜を通してのテストステロンの吸収は容易となり、それによって肝臓での初回通過代謝を回避する (Brewster et al., 1988; Salehian et al., 1995; Stuenkel et al., 1991; Zhang et al., 2002)。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 9 】

対象16人全員に、無作為な順序で各々の治験薬用量を1回投与した。処置間の洗浄期間は少なくとも48時間であった。静脈内カテーテルにより、対象から連続して血液試料を採取した。薬物動態パラメータを、ベースラインおよび投与後2、4、6、8、10、20、30、60、90、120、180、230分にモニターした。

【 0 1 6 0 】

総テストステロン、遊離テストステロン、およびDHTの測定を、各試料採取時間に行つた； E_2 は、-5、60、および230分で測定し； 3α -ジオール-Gは、-5、60、120、および230分で測定し；SHBGおよびアルブミンは、投与前、および230分で測定した。プラセボ条件の血液試料は-5、10、60、および230分のみで測定した。

10

【 0 1 6 1 】

バイタルサインを定期的な間隔で測定して、投与前および実験終了日に心電図検査を行った。各実験日では、対象に絶食状態で診察を受けるように要請し、対象は、薬物動態パラメータの影響を最小限にするために、実験期間中厳密な食事（低脂肪、カフェインなし）を与えられた。薬物、アルコール、および妊娠のスクリーニングは、実験期間の前に行つた。

【 0 1 6 2 】**投薬および投与**

テストステロンおよびプラセボを、異なる4回の実験相において、1 mg/ml溶液からマイクロピペット (Gilson Pipetman P1000) を用いて0.25、0.50、0.75 mg用量およびプラセボのいずれかを溶液として舌下投与した。テストステロン0.25 mg、0.50 mg、および0.75 mgは、1 mg/ml溶液の異なる容量として投与した。プラセボ溶液の場合、0.50 mlを投与した。

20

【 0 1 6 3 】

異なる用量を盲検でない担当者が調製して、盲検の担当者が投与した。盲検の担当者は、対象の口の舌下に溶液を投与して、吸収を最適にするために舌をわずかに動かしながら溶液を舌下で1分間維持するように対象に要請した。1分後、盲検の担当者は溶液を飲み込むよう対象に要請した。

【 0 1 6 4 】**ホルモンアッセイ**

30

総テストステロン、遊離テストステロン（限外濾過後）、およびDHTを決定するために用いられるアッセイは、質量分析検出を備えた高速液体クロマトグラフィー (LC/MSMS) (API 4000, AB Sciex) であった。方法は、テストステロンおよびDHTに関して0.02 ng/ml および遊離テストステロンに関して0.001 ng/mLの定量下限 (LLOQ) によりバリデートされた。LC/MSMSアッセイは、遊離テストステロンの分析に関して信頼できる方法であり、より低い範囲でのテストステロン値の測定における直接イムノアッセイの公知の限界を克服する (Labrie et al., 2006; Miller et al., 2004)。

【 0 1 6 5 】

E_2 は、化学発光イムノアッセイ (Siemens) によって分析し、LLOQは0.25 pmol/Lであった。 3α -ジオール-Gは、ELISA (Bio Vendor) によって測定し、LLOQは0.25 ng/mLであった。SHBGは、電気化学発光アッセイ (ECLIA, Roche) によって測定した。アルブミンは、Rocheのプロモクレゾールグリーン (BCG) アッセイ (Roche) によって測定した。

40

【 0 1 6 6 】**統計分析**

薬物動態パラメータを、WinNonlinソフトウェア (バージョン5.1) を用いて分析した。 $t = 0$ から $t = 230$ 分の曲線下面積 (AUC_{0-230})、最高濃度 (C_{max})、および最高濃度に達するまでの時間 (t_{max}) を含む薬物動態パラメータを、実際のおよびベースライン補正した個々の濃度時間曲線に基づいて計算した。 AUC は、線形台形則を用いて推定した。個々の薬物動態パラメータ AUC_{0-230} および C_{max} および対応する用量標準化パラメータを対数変換して、無作為因子として対象を含み、固定効果因子として薬物を含む、混合最尤分析 (SA

50

SにおけるPROC MIXED、バージョン9.1)を用いて分析した。異なる用量を比較するために最小二乗手段によって対比を行った。 T_{max} は、Wilcoxonの順位和検定を用いて分析した。これは、試料採取時間の差に基づく分析結果の偏りを防止するために実際の t_{max} に対応する計画された時間に基づいた。

【0167】

総および遊離テストステロン、DHT、 E_2 、3 β -ジオール-G、SHBG、およびアルブミンのベースラインレベルを、プラセボ、0.25、0.50、および0.75 mgの投与前レベルの平均値をとることによって計算した。

【0168】

遊離分画(各時点での総テストステロンレベルによって除した遊離テストステロンレベル)を、薬物および時間を対象内因子として、3薬物(0.25 mg対0.50 mg対0.75 mg)×6つの時間($t=4, 6, 8, 10, 20, 30$ 分)の反復測定ANOVAによって分析した。 10

【0169】

正規分布仮定を満たすために、ベースラインSHBG値を対数変換して、SHBGレベル、総テストステロン、遊離テストステロンおよびテストステロンの遊離分画の百分率の関係をさらに調べるために、ペアソン相関係数を計算した。

【0170】

次に、本発明者らは、そのベースラインSHBGレベル(プラセボ、0.25、0.50、0.75 mgの投与前レベルの平均値)に基づいて対象を2つの亜群に分けた。この細分は、ベースラインSHBGレベルの中央値での分割に基づいた。低いSHBGレベル(<63 nmol/L)を有する1群(N=8)と、比較的高いSHBGレベル(>63 nmol/L)を有する他の群(N=8)。独立した試料のt-検定を用いて、各々の投与後測定に関してSHBGを群分け変数(低い対高いSHBG)として遊離テストステロンレベルを評価した。 20

【0171】

従属変数の遊離分画を、薬物および時間を対象内因子として、および群を対象間因子として、3薬物(0.25 mg対0.50 mg対0.75 mg)×6時間($t=4, 6, 8, 10, 20, 30$ 分)×2群(低SHBG対高SHBG)の反復測定ANOVAにおいて分析した。各群における対象内因子の効果を個別に分析するために、対応のある試料のt-検定を、3つの用量に関する各々の投与後測定に関して、各SHBG群に関して用いた。全てのANOVAに関して、真球度は違反しなかった。全ての分析に関して、0.05未満の(両側の)p-値は、統計学的に有意であると見なされた。SPSS 16.0を全ての統計分析に用いた。 30

【0172】

結果

試験参加者16人のベースライン特徴およびホルモンレベルを表8に概要する。対象1人を、テストステロン溶液の投与技法が不正確であったため、0.50 mgの分析から除外した。

【0173】

主要薬物動態エンドポイント

総および遊離テストステロンの薬物動態パラメータを表9および10に要約する。

【0174】

総テストステロン

3つの用量(0.25、0.50、0.75 mg)はそれぞれ、15.6、15.1、および14.3分の平均値で3.79、5.31、および6.73 ng/mLの最高レベルの総テストステロンを生じた(図6)。 40

【0175】

総テストステロンのCmaxは、3つの用量において有意に差があった(P<0.0001)。本発明者らは、3つの用量において総テストステロンの T_{max} に統計学的有意差を見いださなかった。総テストステロンのAUCもまた、3つの用量において統計学的に有意に差があり(P<0.0001)、用量依存的な増加を示した。総テストステロンの計算半減期は、0.50 mgと0.75 mg用量のあいだで有意差を示した(P=0.125)。

【0176】

遊離テストステロン

3つの投与の際の遊離テストステロンのピークレベルは、15.6、14.4および12.8分の平均値でそれぞれ0.021、0.032、および0.043 ng/mLであった（図7）。遊離テストステロンのC_{max}に関して3つの用量のあいだで統計学的有意差を認めた（P < 0.0001）。遊離テストステロンのT_{max}は3つの用量のあいだで統計学的有意差を認めなかった。遊離テストステロンのAUCは、3つの用量のあいだで統計学的に有意に差があり、用量依存的に増加した。0.25 mg対0.50 mgおよび0.25 mg対0.75 mgの遊離テストステロンAUCの差は、P値 < 0.0001を有するが、0.50と0.75 mgの差はP < 0.01で有意であった。遊離テストステロンの計算半減期に関して、3つの用量のあいだで統計学的有意差を認めなかった。全ての用量に関して、総および遊離テストステロンは150分までにベースラインレベルに戻った。

【0177】

10

生物学的利用率

全身循環において吸収されるテストステロンの舌下用量の絶対百分率を決定するために、静脈内投与後のAUC計算のために同様に用いられる式から、吸収されたテストステロンの分画を計算する必要がある。本発明者らは、静脈内標準を有しなかったことから、0.25 mg用量を参照値とした。このように、0.25 mgの生物学的利用率を100%に設定すると、0.50および0.75 mgの生物学的利用率はそれぞれ、69%（または0.34 mg）および58%（または0.43 mg）として計算された。テストステロンの舌下投与の生物学的利用率は、用量が増加すると減少する。

【0178】

20

遊離分画

本発明者らの分析は、t = 4からt = 30分の測定のあいだにテストステロンの遊離分画（すなわち、遊離対総テストステロンの比率）に及ぼす薬物用量の統計学的に有意な効果を示した（P = 0.002）。本発明者らはまた、0.25 mgと0.50 mg（P = 0.003）および0.25 mgと0.75 mg用量（P = 0.010）のあいだでt = 4からt = 30分のあいだのC_{max}に関して統計学的に有意差を見いだしたが、0.50と0.75 mg用量のあいだでは有意差を認めなかった（P = 0.381）（図8）。

【0179】

30

先に述べたように、本発明者らは、循環中のSHBGと、テストステロンの異なる舌下用量によって誘導されたテストステロンの遊離レベルの増加および遊離分画の増加とのあいだに関係が見いだされると予想した。その上、本発明者らの実験操作は、試験日によっておよび同じ試験日にSHBGとアルブミンレベルに統計学的に有意な変化を生じなかつた（データは示していない）。

【0180】

本発明らの試験集団において、本発明者らは、循環中のSHBGレベルに、大きい対象間変動を見いだした。ベースラインSHBGレベル（対数変換）は、総テストステロンレベルと相關した（t = 20分）：0.25 mg、0.50 mg、および0.75 mg用量に関してそれぞれ、r = .732、p < .0002；r = .930、p < .001、およびr = .894、p < .001。ベースラインSHBGレベル（対数変換）は、遊離テストステロンレベルと反比例した（t = 20分）；0.25 mg、0.50 mg、および0.75 mg用量に関してそれぞれ、r = -.702、p < .003；r = -.849、p < .001、およびr = -.798、p < .001。遊離分画レベルおよびSHBGレベルに関して、本発明者らは、より強い相関を観察した：t = 20で、0.25 mg、0.50 mg、および0.75 mg用量に関してそれぞれ、r = -.947、p < .001；r = -.938、p < .001、およびr = -.994、p < .001。

40

【0181】

この大きい対象間変動のために、本発明者らは、ベースラインSHBGレベルの中央値での分割に基づいて、対象を2群に細分した。低SHBG群は、平均SHBGベースラインレベル44 nmol/L（±11）を有したが、高SHBG群は、183 nmol/L（±141）の平均レベルを有した。

【0182】

50

総テストステロン

低SHBG対象において、3つの用量は投与後20分でそれぞれ、3.18、3.93、および4.73 ng/mLという総テストステロンの最高レベルを生じた。高SHBG対象において、テストステロ

ンの3つの舌下用量の投与後の総テストステロンの最高レベルは、5.00、7.08、および9.04 ng/mLであった。群のあいだで、総テストステロンレベルは、0.25および0.50 mg用量において $t = 10$ から $t = 30$ 分まで、および0.75 mg用量では投与後6分から30分まで統計学的に差があった。

【0183】

遊離テストステロン

低SHBG対象において、3つの用量は、投与後20分で0.026、0.039、および0.048 ng/mLという遊離テストステロンの最高レベルを生じた。高SHBG対象では、3つの用量のテストステロン舌下投与後の遊離テストステロンの最高レベルは、0.018、0.026、および0.034 ng/mLであった。群のあいだで、全ての差は、0.25 mg用量の投与後4分および20分における遊離テストステロンレベル、ならびに0.75 mg用量の投与後4分および10分における遊離テストステロンレベルを除き、統計学的に差があった。

【0184】

本発明者らの分析により、低SHBG群は高SHBG群と比較して全体的に有意により高いレベルの遊離分画を有することが示された ($P = 0.007$)。分析により、0.25 mgと0.75 mg ($P = 0.012$) および0.25 mgと0.50 mg ($P = 0.031$) のあいだの差に関して統計学的に有意な群×薬物効果が明らかとなった(図9を参照されたい)。図9に示されるように、異なる舌下用量のテストステロンにおける統計学的に有意な差は、低SHBG群において見いだされた。

【0185】

副次薬物動態エンドポイント

27.5、28.0および27.5分の平均値でそれぞれ、0.285、0.404、および0.465 ng/mLというDHTピークレベルが得られた(表10)。

【0186】

3つの用量のあいだでの最大の差は有意ではなかった。0.25 mg対0.50 mgおよび0.25 mg対0.75 mgの C_{max} の差は、有意であり ($P < 0.0001$)、0.50 mgと0.75 mgの C_{max} の差は統計学的に有意であった ($P = 0.0310$)。平均残存時間は、3つの舌下投与において差がなかった。AUCは、3つの用量において統計学的に有意な差があり、用量依存的に増加した。0.25 mg対0.50 mgおよび0.25 mg対0.75 mgのAUCの差は、統計学的に有意であったが ($P < 0.0001$)、0.50と0.75 mgの差は $P = 0.0208$ で有意であった。DHTの計算半減期に関して3つの用量のあいだに統計学的有意差はなかった。全ての用量に関して、DHTベースラインレベルへの戻りは180分以内に起こった(図10)。

【0187】

テストステロンの舌下投与用量を増加させても、 $t = 0$ 、 $t = 60$ 、 $t = 120$ 、および $t = 230$ 分で測定した3-ジオール-G濃度に影響を及ぼさないように思われる。 C_{max} およびAUCの差は、3つの用量のあいだで統計学的に有意ではなかった。 E_2 レベルは3つの用量のテストステロン舌下投与のあいだで変化せず、 $t = 60$ および $t = 230$ 分でベースラインと比較して有意に増加しなかった(データは示していない)。

【0188】

3つの用量のテストステロン舌下投与は良好に認容された。

【0189】

考察

本発明者らの結果は、3つの用量のテストステロンの各々の舌下投与の後に総および遊離テストステロンレベルの急速で急激な増加が起こり、15分でピークレベルに達したことを証明している。血清中の総テストステロンおよび遊離テストステロンのレベルは2.5時間までにベースラインレベルへと急速に低下して、これは本発明者らのこれまでの試験と一致し(Davison et al., 2005; Tuiten et al., 2000)、テストステロンの吸入後に報告された薬物動態プロファイルと一致する(Davison et al., 2005)。

【0190】

テストステロン0.50 mgの舌下投与後の総テストステロンの C_{max} は、Tuitenら(Tuiten

10

20

30

40

50

et al., 2000) が報告したC_{max}との一貫性を示した。同様に、本研究における総テストステロンのC_{max}に達するまでの時間も、Tuitenらのデータならびにテストステロン2.5 mgおよび5.0 mgを舌下投与したSalehianらの研究 (Salehian et al., 1995) と均一性を示した。

【0191】

DHTレベルは、有意な用量依存的増加を示し、ピークレベルは30分以内に達し、レベルは、3時間以内にベースラインレベルに戻った。DHTは3 -ジオールGに代謝されることから、テストステロンの舌下投与後に3 -ジオールGレベルの上昇が予想された。しかし、3 -ジオールGの濃度に及ぼすテストステロンの舌下投与の用量依存的効果は見いだされなかった。van der Madeら (van der Made et al., 2009) のSHBG飽和閾値仮説によれば、10 体へのテストステロン流入の増加は、SHBGの結合部位を占有するであろう。ほとんどの結合部位が占有されれば、遊離(非SHBG結合)テストステロンおよびその後遊離分画は増加して、それによっておそらくゲノムメカニズム (Bos et al., 2011) を介して、およそ4時間後に行動学効果を誘導するであろう。

【0192】

本研究の結果は、遊離テストステロンおよび総テストステロンレベルが用量依存的に有意に増加することを示し、これはテストステロンの遊離分画の増加によって反映される。しかし、0.50と0.75 mg条件のテストステロンの遊離分画での差は統計学的有意性に達しなかった。遊離および総テストステロンのT_{max}付近では、0.50 mg条件と比較して0.75 mg条件では女性6人がより低い遊離分画レベルを有することは興味深い。これが薬物吸収の変動の結果であるか否か、または結果に影響を及ぼしうるSHBGレベルの大きい対象間変動によるのかは明確ではない。さらに、同様に対象の数は、これらの2つの用量のあいだでの遊離分画レベルの有意な増加を検出するにはおそらく少なすぎた可能性がある。20

【0193】

テストステロンは、SHBGに対して高い親和性を有し、SHBGからゆっくりと解離する。遊離テストステロンは急速に代謝されて(T_{1/2} 10分)、SHBG結合および解離能の重要性を証明し、SHBGが遊離分画の平衡の主要な決定因子であることを示している。図4は、低および高SHBGレベルを有する対象の遊離分画レベルを示す。低SHBG群において、本発明者らは、テストステロンの舌下用量を増加させることによって誘導されたテストステロンレベルの遊離分画の増加を観察したが、このパターンは高いSHBGを有する女性では見いだされなかった。これらの結果は、van der Madeら (van der Made et al., 2009) の仮説と一致し、すなわち吸収されたテストステロンは、限定期能を有するSHBGに結合して、この結合能が飽和された場合に限って、遊離テストステロンおよび遊離分画が増加する。30

【0194】

van der Madeによれば、遊離分画の増加は、3.5から4時間後に観察された行動学効果の原因である可能性がある。しかし、本研究において、本発明者らは、遊離テストステロンレベル(LC/MSMSによって)を直接測定して、本発明者らは、これらが両方のSHBG群において用量依存的に増加することを見いだしたのに対し、遊離分画は用量依存的な増加を示さなかった。それゆえ、本発明者らは、van der Madeら (van der Made et al., 2009) によって仮定されたSHBG飽和閾値仮説に対する修正を提唱する; SHBGレベルは、テストステロンの遊離分画の百分率(および遊離テストステロンの最高濃度)に影響を及ぼすが、遊離テストステロンレベルの増加は、用いられたテストステロンの舌下投与後の循環中のSHBGレベルに比較的依存しないように思われる事が確認される。遊離テストステロンレベルまたは遊離分画レベルが、van der Madeらによって記述された観察された行動学効果の原因であるか否かを調べるためにには、さらなる研究が必要である。40

【0195】

生物学的利用率のデータは、テストステロン舌下投与の吸収が、用量が増加するにつれて減少し、0.25 mg条件を参照値(100%)として用いる場合には、0.50および0.75用量ではそれぞれ69%および58%であることを示している。これらのデータは、吸収されるテストステロンの全量に限界があることを示唆している。より高用量条件でのテストステロ

10

20

30

40

50

ン舌下投与溶液の容量は、より低用量と比較して大きかった。これらの容量の増加は、口中での限られた表面積での吸収おそらく影響を及ぼしうる。

【0196】

本研究において、本発明者らは、テストステロンの周期的および昼夜の変動を考慮に入れなかった。テストステロンレベルが、月経周期の排卵および黄体中期において最高であり、卵胞期早期および黄体後期において最低であることは周知である (Judd and Yen, 1973; Rothman et al., 2011; Salonia et al., 2008)。本研究において、血液試料は、月経周期とは無関係に採取した。しかし、本研究における女性のほぼ60%が、排卵を抑制することが知られている (Bancroft et al., 1991; Mulders and Dieben, 2001) 何らかの剤形のホルモン避妊薬（経口避妊薬ピル、膣用避妊リング）を使用していた。その上、本発明者らは、本試験において用いた用量が、テストステロンの天然に存在する比較的軽微な周期および昼夜変動をかなり圧倒したと仮定した。さらに、Braunsteinらの最近の研究において、女性161人のSHBGレベルは、月経周期において比較的安定なままであることが示された。彼らは、全体的な変動と比較して周期中央期間でテストステロンレベルが比較的小さく増加することを見いだし、月経周期における日によらず、記述の参照範囲を適用することができることと示唆している (Braunstein et al., 2011)。それゆえ、総および遊離テストステロンレベルの用量依存的増加がテストステロンの周期的および昼夜変動によって偏向される可能性は低い。

10

【0197】

テストステロンの舌下投与経路の次に、他の投与経路も調べた。しかし、望ましく即時に取り込まれて、テストステロンのベースラインレベルへと急速に戻るために筋肉内経路および経皮経路はいずれも、これらの経路による薬物の投与後では徐々に全身に取り込まれ、持続的なより高い血漿レベルを生じることから、これらの経路は適していない。経口投与は、非常に大きい初回通過効果により、非修飾テストステロンが全身循環に入らないことから、全く不可能である。テストステロンが非常に急速に取り込まれてベースラインへと急速に戻る舌下投与に最も近い代替経路に関して、肺および鼻経路はおそらく用いられるものの、その場合は、適したおよび簡便な投与剤形を開発する必要がある。

20

【0198】

結論すると、3つの用量のテストステロンは、舌下経路によって急速に吸収されて、DHTおよびE₂の持続的な上昇を起こすことなく急速に代謝される。これらのデータは、遊離分画レベルの増加に影響を及ぼすSHBG閾値が存在することを示唆している。

30

【0199】

参考文献

1. Aleman, A., Bronk, E., Kessels, R.P., Koppeschaar, H.P., van Honk, J., 2004. A single administration of testosterone improves visuospatial ability in young women. *Psychoneuroendocrinology*. 29, 612-7.
2. Auger, A.P., 2004. Steroid receptor control of reproductive behavior. *Hormones and behavior*. 45, 168-72.
3. Bancroft, J., Sherwin, B.B., Alexander, G.M., Davidson, D.W., Walker, A., 1991. Oral contraceptives, androgens, and the sexuality of young women: II. The role of androgens. *Archives of sexual behavior*. 20, 121-35. 10
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., 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.* 20
6. Braunstein, G.D., Reitz, R.E., Buch, A., Schnell, D., Caulfield, M.P., 2011. Testosterone Reference Ranges in Normally Cycling Healthy Premenopausal Women. *J. Sex. Med.*
7. Brewster, M.E., Estes, K.S., Loftsson, T., Perchalski, R., Derendorf, H., Mullersman, G., Bodor, N., 1988. Improved delivery through biological membranes. XXXL: Solubilization and stabilization of an estradiol chemical delivery system by modified beta-cyclodextrins. *Journal of pharmaceutical sciences*. 77, 981-5. 30
8. Davison, S., Thipphawong, 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 of testosterone on human bargaining behaviour.

Nature. 463, 356-9.

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

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

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

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

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

30
15. Labrie, F., Belanger, A., Belanger, P., Berube, R., Martel, C., Cusan, L., Gomez, J., Candas, B., Castiel, I., Chaussade, V., Deloche, C., Leclaire, J., 2006. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 99, 182-8.

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

10

20

30

40

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. 10
19. Postma, A., Meyer, G., Tuiten, A., van Honk, J., Kessels, R.P., Thijssen, J., 2000. Effects of testosterone administration on selective aspects of object-location memory in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology.* 25, 563-75.
20. Rothman, M.S., Carlson, N.E., Xu, M., Wang, C., Swerdloff, R., Lee, P., Goh, V.H., Ridgway, E.C., Wierman, M.E., 2011. Reexamination of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol and estrone levels across the menstrual cycle and in postmenopausal women measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids.* 76, 177-82.
21. Salehian, B., Wang, C., Alexander, G., Davidson, T., McDonald, V., Berman, N., Dudley, R.E., Ziel, F., Swerdloff, R.S., 1995. Pharmacokinetics, bioefficacy, and safety of sublingual testosterone cyclodextrin in hypogonadal men: comparison to testosterone enanthate--a clinical research center study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 80, 3567-75. 30
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. 40

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. 10
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. 20
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. 30
28. Tuiten, A., Van Honk, J., Koppeschaar, H., Bernaards, C., Thijssen, J., Verbaten, R., 2000. Time course of effects of testosterone administration on sexual arousal in women. *Arch Gen Psychiatry.* 57, 149-53; discussion 155-6.
29. Tuiten, A., van Honk, J., Verbaten, R., Laan, E., Everaerd, W., Stam, H., 2002. Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal? *Archives of general psychiatry.* 59, 465-6. 40

30. van der Made, F., Bloemers, J., Yassem, W.E., Kleiverda, G., Everaerd, W.,
van Ham, D., Olivier, B., Koppeschaar, H., Tuiten, A., 2009. The influence of
testosterone combined with a PDE5-inhibitor on cognitive, affective, and
physiological sexual functioning in women suffering from sexual dysfunction.
The journal of sexual medicine. 6, 777-90.
31. van Honk, J., Schutter, D.J., 2007. Testosterone reduces conscious detection
of signals serving social correction: implications for antisocial behavior. 10
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.* 20
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. 30
35. Zhang, H., Zhang, J., Streisand, J.B., 2002. Oral mucosal drug delivery:
clinical pharmacokinetics and therapeutic applications. *Clinical
pharmacokinetics.* 41, 661-80.

【 0 2 0 0 】

(表7)

| | 機能 | mgでの重量 |
|------------------------------------|------------|---------------|
| <u>コーティングされた内部シルデナフィルコア</u> | | |
| クエン酸シルデナフィル | 活性物質 | DMF 70.24 |
| 無水第二リン酸カルシウム | 增量剤 | USP 102.88 |
| 結晶セルロース(Avicel PH200) | 增量剤 | USP/NF 102.88 |
| クロスカルメロースナトリウム | 崩壊剤 | USP/NF 12.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 潤滑剤 | USP/NF 12.00 |
| エチルセルロース20 センチポアズ ^b | パリアコーティング | USP/NF 14.00 |
| 結晶セルロース(Avicel PH105) ^b | コーティング孔形成剤 | USP/NF 28.00 |
| | 小計: | 342.00 |
| <u>外部テストステロンコーティング</u> | | |
| テストステロン | 活性物質 | USP 0.5 |
| ヒプロメロース 5 センチポアズ | コーティングポリマー | USP 1.34 |
| ヒドロキシプロピルβ-シクロデキストリン | 溶解剤 | USP/NF 2.66 |
| アスパルテーム | 甘味料 | USP/NF 1.00 |
| メントール | 香味料 | USP 0.60 |
| | 小計: | 6.1 |
| | 合計: | 348.1 |

【0201】

(表8)

| 特徴 | 値(n=16) | |
|-------------------------|----------------------|----|
| 年齢_歳 | 27.3±5.3 | 20 |
| 人種_人数(%) | | |
| -白人 | 11 (69) | |
| -黒人 | 2 (13) | |
| -アジア人 | 1 (6) | |
| -その他 | 2 (13) ^a | |
| BMI_kg/m ² | 23.5±3.4 | |
| 避妊薬_人数(%) | | 30 |
| -ホルモン剤 | 11 (69) | |
| -経口避妊薬 | 8 (50) | |
| -IUD (レボノルゲスト렐) | 2 (13) | |
| -腔リング (プロゲスチンおよびエストロゲン) | 1 (6) | |
| -非ホルモン剤 | 1 (6) | |
| -なし | 4 (25.0) | |
| 総テストステロン_ng/mL | 0.2±0.1 | 40 |
| 遊離テストステロン_pg/mL | 1.9±0.7 ^b | |
| DHT_ng/mL | 0.1±0.03 | |
| 3a-ジオール-G_ng/mL | 2.0±1.9 | |
| E ₂ _pmol/L | 207±147 ^c | |
| SHBG_nmol/L | 114±120 | |
| アルブミン_g/L | 44.7±1.5 | |

±の値は、平均値 ± SDである。総テストステロンをナノモル/リットルに変換するために

50

、3.467を乗じる。遊離テストステロンをピコモル/リットルに変換するために、3467を乗じる。総DHTをナノモル/リットルに変換するために、3.44を乗じる。3 -ジオールGをナノモル/リットルに変換するために2.13を乗じる。ベースラインレベルは全て、プラセボ、0.25、0.50、0.75 mgの投与前レベルの平均値である。

^a 百分率は数値の切り捨てにより、合計しても100%にはならない。

^b 対象11人に限って測定；対象5人はLLOQ未満の値を有した。

^c 対象15人に限って測定；対象1人はLLOQ未満の値を有した。

【 0 2 0 2 】

(表9)

| | 用量 (mg) | t _{1/2} * (分) | T _{max} * (分) | ベースライン 補正後 | C _{max} ** (ng/mL) | MRT * (分) | 10 |
|---------------------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|---------------|--------------------------------|--------------|----|
| AUC 0-230 ** (ng*分 /mL) | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| テストステロン (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 | |
| 遊離 テストステロン (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 | 20 |
| | 0.75 | 51.1±26.4 | 12.8±6.3 | 1.87 (47.8) | 0.043(45.7) | 51.4±14.5 | |

^a 総テストステロンの正常範囲 = 0.14 ~ 0.66 ng/mL (Davison et al., 2005)。

^b 遊離テストステロンの正常範囲 = 0.00072 ~ 0.0036 ng/mL (Davison et al., 2005)。

総テストステロンをナノモル/リットルに変換するために、3.467を乗じる；遊離テストステロンをピコモル/リットルに変換するために、3467を乗じる。

MRT = 平均残存時間。

* 平均 ± SD

** 幾何平均 (%CV)

【 0 2 0 3 】

(表10)

| | 用量 (mg) | t _{1/2} * (分) | T _{max} * (分) | AUC 0-230 ** (ng*分 /mL) | C _{max} ** (ng/mL) | MRT * (分) |
|----------------------------|------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------|
| | | | | | | |
| ジヒドロ テストステロン (ng/mL) | 0.25 | 45.1±10.5 | 27.5±4.5 | 20.6 (44.9) | 0.285 (42.5) | 75.7 ± 14.4 |
| | 0.50 | 44.5±16.8 | 28.0±4.1 | 28.8 (37.9) | 0.404 (37.6) | 73.4 ± 14.8 |
| | 0.75 | 50.5±30.4 | 27.5±4.5 | 34.4 (41.3) | 0.465 (43.5) | 81.5 ± 36.3 |

DHT参照範囲 0.29 ng/mL (Davison et al., 2005)

総DHTをナノモル/リットルに変換するために、3.44を乗じる。

* 平均 ± SD

** 幾何平均 (%CV)

【 0 2 0 4 】

実施例7 ブスピロンコア処方の作製

ブスピロンコアの処方は、シルデナフィル50 mgコアに基づいた。同じ賦形剤を塩酸ブスピロンコアの作製および類似の「直接圧縮」製造プロセスのために用いた。処方は、水不溶性の增量剤（無水第二リン酸カルシウム）を水不溶性の結合剤（結晶セルロース）および少量の超洗浄剤（クロスカルメロースナトリウム）と混合する。この処方は、コアの

30

40

50

一貫した応力緩和およびバリアコートの破裂（バリアコートの中に水が侵入した後）および塩酸ブスピロンの急速な放出（コートの破裂後）を与えるように設計される。

【0205】

「直接圧縮」製造プロセスを用いて、良好な流動特性および硬い錠剤の形成能を提供するように、直接圧縮グレードの無水第二リン酸カルシウム（A錠、Innophosによって製造）および結晶セルロース（Avicel PH-200、FMC Biopolymerによって製造）を選択した。

【0206】

塩酸ブスピロン10 mgコアの処方

| 項目 | 材料 | 量 (mg/錠) | 量 (%) | 機能 | |
|----|---------------------------|-------------|----------|---------|----|
| 1. | 塩酸ブスピロン | 10.0 | 3.08 | 活性物質 | 10 |
| 2. | 結晶セルロース（Avicel PH-200） | 97.5 | 30.00 | 增量剤／結合剤 | |
| 3. | 無水第二リン酸カルシウム（A-TAB） | 200.1 | 61.57 | 增量剤 | |
| 4. | クロスカルメロースナトリウム（Ac-Di-Sol） | 13.0 | 4.00 | 崩壊剤 | |
| 5. | ステアリン酸マグネシウム（植物起源） | 4.4 | 1.35 | 潤滑剤 | |
| 合計 | | 325.0 | 100.0 | | |

【0207】

この処方および混和プロセスを用いて作製されるコアは、良好な物理特性、良好な内容物均一性を有し、急速に崩壊して（1分未満）、15分以内に塩酸ブスピロンの完全な溶解を与える（USP装置3、pH 4.5の酢酸ナトリウム緩衝液250 mlおよび20回液浸/分）。試験結果を以下の表11～14に要約する。

【0208】

（表11）塩酸ブスピロン10 mgコアの物理特性

| コアの特性 | 試験結果 |
|-------------------|--------|
| もろさ(100回転) | 0.14 % |
| もろさ(375回転) | 0.33 % |
| 崩壊時間範囲（コア6個） | 18–25秒 |
| (バッチ番号2112/46の結果) | |

【0209】

（表12）10 mg非コーティングコアからの塩酸ブスピロンの溶解

| 時間 (分) | %溶解（錠剤6個） | |
|-----------|-----------|--------|
| | 平均値 | 範囲 |
| 15 | 98 | 97–99 |
| 30 | 100 | 99–101 |
| 45 | 100 | 99–101 |
| 60 | 101 | 99–102 |

試験法 = USP装置3、pH 4.5の酢酸ナトリウム緩衝液250 ml、1分間に20回の液浸を用いる。バッチ番号2112/46の結果。

【0210】

ブスピロンコアのバリアコーティングの作製

バリアコーティング製剤およびプロセスは穿孔パンコーテーにおいて作製されている。コーティングは、インピトロ溶解試験の開始後120から180分でAPIを放出するように設計

20

30

40

50

される。水不溶性コーティング(エチルセルロース20 cps[Ethocel 20])を結晶セルロース([Avicel PH-105])と混合して、水の侵入の制御により内部コアの応力緩和を徐々に引き起こさせて、最終的に不溶性コーティングをpH非依存的に破裂させる。

【0211】

シルデナフィルコアと同じコーティング懸濁液およびコーティングプロセスを塩酸ブスピロンコアに関して用いた。

【0212】

(表13) バリアコーティング懸濁液の処方

| 材料 | 量 | 機能 | |
|-------------------------------|---------|----------------|----|
| エチルセルロース20 センチポアズ(Ethocel 20) | 30.0 g | 水不溶性コーティングポリマー | 10 |
| 結晶セルロース(Avicel PH-105) | 60.0 g | 膜調節物質 | |
| エタノール96% | 1000 ml | 溶媒 | |

【0213】

塩酸ブスピロン10 mgコアをパンに実験的に充填してコーティングし、120から180分のあいだの遅延放出を与えるために必要なバリアコーティングの量を決定し、およびバリアコートを適用後熱処理(硬化)段階の効果を決定した。

【0214】

選択した試料を研究室の乾燥器において60°で15時間乾燥させて、熱処理の効果を決定するために再試験した。結果を表14に要約する。

【0215】

(表14) 研究室乾燥器での熱処理の前後での塩酸ブスピロン10 mgバリアコート錠試料の破裂時間

| | | | | |
|---------------|------|------|------|------|
| 噴霧時間(分) | 120 | 135 | 150 | 165 |
| 噴霧した懸濁液の重量(g) | 1191 | 1339 | 1487 | 1638 |
| 平均コート重量(mg/錠) | 34.9 | 39.4 | 43.3 | 48.4 |

a) 热処理前に試験した試料の破裂時間(n=6):

| | | | | |
|---------|---------|----------|-----------|-----------|
| 平均値(分) | 75.0 | 102.3 | 123.7 | 155.2 |
| 範囲(分) | 66 - 81 | 84 - 127 | 107 - 133 | 142 - 197 |
| 標準偏差(分) | 4.9 | 16.2 | 9.9 | 20.8 |

b) 热処理後に試験した試料の破裂時間(n=6):

| | | | | |
|---------|---------|----------|-----------|---------|
| 平均値(分) | 試験していない | 128.0 | 142.2 | 試験していない |
| 範囲(分) | | 92 - 188 | 118 - 162 | |
| 標準偏差(分) | | 32.3 | 15.6 | |

バッチ番号: 2112/56

熱処理=研究室の乾燥器において60°Cで15時間

【0216】

結果は、熱処理後120から180分の破裂時間を達成するためには、およそ44 mgのコート重量が必要であること、および熱処理段階が平均破裂時間を約20分増加させることを示している。

【0217】

コーティングパンにおける熱処理を調べるために、塩酸ブスピロン10 mgコアをさらにパンに充填し、バリアコーティングした。

【0218】

(表15) コーティングパンの熱処理の前後での塩酸ブスピロン10 mgバリアコーティング錠の破裂時間

| | | | | |
|----------------------|----------|-----------|-----------|----------------|
| 噴霧時間 (分) | 140 | 154 | 154 | 154 |
| 噴霧した懸濁液の重量 (g) | 1400 | 1525 | 1525 | 1525 |
| 平均コート重量 (mg/錠) | 40.6 | 43.7 | ----- | ----- |
| 熱処理時間 (分) | 0 | 0 | 60 | 90 |
| 破裂時間 (n = 6): | | | | |
| 平均値 (分) | 100.0 | 135.3 | 149.2 | 145.4 # |
| 範囲 (分) | 77 - 116 | 125 - 157 | 132 - 159 | 116 - 175 # |
| 標準偏差 (分) | 15.9 | 13.1 | 9.7 | 15.6 # |

錠剤12個を試験した
バッチ番号. 2112/60

10

【 0 2 1 9 】

結果は、初回コーティング試行と類似であり、コーティングパンにおける60分間の熱処理と組み合わせて120から180分の標的破裂時間を達成するためにはおよそ44 mgのコーティングが必要であることを示している。90分間加熱しても、平均破裂時間に有意な変化を感じず、「硬化」プロセスが60分後には完了していることを示している。

【 0 2 2 0 】

要約すると、コアあたり35 mgから50 mgのバリアコート重量、好ましくは約44 mg/コアが、塩酸ブスピロンコアの破裂前に必要な時間の遅延を生じるために必要であることが見いだされた。加熱(硬化)段階は、コーティングを安定化させるため、コーティングした錠剤を保存する場合の破裂時間の変化を防止するために必要であるように思われる。加熱(硬化)段階は、錠剤の平均破裂時間を約20~30分延長させることができた(熱処理の前後でのコーティング錠と比較して)。

20

【 0 2 2 1 】

実施例8 臨床試験

健康な閉経前女性における、2つの併用産物、すなわちカプセル封入錠と溶液の舌下投与の併用を、テストステロンとクエン酸シルデナフィルの両方を含む複合錠の薬物動態プロファイルと比較するための無作為交叉対照試験。全体で対象12人に無作為な順序で、製剤1(F1) : テストステロン(0.5 mg)を溶液として舌下投与して、2.5時間後にクエン酸シルデナフィルとしてシルデナフィル50 mgを含むカプセル封入錠を投与する、または製剤2(F2) ; 固定併用、すなわち錠剤の摂取後2.5時間でクエン酸シルデナフィルを放出するように設計されたポリマーコーティングによってコーティングされた、クエン酸シルデナフィルとしてシルデナフィル50 mgの内部コア成分からなる錠剤を投与した。コーティングされたシルデナフィルコア錠は、2分以内にテストステロン0.5 mgを舌下に放出する追加の即時溶解ポリマーテストステロンコーティングによってフィルムコートされる。

30

【 0 2 2 2 】

本試験の第一の目的は、テストステロンシクロデキストリンの舌下投与後にカプセル封入錠(F1)としてクエン酸シルデナフィルを投与した場合の薬物動態を、明記された時間枠で成分を放出するように設計された1つの錠剤(F2)としてのテストステロンおよびクエン酸シルデナフィルの投与と比較することであった。

40

【 0 2 2 3 】

第二の目的は、複合錠のテストステロンコーティングが舌下で溶解する時間枠を調べることであった。

【 0 2 2 4 】

材料および方法

製剤1(F1)および製剤2(F2)の薬物量を無作為な順序で投与された対象12人のEDTA全血試料を、投与前(-10分)および投与後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、および1590分で採取した。

50

【0225】

テストステロン(T)、遊離テストステロン(FT)、およびジヒドロテストステロン(DHT)を分析するための血液試料を、投与前および投与後5、10、15、20、25、30、60、90、120、145、160、240、および1590分で採取した(全体で14の時点)。テストステロン、ジヒドロテストステロンおよび遊離テストステロン濃度を実施例6に記述されるように決定した。

【0226】

シルデナフィル(S)およびN-デスマチル-シルデナフィル(NDS)を分析するための血液試料を、F1に関して投与後145、165、180、195、210、225、240、270、300、330、360、390、450、570、690、810、930、および1590分(全体で18の時点)、ならびにF2に関して投与前および投与後10、30、60、90、120、135、145、165、180、195、210、225、240、270、300、330、360、390、450、570、690、810、930、および1590分(全体で25の時点)で採取した。

【0227】

シルデナフィル(S)およびN-デスマチル-シルデナフィル(NDS)濃度を、HPLC-MS/MSによって以下のように決定した。

【0228】

ヒト血漿試料をボルテックスミキサーによって攪拌して、試料0.5 mLを、内部標準物質(10 ng/mL)のメタノール溶液20 μLを添加したきれいな試験管に移し、ボルテックスミキサーによって混合した。次に、メチルt-ブチルエーテル(MTBE)4 mLを添加して、チューブにキャップをして10分間振とうさせた後2000 rcfで5分間遠心分離した。チューブを瞬間凍結器の中に入れて、底部の水層を凍結させた。上清をきれいな試験管に移して、窒素流下で蒸発乾固させた。残渣を溶解溶媒(0.1%酢酸を含む50/50; MeOH/H₂O)200 μLによって溶解した後、ガラス製のオートサンプラーバイアルに移して、オートサンプラートレイに並べた。HPLC-MS/MS分析に関して7 μLの注入を行った。

【0229】

HPLC-MS/MSアッセイは以下の機器を用いて行った:

分析システム: 分析ソフトウェアを備えたApplied Biosystem / MDS SCIEX API-4000トリプル四重極型質量分析装置

モード: ポジティブマルチブルリアクションモニタリング

30

インターフェース: イオンスプレー(ターボスプレー)

HPLC-システム: Shimadzu Co-senseシステム

HPLCカラム: Phenomenex Kinetex, C18寸法100 × 2.1 mm、粒子サイズ2.6 μm

測定(M/z):

シルデナフィル 475 / 283

N-デスマチル-シルデナフィル 461 / 283

D₈-N-デスマチル-シルデナフィル 469 / 283。

【0230】

薬物動態分析

薬物動態分析のために用いたソフトウェアは、Watson 7.2 Bioanalytical LIMSソフトウェア(Thermo Electron Corporation-Philadelphia-USA)であった。

40

【0231】

CmaxおよびTmaxを、観察値から読み取った。半減期は、薬物動態プロファイルの消失相で決定した対数変換データの非重み付き線形回帰から計算した。曲線下面積(0から最後まで)を、線形/対数線形台形則モデルによって最初の時点から測定可能な薬物濃度を有する最後の時点までの濃度対時間曲線下面積として決定した。AUC(0~)は、最後の測定可能な薬物濃度(C_p)が起こった時点から無限時間までの外挿によって決定した。これは、最後の時点で観察された濃度を、C_p対時間データの線形回帰を用いて決定された消失速度定数(標準的な外挿技術)によって除することによって行われた。Tlagは、測定可能な濃度を有する最初の時点として決定された。

50

【0232】

結果

全体で対象12人に両方の製剤1(F1)および製剤2(F2)を無作為な順序で投与した。

【0233】

(表16) テストステロン(T)、遊離テストステロン(FT)およびジヒドロテストステロン(DHT)、シルデナフィル(S)およびN-デスマチル-シルデナフィル(NDS)の薬物動態パラメータ

テストステロンの薬物動態パラメータ

| 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax (時間) | AUC (0-最後) (ng*時間/mL) | T1/2 (時間) | 速度定数 (λz) (1/時間) |
|----|--------------|-------------|--------------------------|-------------|---------------------|
| 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 |

10

遊離テストステロンの薬物動態パラメータ

| 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax (時間) | AUC (0-最後) (ng*時間/mL) | T1/2 (時間) | 速度定数 (λz) (1/時間) |
|----|---------------|--------------|--------------------------|-------------|---------------------|
| 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 |

ジヒドロテストステロンの薬物動態パラメータ

| 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax (時間) | AUC (0-最後) (ng*時間/mL) | T1/2 (時間) | 速度定数 (λz) (1/時間) |
|----|--------------|--------------|--------------------------|------------|---------------------|
| 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 |

20

シルデナフィルの薬物動態パラメータ

| 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax (時間) | AUC (0-last) (ng*時間/mL) | AUC Extrap (0-無限大) (ng*時間/mL) | Tlag (時間) | T1/2 (時間) | 速度定数 (λz) (1/時間) |
|----|-----------------|--------------|----------------------------|----------------------------------|--------------|--------------|---------------------|
| 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 |

N-デスマチル-シルデナフィルの薬物動態パラメータ

| 投与 | Cmax (ng/mL) | Tmax (時間) | AUC (0-last) (ng*時間/mL) | AUC Extrap (0-無限大) (ng*時間/mL) | Tlag(時間) | T1/2 (時間) | 速度定数 (λz) (1/時間) |
|----|-----------------|--------------|----------------------------|----------------------------------|------------|--------------|---------------------|
| 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 |

30

【0234】

健康な閉経前女性対象におけるF1およびF2投与養生法を用いたテストステロン(0.5 mg)の1回用量の経口投与後に測定した血漿中濃度-時間プロファイルからのテストステロンおよび遊離テストステロンの平均濃度を図12および13に示す。

【0235】

健康な閉経前女性対象におけるF1およびF2投与養生法を用いてシルデナフィル(50 mg)の1回用量の経口投与後に測定した血漿中濃度-時間プロファイルからのシルデナフィルの平均濃度を、図14に示す。テストステロンは、血漿中に内在することから、全ての計算に関して、投与後の決定された濃度から投与前濃度を差し引いた。計算された濃度をPK計算のために用いた。対象1人を、テストステロン、ジヒドロテストステロン、および遊離テストステロンの分析と共にF2投与群のPK計算から除外した。F1投与群の遊離テストステロンのPK計算にはさらなる対象を含めなかった。

40

【0236】

薬物動態の結果は、テストステロンが10から20分の範囲のTmaxで急速に吸収されたこと、および平均半減期がおよそ37分であったことを示している。遊離テストステロンの結果は、テストステロンの結果と同等の写真を示した。しかし、ジヒドロテストステロンのTmaxおよび半減期は、テストステロンより遅かった。F2投与による平均AUCは、F1投与と比

50

較してテストステロン、ジヒドロテストステロン、および遊離テストステロンについて高かったことに注意されたい。

【0237】

シルデナフィルの曝露を延長して、最初の投与後およそ3時間まで開始しなかった。シルデナフィルのTmaxの平均値は、F1投与に関してほぼ4時間であり、F2投与に関してちょうど3時間を超えた。N-デスマチル-シルデナフィルは、シルデナフィルと同じパターンをたどり、すなわちTmaxはまさに数分後であり、半減期は同等であった。F1投与による平均AUCは、F2投与と比較してシルデナフィルおよびN-デスマチル-シルデナフィルに関してより高いことに注意されたい。

【0238】

F2投与を用いたシルデナフィルに関するTmax - Tlagは $3.10 - 2.74 = 0.36$ 時間（表16を参照されたい）であり、このことは、二重薬物送達装置のコアのバースト後非常に速やかに、シルデナフィルの最高濃度に達することを示している。

【0239】

実施例9

表17に示される組成を有するコアをエチルセルロース/avicel (1:1 w/w) コーティング21.5 mgによってコーティングした。インビトロ溶解試験において、USP溶解装置II (Prolabo, Rowa techniek BV)を用いて、回転速度50 rpmおよび媒体1000 mlを用いて37°で実験を行った ($n=6$)。用いた溶解媒体は、pH 4.5のクエン酸緩衝液であった。溶解したシルデナフィルの量を、波長291 nmでのUV吸収によって連続的に決定した。

【0240】

個々の錠剤の溶解の代表的な例を図15に描写する。

【0241】

(表17) コアの組成

| 材料 | 量 (mg/錠) |
|------------------------------|-------------|
| 結晶セルロース | 70.24 |
| 無水第二リン酸カルシウム (Avicel PH-200) | 102.88 |
| 無水第二リン酸カルシウム (A-TAB) | 102.88 |
| クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol) | 12.0 |
| ステアリン酸マグネシウム (植物起源) | 12.0 |
| 合計 | 300.0 |

【0242】

実施例10

表18に示される組成を有するコーティングしたコアを有する個々の錠剤の溶解実験の代表的な例を図16に描写する。

【0243】

インビトロ溶解試験を、USP溶解装置II (Prolabo, Rowa techniek BV)を用いて、回転速度50 rpmおよび媒体1000 mlを用いて37°で実験を行った ($n=6$)。用いた溶解媒体は、pH 4.5のクエン酸緩衝液であった。溶解したシルデナフィルの量を、波長291 nmでのUV吸収によって連続的に決定した。

【0244】

(表18) コーティングしたコアの組成

10

20

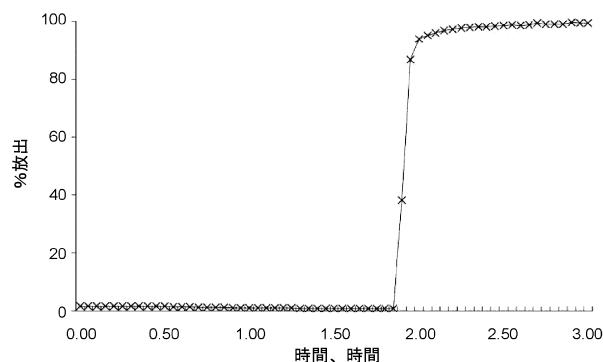
30

40

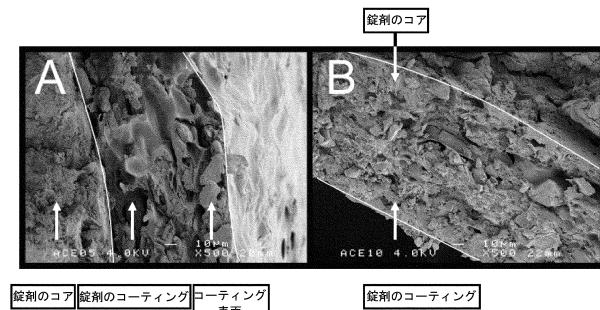
50

| | |
|------------------------|--------|
| クエン酸シルデナフィル | 70.24 |
| 無水第二リン酸カルシウム | 102.88 |
| 結晶セルロース (Avicel PH200) | 102.88 |
| クロスカルメロースナトリウム | 12.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 12.00 |
| エチルセルロース20 センチポアズ | 14.00 |
| 結晶セルロース (Avicel PH105) | 28.00 |
| 小計: | 342.00 |

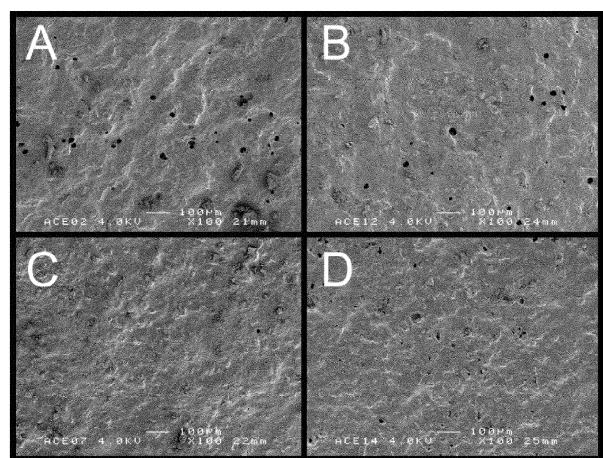
【図1】



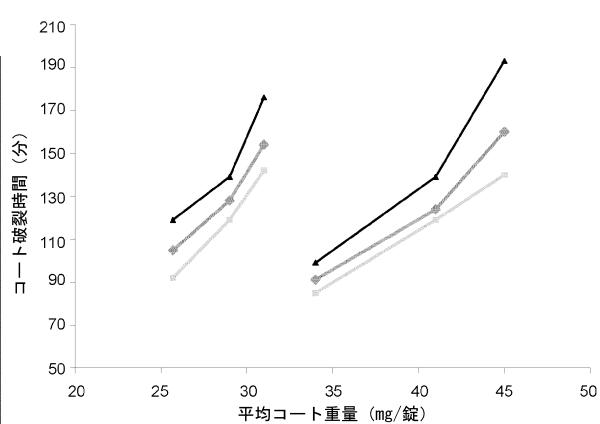
【図3】



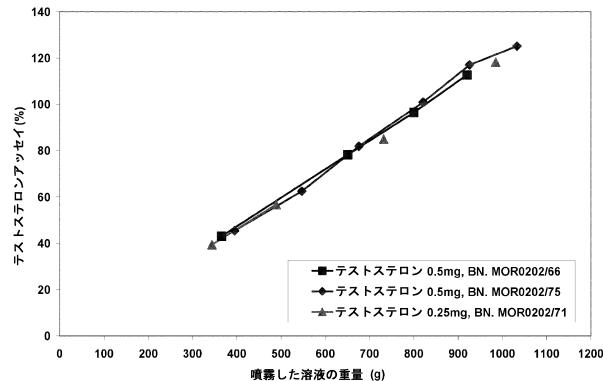
【図2】



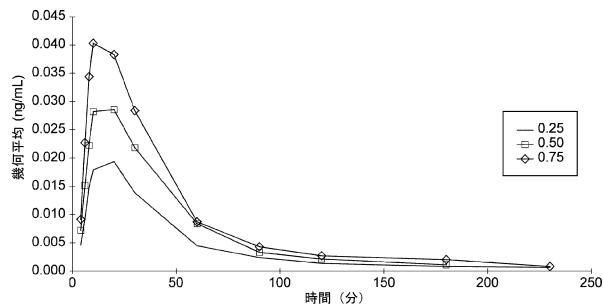
【図4】



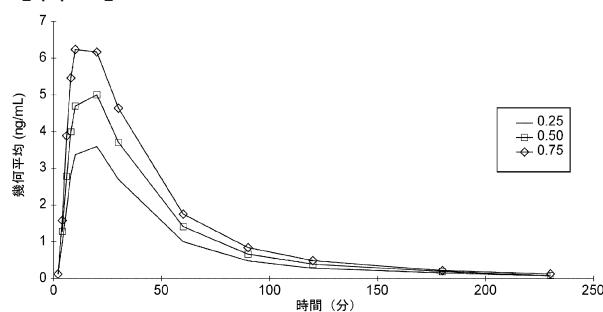
【図5】



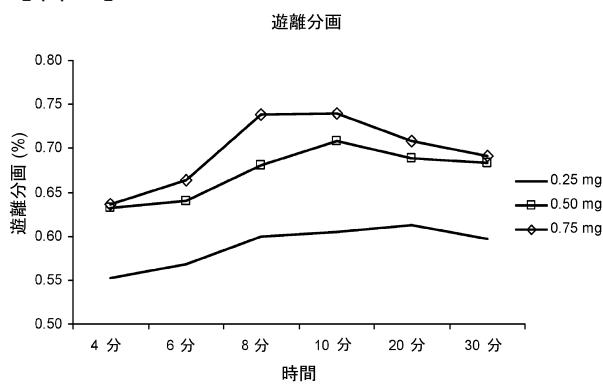
【図7】



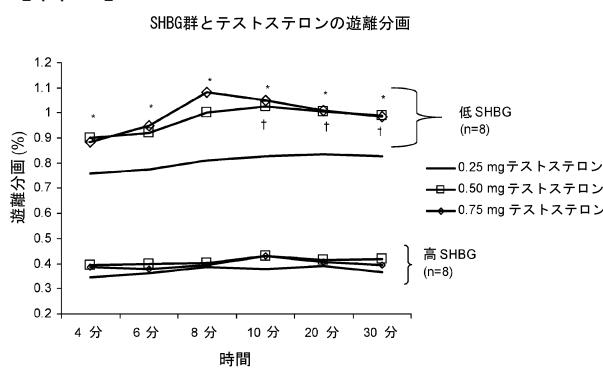
【図6】



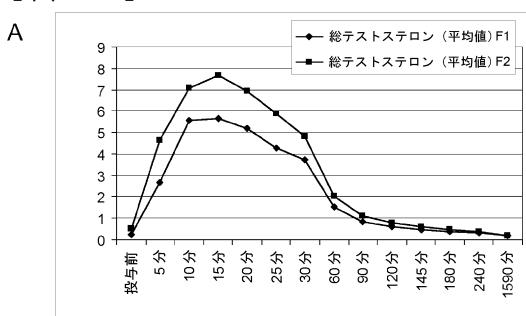
【図8】



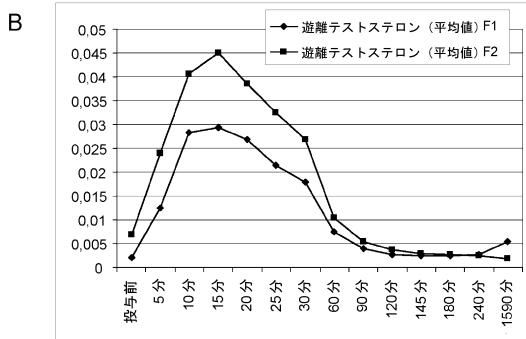
【図9】



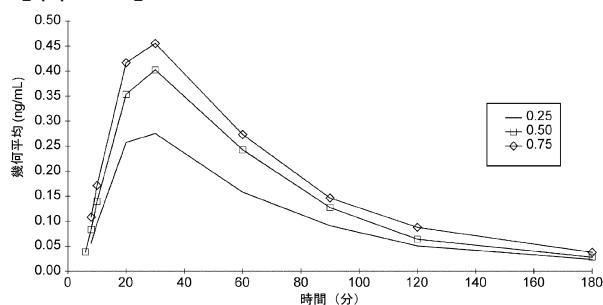
【図11】



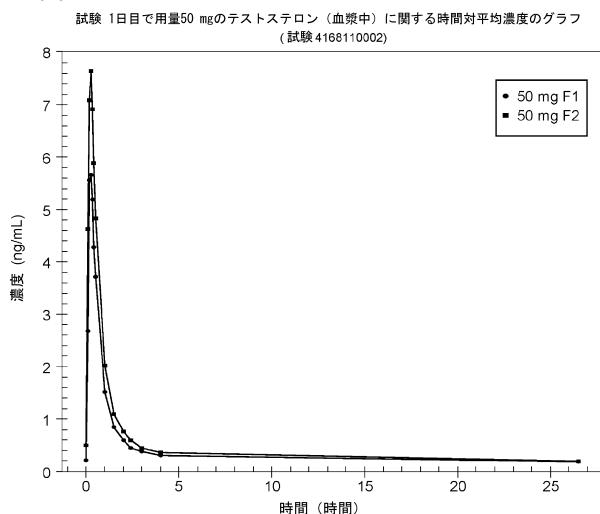
B



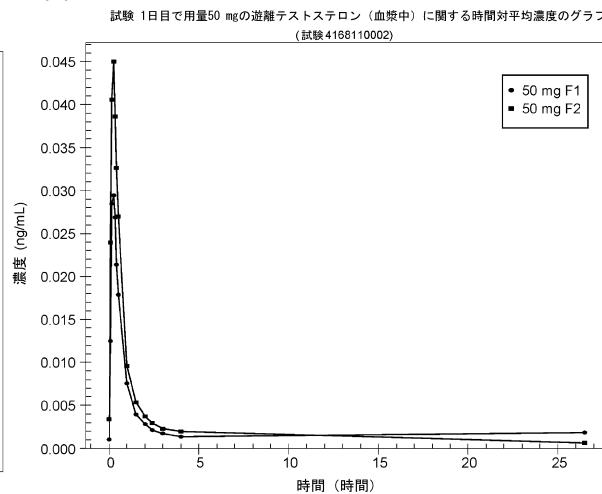
【図10】



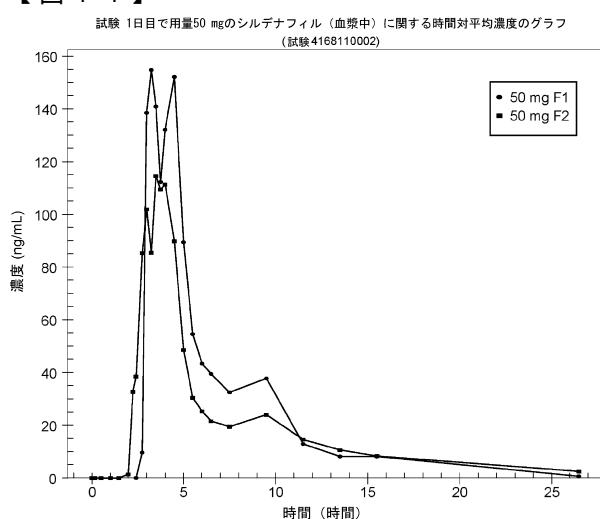
【図12】



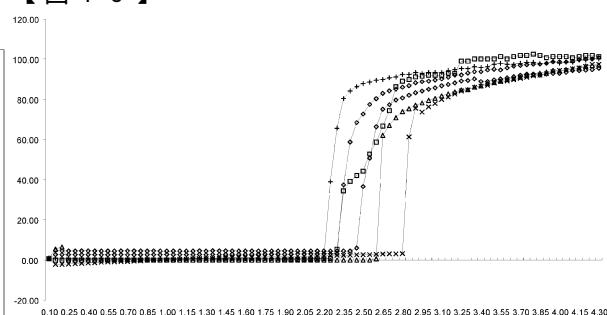
【図13】



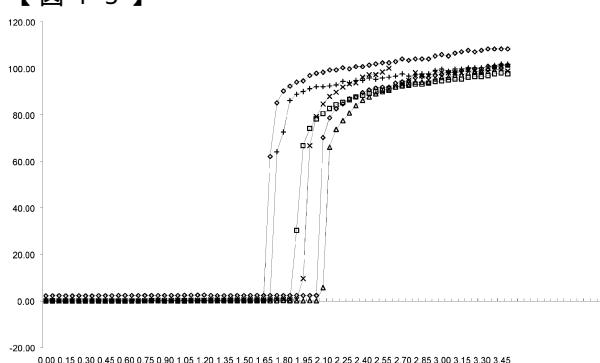
【図14】



【図16】



【図15】



フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | F I |
|-------------|--------|-------------------------------|
| A 6 1 K | 31/519 | (2006.01) A 6 1 K 31/519 |
| A 6 1 K | 31/506 | (2006.01) A 6 1 K 31/506 |
| A 6 1 K | 31/568 | (2006.01) A 6 1 K 31/568 |
| A 6 1 P | 15/00 | (2006.01) A 6 1 P 15/00 |
| A 6 1 P | 25/26 | (2006.01) A 6 1 P 25/26 |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 2 1 |
| A 6 1 P | 5/24 | (2006.01) A 6 1 P 5/24 |
| | | A 6 1 P 43/00 1 1 1 |

(31)優先権主張番号 11183732.4

(32)優先日 平成23年10月3日(2011.10.3)

(33)優先権主張国 欧州特許庁(EP)

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ブルーメルス ヨハネス マルティヌス マリア

オランダ王国 アルメレ ルイス アームストロングウェグ 78 エモーショナル ブレイン
ビー.ブイ.内

(72)発明者 アイセンス アンコ コルネリュス

オランダ王国 フローニンゲン アントニウス ドゥーシンフラーン 1 デパートメント オブ
ファーマシューティカル テクノロジー アンド バイオファーマシー

(72)発明者 フレイリンク ヘンデリク ウィレム

オランダ王国 フローニンゲン アントニウス ドゥーシンフラーン 1 デパートメント オブ
ファーマシューティカル テクノロジー アンド バイオファーマシー

(72)発明者 デ レーデ レオナルドウス ヘーラルドウス ヨゼフ

オランダ王国 ワディンクスフェーン ワウブリヒテルフ 70 エクセリオン バイオ ファー
マシューティカル コンサルタンシー ビー.ブイ.内

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特開平09-295933(JP,A)

特表2002-526402(JP,A)

特表2009-531383(JP,A)

特表2005-515964(JP,A)

特表2003-502359(JP,A)

特表2001-511126(JP,A)
特表2009-536654(JP,A)
特開2010-037326(JP,A)
国際公開第2011/032386(WO,A1)
国際公開第98/027967(WO,A1)
米国特許出願公開第2011/0033506(US,A1)
特表2009-536203(JP,A)
特表2000-503316(JP,A)
特表2001-519379(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72,
A61K 31/00 - 31/80,
A61K 45/00 - 47/69,
A61P 1/00 - 43/00

REGISTRY/CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)