

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 813 084**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61P 15/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2019 PCT/EP2019/057267**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.09.2019 WO19180217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2019 E 19714150 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 3562485**

54 Título: **Composiciones y métodos no hormonales para la anticoncepción masculina que comprenden (R)-Silodosina**

30 Prioridad:

23.03.2018 EP 18305328

23.03.2018 US 201862763129 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2021

73 Titular/es:

LABORATOIRES MAJOR (100.0%)

6 rue Copernic

75116 Paris, FR

72 Inventor/es:

EL GLAOU, GUILLAUME;

EL GLAOU, MEDHI;

PERRIN, PHILIPPE;

DROUPY, STÉPHANE y

AGATHON-MERIAU, VÉRONIQUE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 813 084 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos no hormonales para la anticoncepción masculina que comprenden (R)-Silodosina

Campo de invención

5 La presente invención se refiere a composiciones y métodos no hormonales para la anticoncepción masculina. Más específicamente, esta invención se refiere a un método para inducir una condición reversible de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa en un sujeto masculino, suficiente para un efecto anticonceptivo continuo.

Antecedentes de la invención

10 Aunque las composiciones farmacéuticas y los métodos para la anticoncepción femenina se conocen bien en la técnica durante décadas, no se puede decir lo mismo de la anticoncepción masculina. La alta demanda de dicho producto se basa en las necesidades individuales de cada sujeto masculino y puede incluir, por ejemplo, el deseo o la necesidad de reducir la carga de la anticoncepción hormonal oral en cualquier pareja femenina, o minimizar la posibilidad de fallas asociadas con anticoncepción femenina. A pesar de esta demanda, el desarrollo de composiciones y métodos farmacéuticos anticonceptivos para hombres ha demostrado ser un desafío médico importante.

15 Actualmente, la mayoría de los métodos anticonceptivos disponibles son anticonceptivos femeninos. Existen pocas opciones para los hombres que deseen asumir la responsabilidad del control de la natalidad, que consisten principalmente en el uso de profilácticos, tales como los condones. Los numerosos inconvenientes de los condones son bien conocidos en el campo e incluyen tanto el potencial de falla (es decir, rotura o uso inadecuado) así como una disminución de la sensación sexual. Otra opción anticonceptiva disponible para los hombres es la opción quirúrgica de someterse a una vasectomía, un procedimiento en el que los conductos deferentes masculinos se cortan y luego se atan o sellan de manera que se evite que los espermatozoides entren en la uretra. Por lo general, se considera que una vasectomía es un método permanente de esterilización y no se puede revertir fácilmente, por lo que no es una opción viable para ningún sujeto masculino que desee tener hijos en cualquier momento en el futuro.

20 A la luz de esto, se han realizado esfuerzos para encontrar un anticonceptivo reversible seguro, eficaz, basado en hormonas o químico para hombres. Históricamente, la mayoría de los objetivos terapéuticos han sido hormonales y, por lo tanto, es probable que tengan efectos secundarios sexuales, conductuales, fisiológicos y psicológicos, tales como pérdida del deseo sexual, pérdida de la virilidad (por ejemplo, disfunción eréctil, sensibilidad mamaria y crecimiento del tejido mamario, encogimiento de testículos y pene o pérdida de masa muscular), depresión, posibles pensamientos suicidas, disminución de la agudeza mental, aumento de peso, fatiga o sofocos.

25 Los métodos anticonceptivos hormonales también tienen otros inconvenientes, incluido, por ejemplo, el requisito de altas cantidades de dosis (Guerin et al, INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY, 1988, 11 (3), 187-199) o programas de inyección frecuentes (World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, FERTIL. STERIL., 1996, 65(4), 821-829).

30 Los músculos lisos urinarios masculinos contienen altas densidades de receptores adrenérgicos alfa-1 y se han identificado varios subtipos de receptores adrenérgicos alfa-1, a saber, subtipos de receptores adrenérgicos alfa-1a, alfa-1b y alfa-1d. Se ha descrito que el subtipo de receptores adrenérgicos alfa-1a está predominante en la próstata humana y está presente en los tejidos del aparato reproductor masculino (testículo, epidídimo, vesícula seminal y próstata) (Patrão et al, MHR-BASIC SCIENCE OF REPRODUCTIVE MEDECINE, 2008, 14 (2), 85-96).

35 Los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 (también conocidos como bloqueadores alfa-1 o agentes bloqueadores alfa-1-adrenérgicos) constituyen una clase de fármacos que bloquean los receptores adrenérgicos alfa-1 en las arterias, músculos lisos y tejidos del sistema nervioso central. Cuando se administran en humanos, evitan que la hormona norepinefrina tense los músculos de las paredes de las arterias y venas más pequeñas, lo que hace que los vasos permanezcan abiertos y relajados. Esto mejora el flujo sanguíneo y reduce la presión arterial. Dado que los bloqueadores alfa también relajan otros músculos de todo el cuerpo, estos medicamentos pueden ayudar a mejorar el flujo de orina en hombres mayores con problemas de próstata tales como la hiperplasia prostática benigna ("BPH").

40 Sin embargo, la administración de antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 puede inducir efectos secundarios negativos como hipotensión, blefaroptosis, rinorrea, fatiga, dolores de cabeza o diarrea.

45 El antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 tamsulosina se vende comercialmente como clorhidrato de tamsulosina, ((-)-(R)-5-[2-[[2-(o-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxi-bencenosulfonamida, monoclorhidrato) bajo el nombre comercial, por ejemplo, Flomax® para el tratamiento de BPH. Wang et al. informaron una disminución dependiente de la dosis en el volumen de semen después de una dosis única de 0.4 o 0.8 mg de tamsulosina (Wang J et al., Assessment of Tamsulosin as a Potential Male Contraceptive in Healthy Volunteers. UROLOGY (2012) 80: 614-617). El volumen de semen se evaluó de 4 a 6 horas después de la administración. Se alcanzó una aneyaculación completa con la dosis de 0.8 mg, y los autores informaron que "el recuento funcional de espermatozoides se redujo significativamente" con la dosis de 0.4 mg. La libido y el orgasmo fueron normales en todos los voluntarios. Algunos sujetos informaron efectos secundarios que incluyen molestias en la eyaculación, así como efectos secundarios de los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1, tales como blefaroptosis, fatiga y rinorrea.

Silodosina, también conocida como (-)-(R)-1-(3-hidroxiopropil)-5-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil]amino]propil]indolina-7-carboxamida, es un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 altamente selectivo que también se conoce y se usa actualmente en el tratamiento de la BPH. Actualmente, se comercializa y vende como tratamiento para la BPH bajo la marca comercial Urorec® o Rapaflo®. Los estudios in vitro en seres humanos han demostrado la uroselectividad de la silodosina, un fármaco que reduce la contracción del músculo liso prostático (Moriyama N, Akiyama K, Murata S, et al., KMD-3213, a novel alpha1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional alpha1-adrenoceptor in human prostate. EUR J PHARMACOL. 1997;331(1):39-42) (Akiyama K, Tatemichi S, Katayama S, et al. Relationship between prostatic alpha(1)-adrenoceptor binding and reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats. PHARMACOLOGY. 2002;64(3):140-147), para ser mayor que la de otros bloqueadores alfa-1, tal como la tamsulosina y el naftopidil (Tatemichi S, Tomiyama Y, Maruyama I, et al. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD- 3213), a novel fármaco for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia. NEUROUROL URODYN. 2006;25(7):792-799. discussion 800-801).

Un efecto secundario de la silodosina, cuando se administra en cantidades para tratar la BPH, es la eyaculación retrógrada (RE), también conocida como disminución o ausencia de semen durante la eyaculación. Por ejemplo, Sakata K. et al. Demostró que la administración de 4 mg de silodosina dos veces al día inducía un trastorno de la eyaculación con una alta incidencia (K. Sakata et al., BMC Urology 2012, 12:29). Kobayashi et al. informaron que 4 mg de silodosina administrados dos veces al día durante 3 días, indujeron una falta completa de emisión seminal en voluntarios sanos (Kobayashi et al., International Journal of Impotence Research 2009, 21, 306-310). Kobayashi et al. también muestran una tasa del 100% de malestar tras la eyaculación para sujetos masculinos tratados con silodosina (Kobayashi K, et al. Inhibition of seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective α A-blocker in normal volunteers. J. SEX MED (2008) 5:2185-2190), mientras que Shimizu et al. informan una disminución en la calidad del orgasmo (Shimizu F, et al. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alphablocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. J. SEX MED. (2010) 7(3):1277-83). Otros estudios aún muestran una disminución en la función eréctil (Bozkurt O, et al. Silodosina causes impaired ejaculation and enlargement of seminal vesicles in sexually active men treated for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. UROLOGY (2015) 85(5):1085-9) y el deseo sexual (Capogrosso P, et al. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. ANDROLOGY (2015) 3:1076-1081).

Además, se sabe que el efecto de los bloqueadores alfa-1, especialmente alfa-1a, sobre la función eyaculatoria, así como sus efectos secundarios, son dependientes de la dosis (véase, por ejemplo, Hisasue SI, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY (2006) 13:1311-1316).

En la técnica anterior Bhat et al (INDIAN JOURNAL OF UROLOGY (2018) 34(5): S7) informaron de un estudio que tenía como objetivo evaluar la eficacia de silodosina 8 mg como anticonceptivo oral masculino reversible a demanda. El estudio se llevó a cabo en varias partes. En una primera parte, los participantes recibieron 8 mg de silodosina durante 7 días y fueron evaluados 2 horas después de la ingesta (los resultados fueron: sin espermatozoides en el semen y en la orina posterior al análisis). En una segunda parte, del día 8 al 15, recibieron placebo (el resultado fue: sin información en los dos primeros días, análisis de semen normal desde el día 2 de placebo). En una tercera parte, durante 6 meses, tuvieron a demanda de silodosina 8 mg, esporádicamente, antes de la relación sexual. En ese momento, no fueron evaluados y el estudio afirma que no se reportó ningún embarazo no deseado.

Bhat et al Informan sobre un método anticonceptivo masculino a pedido.

Sin embargo, Bhat et al no satisface las necesidades de los sujetos que solicitan un método anticonceptivo seguro que garantice un efecto anticonceptivo continuo, donde confían en que no están expuestos a un riesgo de fertilidad.

La presente invención tiene como objetivo aportar una solución a esos sujetos. Especialmente, la presente invención tiene como objetivo proporcionar composiciones y métodos que no impacten en la función eréctil, el deseo sexual, la eyaculación y la calidad del orgasmo del sujeto masculino ni induzcan efectos secundarios indeseables que desalienten a los sujetos masculinos de usarlo.

Sumario

Esta invención tiene como objetivo proporcionar una composición para su uso en un método anticonceptivo masculino, donde los efectos secundarios son muy limitados, la administración es simple, el efecto es reversible y, como en la anticoncepción femenina, cuando se produce un retraso, en comparación con el esquema de administración recomendado, tal retraso no perjudica la eficacia. Con el fin de establecer la familiaridad y el cumplimiento en los sujetos masculinos, dicho método de tratamiento se asemejará a los métodos anticonceptivos hormonales femeninos en los que se debe administrar una píldora una vez al día a la misma hora todos los días y el retraso de un sujeto en tomar una píldora durante veinticuatro horas no afecta el efecto anticonceptivo.

Aunque algunas piezas de la técnica anterior informaron un efecto farmacológico, es decir, una aspermia cuando se administraron antagonistas alfaadrenérgicos, según el conocimiento del solicitante, ninguno de los documentos de la técnica anterior describió o sugirió que los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1, especialmente los

antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1a, podría cumplir con todos los requisitos y criterios de un método anticonceptivo masculino continuo que sería apropiado para una gran población sin demasiadas restricciones, en conjunto.

5 Hasta la presente invención, nunca se propusieron perfiles de administración para la anticoncepción masculina que comprendan una administración una vez al día y con una duración de acción regular. Sorprendentemente, el solicitante descubrió que podría contemplarse un método anticonceptivo masculino y que una administración diaria de un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 podría, en determinadas condiciones, cumplir todos los criterios establecidos anteriormente. El uso de las composiciones según la invención asegura además la conveniencia y la reversibilidad.

10 Además, para sorpresa de los solicitantes, se encontró que el perfil farmacocinético de este método anticonceptivo masculino puede no estar influenciado de una manera clínicamente significativa por el consumo de alimentos concomitante, lo cual es una mejora significativa en términos de valoración de beneficio versus riesgo de la invención y cumplimiento del sujeto al tratamiento.

15 También sorprendentemente, el solicitante muestra que, en un sujeto que implementa el método de la invención, la calidad del orgasmo y la función eréctil se conservan, como lo muestra la puntuación de la escala de calificación numérica (NRS) sin cambios para la calidad subjetiva de los orgasmos y índice internacional sin cambios de función eréctil (IIEF): una escala multidimensional para la evaluación de la disfunción eréctil.

Esta invención se refiere a una composición para su uso en un método anticonceptivo no hormonal para un sujeto masculino, en el que dicha composición es una formulación de liberación prolongada que comprende:

- 20 - un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1; y
- al menos un portador farmacéuticamente aceptable,

25 en la que el método anticonceptivo incluye una administración una vez al día de dicha composición aproximadamente a la misma hora cada día, desencadenando una aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa reversible continua en el sujeto masculino, y en la que después de un período inicial de al menos dos días consecutivos, la anticoncepción no se ve afectada por un retraso de la ingesta posterior una vez al día, y en la que el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es la (R)-silodosina.

30 Según una realización, la composición se administra por vía oral. Según otra realización, después del período inicial de días consecutivos, la ingesta de una siguiente dosis se puede retrasar desde 6 a 18 horas después de la última hora de dosis diaria regular, y la condición de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa se mantiene en el sujeto masculino.

Según otra realización, después del período inicial de días consecutivos, la falta de ingesta de una dosis diaria no afecta el estado continuo de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa que respalda el método anticonceptivo durante 36 a 48 horas desde la última ingesta.

35 Según otra realización, el método anticonceptivo se lleva a cabo durante al menos ocho días. Según otra realización, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 está en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg. Según otra realización, la (R)-silodosina está en forma polimórfica o amorfa. Según otra realización, la composición incluye o consiste en al menos una partícula, preferiblemente al menos una partícula revestida, y el diámetro promedio de partícula está en el intervalo de 0.01 a 5 mm, preferiblemente de 0.1 a 2 mm. Según otra realización, las partículas están englobadas en una cápsula, llenándose cada cápsula con partículas en un número suficiente para alcanzar la dosis diaria. Según otra realización, la anticoncepción se consigue independientemente del consumo de alimentos por parte del sujeto masculino. Según otra realización, el método anticonceptivo de administración diaria comprende además una administración simultánea o secuencial de una composición adicional apropiada para tratar la disfunción eréctil; preferiblemente, la composición adicional comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa-5.

45 Esta invención también se refiere a un empaque que comprende al menos 7, 14, 28, 56, 84 o 168 a 365 dosis unitarias; o 10, 20, 30, 60, 90 o 180 a 360 dosis unitarias de la composición de la invención, siendo cada dosis unitaria una dosis diaria. Según una realización, la composición incluye un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg, preferiblemente el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es la (R)-silodosina en una cantidad de 8 a 12 mg.

50 Según una realización, el período inicial de días consecutivos es de al menos dos días consecutivos, con administración aproximadamente a la misma hora cada día. Según una realización, el período inicial de días consecutivos es de al menos 5 días. Según una realización, el método es apropiado para un tratamiento a corto plazo, al menos 8 días, a largo plazo. Según una realización, se pueden omitir u omitir dosis diarias sucesivas de modo que
55 no se administre ninguna dosis durante más de aproximadamente 48 horas.

Según una realización, se pueden omitir u omitir dos dosis diarias sucesivas sin afectar el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino.

Según una realización, la composición se administra con alimentos. Según una realización, la composición se administra sin alimentos.

5 La presente divulgación también se refiere a una composición para su uso en un método para el control de la natalidad, comprendiendo el método administrar a un sujeto masculino dosis una vez al día de una composición que comprende:

- una formulación de liberación prolongada de antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 en una cantidad eficaz, cuando se administra en un régimen de dosificación una vez al día, para inducir una condición reversible de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa suficiente para el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino; y

10 - un portador farmacéuticamente aceptable,

en el que la falta de administración de una dosis diaria después de un período inicial de dos días consecutivos no afecta el estado continuo de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa suficiente para el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino.

Descripción

15 Uso de una composición que comprende un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1

Esta invención se refiere al uso de una composición en un método anticonceptivo no hormonal para un sujeto masculino, comprendiendo la composición un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1, en el que el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es silodosina; y un portador farmacéuticamente aceptable. El método de anticoncepción no hormonal incluye una administración una vez al día de la composición según la presente
20 invención. Para mantener una exposición eficaz al sujeto masculino, el método anticonceptivo se lleva a cabo durante al menos dos días.

Esta administración una vez al día induce un efecto anticonceptivo resultante de desencadenar aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa en el sujeto masculino durante al menos 24 horas.

25 Ventajosamente, el efecto anticonceptivo obtenido por la administración una vez al día de la composición de la invención no se ve afectado por un retraso de la administración consecutiva una vez al día, que se supone que ocurre 24 horas después de la administración anterior, que dicho retraso no supere de 6 horas después de la primera administración, y que dicho retraso no supere de 24 horas después de la administración posterior. De este modo, el efecto anticonceptivo obtenido por la administración una vez al día de la composición de la invención no se revierte por un retraso de la administración consecutiva una vez al día, que dicho retraso no supere las 6 horas después de la
30 primera administración, y que dicho retraso no supere las 24 horas. horas después de la administración posterior.

En una realización particular, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se realiza aproximadamente a la misma hora cada día. En esta realización particular, aproximadamente significa dos horas antes o después del mismo tiempo.

35 Un horario regular en la administración tiene el beneficio de ayudar al paciente a cumplir con el horario de administración diario. Además, como se analiza con más detalle a continuación, para los productos anticonceptivos, generalmente se recomienda tomar el fármaco aproximadamente a la misma hora todos los días para mantener una exposición eficaz del paciente al fármaco durante todo el intervalo de dosificación. Según una realización, el método anticonceptivo de administración diaria es un método anticonceptivo de administración diaria única.

Dosis

40 En una realización, el uso de la composición como se describió anteriormente, comprende una cantidad biológicamente eficaz de antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1. La cantidad biológicamente eficaz de antagonista del receptor adrenérgico alfa-1 puede ser determinada por un experto en la técnica en base a su conocimiento general, los parámetros farmacocinéticos del antagonista del receptor adrenérgico alfa-1, la edad del sujeto, el estado de salud, etc.

45 En una realización, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 está comprendido en la composición en una cantidad desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg. En una realización particular, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 está comprendido en la cantidad desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 4 a aproximadamente 20 mg.

50 En una realización, la dosis terapéutica del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 (bloqueador alfa) usado en cualquiera de las formas de dosificación descritas o mencionadas en este documento puede ser o incluir, a modo de ejemplo únicamente, aproximadamente 0.1 mg, aproximadamente 0.2 mg, aproximadamente 0.4 mg, aproximadamente 0.8 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg,

aproximadamente 6 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 24 mg, aproximadamente 26 mg, o aproximadamente 30 mg.

Formulaciones per os

5 Las realizaciones de la formulación de las composiciones administradas en el uso de la invención pueden ser, incluir o parecerse a una variedad de formas de dosificación que son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, esto puede incluir cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas blandas, comprimidos oblongos de gel (cápsulas de gel), composiciones líquidas, polvos, polvos concentrados, polvos concentrados mezclados con líquidos, formas masticables, formas tragables, películas solubles en agua, formas granuladas, formas de pellas y suspensiones líquidas orales.

10 La composición puede estar en formas de dosificación oral de un solo día seleccionadas del grupo que consiste en: cápsulas blandas, comprimidos oblongos, píldoras, comprimidos, microcomprimidos, cápsulas, comprimidos de hidromatrix y comprimidos osmóticos.

15 Todas las preparaciones farmacéuticas descritas en este documento son bien conocidas para los expertos en la técnica, y la determinación de métodos viables de preparación de composiciones solubles por vía oral en cualquier caso particular estará generalmente dentro de la capacidad del experto en la técnica.

20 Se pueden encontrar detalles sobre cualquiera de los excipientes en WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994). Todos los ingredientes activos, cargas y excipientes están disponibles comercialmente de compañías tales como Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP, y otras. Los excipientes usados en las composiciones solubles por vía oral se clasifican en varias categorías funcionales y pueden incluir, a modo de ejemplo, plastificantes, emulsionantes, potenciadores del sabor, edulcorantes y agentes saborizantes. Adicional, o alternativamente, los excipientes pueden ser del tipo usado en otros productos anticonceptivos orales aprobados por la FDA.

25 En una realización, las composiciones anticonceptivas no hormonales comprenden uno o más ingredientes inactivos. Los ingredientes inactivos pueden comprender uno o más de los siguientes: azúcar, almidón de maíz, agua, gelatina, ácido cítrico, ácido láctico, uno o más agentes de glaseado (por ejemplo, aceite vegetal, cera de abejas, cera de carnauba), uno o más sabores naturales (por ejemplo, ciruela, manzana, bayas mixtas, cereza), uno o más colores naturales (por ejemplo, zanahoria negra) y uno o más aromas enmascaradores (por ejemplo, ácido tartárico, mentol).

30 En algunas realizaciones, las composiciones anticonceptivas no hormonales pueden comprender uno o más ingredientes inactivos que incluyen pero no se limitan a agua, soluciones reguladoras (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, soluciones reguladoras de fosfato, soluciones reguladoras de citrato, ácido láctico y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes estabilizantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, ácido propiónico, bisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares), agentes quelantes (por ejemplo, ácido fumárico, edetato de sodio y similares) y otros conocidos para los expertos en la técnica), surfactantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, agentes humectantes (por ejemplo, monolaurato de sorbitán, etc.), agentes antiespumantes (por ejemplo, trioleato de sorbitán, etc.), detergentes (por ejemplo, estearato de sacarosa, etc.), agentes solubilizantes (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol 400, etc.) y otros conocidos para los expertos en la técnica), coadyuvantes de procesamiento (por ejemplo, uso de sustancias para ayudar al procesamiento, incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, agentes lubricantes, antioxidantes y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes lubricantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, talco, aceites minerales y vegetales, ácido benzoico, poli (etilenglicol), behenato de glicerilo, fumarato de estearilo y otros conocidos para los expertos en la técnica), emulsionantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, sintéticos (por ejemplo, lauril sulfato de sodio, laurato de potasio, etc.), naturales (por ejemplo, gelatina, lecitina, etc.), y emulsionantes sólidos finamente divididos (por ejemplo, bentonita, hidróxido de magnesio, etc.), y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes de suspensión (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, etc.), polímeros naturales (por ejemplo, alginatos, goma xantana, goma guar, etc.), polímeros sintéticos (por ejemplo, carbómeros, polivinilpirrolidona, etc.), arcillas (por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, hectorita, etc.), y otros conocidos para los expertos en la técnica), conservantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cetrimida, glicerina, propilenglicol, ácido benzoico y benzoato de sodio, sorbato de potasio y ácido sórbico, y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes opacantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, dióxido de titanio y otros conocidos para los expertos en la técnica), deslizantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, dióxido de silicio, sílice coloidal o pirógena, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, almidón de maíz, talco y otros conocidos para los expertos en la técnica), diluyentes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, jarabe de maíz, lactosa, cloruro de sodio, sacarosa (azúcar) y otros conocidos para los expertos en la técnica), colorantes o agentes colorantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, FD&C Rojo No. 3, FD&C Rojo No. 20, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, FD&C Naranja No. 5, D&C Rojo No. 8, caramelo, óxido férrico rojo, pigmentos, colorantes, tintes, dióxido de titanio, agentes colorantes naturales, tales como extracto de piel de uva, polvo de remolacha roja, betacaroteno, achiote, carmén, cúrcuma, pimentón, jugo de zanahoria negra y otros conocidos para los expertos en la técnica), edulcorantes o agentes edulcorantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, sacarosa, fructosa, jarabe de maíz

con alto contenido de fructosa, dextrosa, sacarina sódica, maltodextrina, aspartamo, acesulfamo potásico, neohesperidina dihidrocalcona, sucralosa, glicirricinato de monoamonio y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes perfumantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, aceite de sabor natural, extracto de vainilla natural, un aceite de sabor sintético y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes de glaseado (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, aceite vegetal, cera de abejas, cera de carnauba y otros conocidos para los expertos en la técnica), agentes saborizantes o saborizantes (incluidos, a modo de ejemplo y sin limitación, aceite aromatizante natural, aceite aromatizante sintético y otros saborizantes enmascaradores conocidos para los expertos en la técnica) y agentes refrigerantes (incluidos, a modo de ejemplo, p-mentano-3-carboxamidas N-sustituido, tales como N-etil p-mentano-3-carboxamida ("WS-3") (Millennium Specialty Chemicals, Jacksonville, FL). Son bien conocidos en la técnica ejemplos adicionales de otros ingredientes inactivos. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005).

Las formulaciones actuales de antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 para el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata (BPH), tales como los productos comerciales Rapaflo® o Urorec®, liberan el ingrediente activo inmediatamente después de tragarla y, de este modo, son formulaciones de "liberación inmediata" (o "IR"). Sin embargo, para un producto anticonceptivo, las realizaciones de la invención que comprenden una formulación de las composiciones anticonceptivas no hormonales en las que el efecto terapéutico sea capaz de resistir un retraso en la ingesta pueden ser particularmente deseables. Tales formulaciones pueden denominarse formulaciones de "liberación prolongada" (o "ER"). En tales realizaciones, la demora de un sujeto masculino en la ingesta, o la falta de ingesta, de una (o más) dosis no anularía el efecto anticonceptivo del régimen de tratamiento, y también permitiría un ajuste día a día a un tiempo de ingesta más conveniente

Según una primera realización, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir del tercer día de dos ingestas diarias consecutivas sin impacto en el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino, tal retraso que no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo, preferiblemente que no supere las 2, 4, 6 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

Según una segunda realización, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir del cuarto día de tres ingestas diarias consecutivas sin impacto en el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino, tal retraso que no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

Según una tercera realización, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir del quinto día de cuatro ingestas diarias consecutivas sin impacto en el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino, tal retraso que no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

Según una cuarta realización, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir del sexto día de cinco ingestas diarias consecutivas sin impacto en el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino, tal retraso que no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

Según una quinta realización, la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir del séptimo día de seis ingestas diarias consecutivas sin impacto en el efecto anticonceptivo en el sujeto masculino, tal retraso que no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

En una realización, el método anticonceptivo de administración una vez al día se lleva a cabo durante al menos dos días. En una realización, el método anticonceptivo de administración una vez al día se lleva a cabo durante al menos tres días. En una realización, el método anticonceptivo de administración una vez al día se lleva a cabo durante al menos cuatro días. En una realización, el método anticonceptivo de administración una vez al día se lleva a cabo durante al menos durante al menos cinco. En una realización, el método anticonceptivo de administración una vez al día se lleva a cabo durante al menos seis días.

Según las realizaciones mencionadas anteriormente, el retraso de una administración diaria posterior no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 2, 4, 6, 8, 10 12, 16, 20 o 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 2 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 4 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 6 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 8 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 10 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 12 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 16 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 20 horas desde el día anterior a la hora de consumo. En una realización, el retraso no supere las 24 horas desde el día anterior a la hora de consumo.

Sólo a modo de ejemplo, el efecto anticonceptivo se puede diseñar para resistir una ingesta retrasada de 6 horas (por ejemplo, el efecto anticonceptivo se mantiene hasta 24 horas y un retraso adicional de seis horas, durante un total de 30 horas después de la dosis).

5 En realizaciones de la invención, esta duración de acción es más prolongada y la administración diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 se puede retrasar a partir de la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta administración diaria.

Cabe señalar que los medios típicos o convencionales para lograr un alargamiento de la duración de la acción - un aumento de la dosis terapéutica - no es una opción viable en el caso de los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1, ya que puede exponer la paciente a un aumento en el riesgo de hipotensión ortostática.

10 En una realización, la forma de dosificación se autoadministra.

La forma de dosificación puede ser enteral, particularmente oral, bucal o sublingual. La administración oral, bucal, sublingual o transdérmica se puede realizar de forma discreta sin necesidad de ningún dispositivo externo. En una realización particular de la invención, la forma de dosificación puede comprender gránulos en una cápsula dura que contiene una cantidad biológicamente eficaz de un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 para garantizar la anticoncepción durante una duración determinada. En dicha realización, los gránulos pueden comprender (i) un núcleo inerte, (ii) una capa de fármaco aplicada al núcleo inerte, que comprende el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 y un aglutinante, y (iii) un recubrimiento de liberación controlada que rodea la capa del fármaco. Otras realizaciones de la invención también pueden comprender, opcionalmente, un surfactante en combinación con el punto (ii).

20 Adicional o alternativamente, los gránulos pueden ser gránulos de matriz de un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 rodeados por un revestimiento de liberación controlada y llenados en una cápsula, tales como por ejemplo una cápsula dura. Alternativamente, los gránulos se pueden comprimir en un comprimido. Las composiciones descritas en este párrafo, incluidos los métodos de preparación de estas, son bien conocidas en la técnica farmacéutica. WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005).

25 En dicha realización, las formulaciones que se usarán en los métodos de la invención pueden ser, incluir o parecerse a comprimidos o microcomprimidos en una cápsula dura, un comprimido recubierto, un comprimido de hidromatriz o un comprimido osmótico que contenga una cantidad biológicamente eficaz del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 para garantizar la anticoncepción durante un período determinado. Por lo tanto, las realizaciones de la invención pueden comprender comprimidos, específicamente comprimidos de matriz del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 rodeados por un recubrimiento de liberación controlada y rellenos en una cápsula dura. Los comprimidos se pueden recubrir opcionalmente con un recubrimiento de liberación controlada antes de su formulación en un comprimido. El comprimido obtenido se puede revestir además con un revestimiento de liberación controlada. Un comprimido recubierto puede ser o comprender un comprimido de matriz del antagonista del receptor adrenérgico alfa-1 rodeado por un recubrimiento de liberación controlada.

30 En tal realización, las composiciones administradas en el uso según la presente invención se formulan en formas que comprenden gránulos o comprimidos. Los gránulos o comprimidos se pueden recubrir opcionalmente con un recubrimiento de liberación controlada.

40 Los gránulos o comprimidos, como se describió anteriormente, se pueden rellenar adicionalmente en una cápsula que opcionalmente comprende un recubrimiento de liberación controlada.

En una realización, la composición está en forma de múltiples partículas. En tal realización, luego se puede llenar una cápsula con las partículas o gránulos descritos anteriormente. El número suficiente de estas partículas o gránulos dentro de la cápsula lo determina un experto en la técnica con vistas a alcanzar la dosis diaria del antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1.

45 En una realización, el efecto anticonceptivo resultante de desencadenar aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa y la ausencia de efectos secundarios no deseados en el sujeto masculino se logra independientemente del consumo de alimentos por parte del sujeto masculino.

50 En una realización, el efecto anticonceptivo resultante de desencadenar aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa en el sujeto masculino tiene la misma eficacia y/o perfil de seguridad independientemente del consumo de alimento por parte del sujeto masculino.

En una realización, la composición que comprende el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 incluye o consiste en al menos una partícula, preferiblemente al menos una partícula recubierta, y el diámetro promedio de partícula está en el intervalo de 0.01 a 5 mm, preferiblemente 0.1 a 2 mm.

55 Como se describió anteriormente, las realizaciones de la invención pueden comprender formas de dosificación unitarias tales como gránulos o comprimidos en una cápsula que se liberan en el estómago. Con un tamaño

- suficientemente pequeño (por ejemplo, con un diámetro ≤ 5 mm, preferiblemente ≤ 2 mm) para progresar al intestino en el flujo de los fluidos digestivos, los gránulos o comprimidos no se retienen en el estómago con la comida. De este modo, el efecto alimentario habitual observado para la silodosina, que se basa en una evacuación tardía del estómago en presencia de alimentos, no afecta a tales formulaciones. En tal realización, el diámetro medio de las partículas varía desde 0.01 a 5 mm, preferiblemente desde 0.1 a 2 mm.
- 5 En una realización, las partículas descritas anteriormente están englobadas en una cápsula, llenándose cada cápsula con partículas en un número suficiente para alcanzar la dosis diaria.
- En realizaciones de la invención, los gránulos o comprimidos también se pueden diseñar con una densidad específica para evitar el efecto alimenticio. Si la densidad de los gránulos o comprimidos es demasiado baja, flotarán en la parte superior de los fluidos gástricos contenidos en el estómago durante un estado de ayuno, retrasando el tránsito al intestino. De acuerdo con lo anterior, en realizaciones de la invención, la densidad diana de los gránulos o comprimidos se puede diseñar para evitar el fenómeno de flotación. En realizaciones de la invención, puede ser deseable una densidad que varíe desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1.6. Sin embargo, los expertos en la técnica apreciarán que otras densidades pueden ser apropiadas o ideales.
- 10 En las realizaciones de la invención, también se puede usar un comprimido de hidromatriz como forma de dosificación, particularmente, por ejemplo, un comprimido de una o múltiples capas que comprende un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 y un excipiente hidrófilo. Las composiciones descritas en este párrafo, incluidos los métodos de preparación de estas, son bien conocidas en la técnica farmacéutica. (Peter Timmins, Samuel R. Pygall, Colin D. Melia. Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release (2014), Rumondor ACF et al. Minitablets: Manufacturing, Characterization Methods, and Future Opportunities. July 30, 2016. Nokhodchi A. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. BioImpacts (2012) 2(4):175-187).
- 15 Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1
- La composición implementada en la presente invención comprende silodosina como antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1.
- 20 En una realización preferida, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es (R)-Silodosina. En una realización, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es (R)-Silodosina en forma polimórfica o amorfa.
- La (R)-Silodosina puede ser particularmente ventajosa porque es un antagonista conocido de los receptores adrenérgicos alfa-1 y, en particular, tiene alta afinidad y selectividad hacia los receptores adrenérgicos alfa-1 humanos ($pK_i = 10.4 \pm 0.07$) (CDER, NDA 22-206, PHARMACOLOGY REVIEWS. Sep 2008).
- 30 En realizaciones de la formulación descrita en este documento, las composiciones no hormonales también pueden permitir el consumo con o sin alimentos. Por lo general, como se describe en este documento, los bloqueadores alfa-1 se pueden administrar con alimentos para disminuir el pico de su concentración en plasma y, en consecuencia, limitar la aparición de efectos secundarios cardiovasculares. Se sabe que el llamado "efecto alimentario" afecta el perfil farmacocinético de las formulaciones tradicionales de (R)-Silodosina, lo que lleva a un $T_{m\acute{a}x}$ retardado y una $C_{m\acute{a}x}$ más baja. (El documento EMA/793234/2009. Informe de evaluación del CHMP para Urorec. Procedimiento No. EMEA/H/C/001092. 10 de enero de 2010). Se supone que estos efectos se deben al retraso en la evacuación del estómago en presencia de alimentos. En consecuencia, el uso de la composición según la invención tiene un interés muy particular, ya que puede ser usado por la población en general, y no es necesaria ninguna advertencia específica sobre la ingesta de comidas o alimentos antes, en el momento o después de la administración.
- 35 En realizaciones de la invención, el uso de la composición ofrece una exposición eficaz durante aproximadamente 30 horas permitiendo el mantenimiento del efecto anticonceptivo.
- En una realización particular, la forma de dosificación oral diaria única comprende aproximadamente 12 mg de antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1; y dicha composición proporciona un perfil farmacocinético de antagonista del receptor adrenérgico alfa-1 que tiene:
- 45 i) un $T_{m\acute{a}x}$ que varía desde aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 horas; y
- ii) una $C_{m\acute{a}x}$ media que es inferior a aproximadamente 70 ng/ml.
- En otra realización particular, la forma de dosificación oral diaria única comprende aproximadamente 8 mg de antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1; dicha composición proporciona un perfil farmacocinético de antagonista del receptor adrenérgico alfa-1 que tiene:
- 50 i) un $T_{m\acute{a}x}$ que varía de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 horas; y
- ii) una $C_{m\acute{a}x}$ media que es inferior a aproximadamente 50 ng/ml.

5 En realizaciones de la invención, una dosis de la administración diaria consecutiva se puede retrasar en veinticuatro horas (por ejemplo, solo a modo de ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 6, aproximadamente 8, aproximadamente 10, aproximadamente 12, aproximadamente 15, aproximadamente 18, o aproximadamente 21 horas) sin afectar o alterar el efecto anticonceptivo de la composición. En realizaciones de la invención, se puede omitir u omitir una dosis de modo que no se administre ninguna dosis durante más de aproximadamente 24 horas (por ejemplo, solo a modo de ejemplo, aproximadamente 24, aproximadamente 36, aproximadamente 48, aproximadamente 60, aproximadamente 72, aproximadamente 84, o aproximadamente 96 horas).

10 Por lo tanto, las realizaciones de la invención incluyen métodos y composiciones para administrar un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1, o más en particular silodosina, que no deteriora, o no perjudica significativamente, la calidad del orgasmo para el sujeto masculino (a menudo medido por el Escala de calificación numérica, NRS, para la calidad del orgasmo). Otros efectos secundarios potenciales que la invención reivindicada evitaría o mantendría en un mínimo, incluyen malestar durante la eyaculación, disminución del deseo sexual, sentimientos de virilidad reducida, angustia por eyaculación, disminución de la satisfacción, disminución o aumento indeseable del tiempo de latencia de la eyaculación intravaginal o eyaculación precoz.

15 En las realizaciones de la invención, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 o la silodosina en particular, está presente solo o en asociación con otro agente activo, o en combinación con otro agente activo.

Coadministración

20 En una realización de la invención, el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 como se describió previamente puede incluirse o usarse en las composiciones anticonceptivas no hormonales en cualquier forma específica que se acaba de describir. En otra realización, las composiciones anticonceptivas no hormonales pueden incluir o usar una combinación de antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa-1 como se describió previamente u otros componentes en los intervalos o cantidades generalmente conocidos en la técnica.

25 En una realización, el uso de la composición en el método anticonceptivo de administración diaria comprende además una administración simultánea o secuencial de una composición adicional. En una realización, la composición adicional está relacionada o no con la salud sexual del sujeto masculino. En una realización, la composición adicional no afecta el sistema cardiovascular del sujeto masculino. En una otra realización, la composición adicional afecta al sistema cardiovascular del sujeto masculino. Más en particular, la composición adicional puede inducir la disminución de la presión arterial del sujeto masculino.

30 Ventajosamente, el perfil de seguridad del método anticonceptivo masculino de la presente invención permite la administración simultánea o secuencial de una composición adicional que puede reducir la presión arterial del paciente, sin riesgo de una crisis hipotensiva.

35 Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5), por ejemplo, son una clase de fármacos usados en el tratamiento de la disfunción eréctil que tienen como efecto adverso la disminución de la presión arterial de los sujetos. Las realizaciones de la invención pueden comprender la coadministración de inhibidores de la PDE5 y (R)-Silodosina en pacientes masculinos que padecen disfunción eréctil y desean seguir un método anticonceptivo masculino.

En una realización, el uso de la composición en el método anticonceptivo de administración diaria comprende además una administración simultánea o secuencial de una composición adicional apropiada para tratar la disfunción eréctil; preferiblemente, la composición adicional comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa-5.

40 Los inhibidores de la PDE5 son vasodilatadores leves asociados con pequeñas disminuciones de la presión arterial. (Huang S; and Lie J. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. PT (2013) 38(7): 407, 414-419). Los bloqueadores alfa también son compuestos vasoactivos bien conocidos. De este modo, la coadministración de inhibidores de la PDE5 y bloqueadores alfa puede, en algunas circunstancias, dar como resultado un efecto vasodilatador aditivo, particularmente en poblaciones de pacientes que probablemente recibirán inhibidores de la PDE5 en la práctica clínica. (Schwartz B, Kloner R. Drug Interactions With Phosphodiesterase-5 Inhibitors Used for the Treatment of Erectile Dysfunction or Pulmonary Hypertension. CIRCULATION (2010) 122:88-95) (CDER, NDA 22-206, Medical Reviews, Sep 2008). Sin embargo, las realizaciones de la invención descritas en este documento incluyen una formulación ER de (R)-Silodosina con una $C_{m\acute{a}x}$ de bloqueador alfa disminuido. Debido a que los efectos secundarios cardiovasculares de los bloqueadores alfa, están relacionados con su $C_{m\acute{a}x}$, una formulación ER de (R)-Silodosina probablemente minimizaría el potencial de efectos secundarios aditivos durante la coadministración con inhibidores de la PDE5.

45 Otra forma típica de limitar el riesgo de efectos secundarios de la coadministración de un bloqueador alfa y un inhibidor de la PDE5 es separar la ingesta de cada fármaco en varias horas, como informan Schwartz et al. La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ (tiempo en que se alcanza el pico de concentraciones en plasma) de los 4 inhibidores de la PDE-5 actualmente comercializados (sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil) varía desde 0.5 a 2 (Sharon A. Huang; and Janette D. Lie. Phosphodiesterase- 5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. P&T (2013) 38 (7):407-419). La mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de (R)-Silodosina L es de aproximadamente 2 horas (CDER, NDA 22-206, CLINICAL

PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEWS. Jul 2008). Cuando el bloqueador alfa y el inhibidor de PDE-5 se toman con varias horas de diferencia, la $C_{m\acute{a}x}$ de cada compuesto no se alcanza al mismo tiempo, por lo que el efecto acumulativo es menor. Sin embargo, como se describe en este documento, en realizaciones de la presente invención, tales como una formulación ER de (R)-Silodosina, la $C_{m\acute{a}x}$ es más baja que en las formulaciones tradicionales/IR de (R)-Silodosina y el $T_{m\acute{a}x}$ se retrasa más aparte del $T_{m\acute{a}x}$ de su inhibidor de la PDE5 asociado. De este modo, es posible coadministrar una composición de bloqueador alfa como se describe en este documento así como el inhibidor de PDE-5 al mismo tiempo para la conveniencia del paciente y una mejor observancia.

Ventajosamente, las formulaciones de liberación prolongada de antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa permiten la administración simultánea o secuencial de una composición adicional que puede reducir la presión arterial del paciente, sin riesgo de una crisis hipotensiva. El antagonista de los receptores adrenérgicos alfa es el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 (R)-Silodosina. En una realización, las formulaciones de liberación prolongada se adaptan según el conocimiento general del experto en la técnica. En una realización, las formulaciones de liberación prolongada son las formulaciones de liberación prolongada según la presente invención.

Dado que la prevalencia de disfunción eréctil y de hiperplasia prostática benigna aumenta en hombres que envejecen, las realizaciones de la invención pueden comprender la coadministración de inhibidores de PDE5 y (R)-Silodosina en formulaciones de liberación prolongada para el tratamiento de pacientes masculinos que padecen ambas patologías.

Empaquetamiento

En una realización específica, se pueden incorporar varios ingredientes activos en múltiples composiciones como un kit. En algunas realizaciones, las composiciones anticonceptivas no hormonales descritas en este documento se pueden envasar como kits usando materiales conocidos para los expertos en la técnica.

El empaquetamiento de la presente invención puede comprender o usar una combinación de composiciones, que incluyen pero no se limitan a inhibidores de PDE5. Adicional o alternativamente, los kits pueden incluir además, a modo de ejemplo, uno o más métodos anticonceptivos de respaldo proporcionados en caso de que sea necesario. Por ejemplo, las realizaciones de la invención pueden comprender una composición formulada para mantener un efecto anticonceptivo en un sujeto masculino durante aproximadamente 30 horas.

En las formas de realización de la invención, el empaque se puede envasar en una bolsita o paquete. En tales realizaciones, un empaque puede comprender una o más formas de dosificación individuales. En algunas realizaciones, cada empaque puede comprender dos formas de dosificación individuales. En algunas realizaciones, cada empaque puede comprender tres formas de dosificación individuales.

Adicional o alternativamente, en realizaciones de la invención, una forma de dosificación unitaria se puede envolver individualmente, envasar como unidades múltiples en tiras de papel, preferiblemente blísteres, o en viales de cualquier tamaño, sin limitación. En una realización, las dosis unitarias son unidades de dosificación oral separables individualmente que comprenden la composición que se va a implementar según la invención. Las composiciones solubles por vía oral de la invención se pueden envasar en dosis unitarias, rollos, botellas a granel y combinaciones de los mismos, sin limitación.

Por lo tanto, la invención también se refiere a un empaque de dosis unitarias de la composición de la invención. La composición, como se describió previamente, incluye un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 en una cantidad que varía desde que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg, preferiblemente el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es la (R)-silodosina en una cantidad de 8 a 12 mg.

En una realización, el empaque de anticonceptivo masculino comprende al menos una unidad de empaque; en el que dicha unidad de empaquetamiento comprende desde aproximadamente 7 a aproximadamente 30 dosis unitarias envasadas por separado de la composición como se describe en la presente invención.

En una realización, el empaque de anticonceptivo masculino comprende desde aproximadamente 7 a aproximadamente 28 dosis unitarias. El empaque de anticonceptivo masculino puede comprender 7, 14, 28, 56 u 84 dosis unitarias. El empaque del anticonceptivo masculino puede ser apropiado para períodos más largos del método anticonceptivo masculino no hormonal de la presente invención. En tales realizaciones, el empaque anticonceptivo masculino comprende 7, 14, 28, 56, 84 o 168 a 365 dosis unitarias de la composición como se describe en la presente invención.

Según otra realización, el empaque de anticonceptivo masculino comprende desde aproximadamente 10 a aproximadamente 30 dosis unitarias. El empaque de anticonceptivo masculino puede comprender 10, 20, 30, 60 o 90 dosis unitarias. El empaque del anticonceptivo masculino puede ser apropiado para períodos más largos del método anticonceptivo masculino no hormonal de la presente invención. En tales realizaciones, el empaque de anticonceptivo masculino comprende 10, 20, 30, 60, 90 o 180 a 360 dosis unitarias de la composición como se describe en la presente invención.

En una realización, las dosis unitarias se colocan en al menos un blíster. El empaque del anticonceptivo masculino está adecuadamente etiquetado y puede comprender además instrucciones para el método anticonceptivo masculino según la presente invención.

Formulaciones parenterales

5 Sin embargo, la presente invención no se limita a la administración oral de, por ejemplo, cápsulas, comprimidos y similares. Las realizaciones de la invención pueden ser o comprender otras formas de dosificación o métodos, tales como inyección, parche transdérmico o implante subdérmico. Estos también son bien conocidos en la técnica y en realizaciones de la invención pueden ser similares a productos anticonceptivos femeninos comparables, tales como, por ejemplo, Depo-Provera®, Ortho Evra®, y Nexplanon®, respectivamente.

10 Definiciones

En la presente invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

15 - "Aproximadamente" se usa en este documento para significar aproximadamente, más o menos, alrededor o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" precede a una cifra significa más o menos el 20% del valor de dicha cifra. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos en un 20%.

- "Aspermia" se refiere a la falta de producción de semen.

- "Azoospermia" se refiere a la ausencia de espermatozoides en el semen.

20 - "Método anticonceptivo" significa un método que está definido por un esquema de administración y una regla de olvido (posibilidad de aceptar un retraso en la absorción, sin efecto negativo), que mantiene el efecto anticonceptivo del fármaco y lo hace eficiente y apropiado para su uso regular y amplio por parte de la población en general. En otras palabras, en un método anticonceptivo en el sentido de esta invención, el hecho de no administrar una dosis diaria durante el régimen de dosificación diaria al sujeto masculino puede no afectar el estado continuo de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa, especialmente si el fallo ocurre después de una administración continua de al menos 2, preferiblemente al menos 5 días anteriores.

25 - "Forma de dosificación" puede ser la forma en la que se administra la dosis al sujeto o paciente. El fármaco o suplemento se administra generalmente como parte de una formulación que incluye agentes no médicos. La forma de dosificación tiene características físicas y farmacéuticas únicas. Las formas de dosificación, por ejemplo, pueden ser sólidas, líquidas o gaseosas. Las "formas de dosificación" pueden incluir, por ejemplo, una cápsula, comprimido, comprimido oblongo, una cápsula de caparazón blando, tal como un comprimido oblongo de gel (cápsula de gel), jarabe, una composición líquida, un polvo, un polvo concentrado, un polvo concentrado mezclado con un líquido, una forma que se puede ingerir, una forma granulada, una forma de pellas y una solución líquida oral. Las formas de dosificación también pueden incluir un implante subdérmico, parche transdérmico, forma inyectable, pulverizador nasal, comprimidos adhesivos o soluciones administradas por vía transmucosa.

35 - "Excipiente" se refiere a cualquier compuesto que sea un ingrediente inactivo de una composición descrita. La definición de "ingrediente inactivo" como se usa en este documento sigue a la de the U.S. Food and Drug Administration, como se define en 21 C.F.R. § 201.3 (b) (8), que es cualquier componente de un fármaco que no sea el ingrediente activo. Como se usa en este documento, el término "inerte" se refiere a cualquier compuesto que sea un ingrediente inactivo de una composición descrita. El término "ingrediente activo", en el sentido de la invención, incluye cualquier compuesto destinado a proporcionar una actividad farmacológica y un perfil farmacéutico según sea necesario para un método anticonceptivo masculino.

40 - "Anticoncepción de sujetos masculinos" un método usado en hombres para prevenir el embarazo de sus parejas sexuales femeninas; se puede referir a la inducción de una de la(s) condición (es) de aspermia, azoospermia y/u oligozoospermia severa de tal manera que hace que el sujeto masculino no pueda concebir.

45 - "Multipartículas" significa que comprende más de una partícula, el término partícula significa una esfera, una microesfera, un comprimido, un microcomprimido, una cápsula o una microcápsula. El término multipartículas puede incluir partículas agrupadas, peletizadas, comprimidas o sueltas.

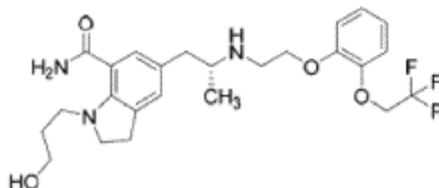
- "Administración una vez al día" significa aproximadamente a la misma hora, esto es, más o menos 2 horas.

50 - "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, están dentro del alcance del buen juicio farmacéutico/médico, apropiados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, alergia, respuesta, u otro problema o complicación, acorde con una proporción beneficio/riesgo razonable. De este modo, la frase "portadores farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, se refiere a tales compuestos y materiales apropiados definidos anteriormente que se pueden agregar a la forma de dosificación para ayudar en el procesamiento satisfactorio de la forma de dosificación o proporcionar características físicas deseables a la forma de dosificación. Por ejemplo, "portadores

farmacéuticamente aceptables" pueden incluir, pero no se limitan a, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, deslizantes, colorantes, emulsionantes, desintegrantes, almidones, agua, aceites, alcoholes, conservantes y azúcares.

- "Oligozoospermia severa" se refiere al semen con un número total bajo o una concentración baja de espermatozoides, por lo general aproximadamente menos o igual a 1×10^6 espermatozoides por eyaculado.

- 5 - "Silodosina" se refiere al compuesto 1-(3-hidroxiopropil)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]etil]amino]propil]indolina-7-carboxamida. La fórmula molecular es $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$ y tiene un peso molecular de 495.53. En una realización preferida, se usa el estereoisómero (R) de silodosina, "(R)-Silodosina". La (R)-Silodosina formalmente conocida como (-)-(R)-1-(3-hidroxiopropil)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenoxi]etil]amino]propil]indolina-7-carboxamida que tiene la siguiente fórmula:



10 La "(R)-Silodosina" es un polvo que parece blanco o amarillo pálido/blanco. Se funde a aproximadamente 105 a 109 °C. Es muy soluble en ácido acético, libremente soluble en alcohol y muy poco soluble en agua.

15 - "Sujeto", como se usa en este documento, comprende todos y cada uno de los organismos e incluye el término "paciente". "Sujeto" puede referirse a un ser humano o cualquier otro animal. Los sujetos se pueden denominar "sujeto (s) masculino (s)" o "sujeto (s) femenino (s)" dependiendo de su sexo respectivo. En una realización, el "sujeto" es un sujeto humano masculino sano. En una segunda realización, el sujeto es un ser humano masculino que padece disfunción eréctil. En una tercera realización, el sujeto es un ser humano masculino que padece hiperplasia prostática benigna (BPH). En una cuarta realización, el sujeto es un ser humano masculino que padece tanto hiperplasia prostática benigna (BPH) como disfunción eréctil.

20 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que ilustra la velocidad de disolución de la formulación A de liberación prolongada (ER) de (R)-Silodosina, en comparación con la velocidad de disolución de una formulación de liberación inmediata (IR) de (R)-Silodosina.

25 La figura 2 es un gráfico que ilustra los perfiles de concentración en plasma frente al tiempo para la (R)-Silodosina después de múltiples administraciones orales diarias de formulaciones de liberación prolongada de 12 u 8 mg de (R)-Silodosina. También se presenta en el gráfico la concentración en plasma obtenida 24 h después de una sola administración de 8 mg de (R)-Silodosina en una formulación de liberación inmediata (C24).

30 La figura 3 es un gráfico que ilustra el perfil de concentración en plasma frente al tiempo para la (R)-Silodosina después de múltiples administraciones orales diarias de 12 u 8 mg de formulación de liberación prolongada (ER) de (R)-Silodosina y una sexta ingesta retardada de 6 horas. También se presenta en el gráfico la concentración en plasma obtenida 24 h después de una única administración de 8 mg de (R)-Silodosina en una formulación de liberación inmediata (C24).

35 La figura 4 es un gráfico que ilustra el perfil de concentración en plasma frente a tiempo para la (R)-Silodosina después de múltiples administraciones orales diarias de 12 u 8 mg de formulación de liberación prolongada (ER) de (R)-Silodosina y una sexta ingesta omitida. También se presenta en el gráfico la concentración en plasma obtenida 24 h después de una única administración de 8 mg de (R)-Silodosina en una formulación de liberación inmediata (C24).

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente, pero no se limita, mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Formulación de liberación prolongada de (R)-Silodosina

40 Este ejemplo se refiere a formulaciones de liberación prolongada de (R)-Silodosina.

Los gránulos de liberación controlada de (R)-Silodosina se preparan de acuerdo con la presente invención de la siguiente manera. La (R)-Silodosina se suspende en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (Opadry©) y fosfato de potasio monobásico (KH_2PO_4). La composición de la suspensión de (R)-Silodosina se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Composición de la suspensión de (R)-Silodosina

	% p/p
Silodosina	9.60
HPMC (Opadry®)	10.00
KH ₂ PO ₄	0.68
Agua purificada	79.72

A continuación, se pulveriza la suspensión, bajo agitación continua, sobre núcleos inertes de esferas de celulosa y se secan los gránulos obtenidos. La composición de los gránulos obtenidos se presenta en la tabla 2.

Tabla 2. Composición de los gránulos de (R)-Silodosina

	% p/p
Silodosina	4.36
HPMC (Opadry®)	4.54
KH ₂ PO ₄	0.31
Microesferas de celulosa (Cellets®)	90.79

5

A continuación, se pulveriza una solución de revestimiento acuosa que contiene etilcelulosa (ECD Aquacoat®, 26.67% p/p) y sebacato de dibutilo (DBS, 2.0% p/p) sobre los gránulos de (R)-Silodosina y se seca. La composición de los gránulos protegidos se presenta en la tabla 3.

Tabla 3. Composición de gránulos protegidos con (R)-Silodosina

	% p/p
Silodosina	4.15
HPMC (Opadry®)	4.32
KH ₂ PO ₄	0.30
Microesferas de celulosa (Cellets®)	86.47
Aquacoat ECD/DBS	4.76

10

Los gránulos recubiertos se recubren adicionalmente mediante pulverización con una solución acuosa de recubrimiento de liberación prolongada de etilcelulosa (ECD Aquacoat®, 25.25% p/p), sebacato de dibutilo (DBS, 1.89% p/p) y goma guar (0.53% p/p). Los gránulos de liberación prolongada se secan y su composición final se presenta en la tabla 4, en adelante denominada formulación A.

15

Tabla 4. Composición de gránulos de liberación prolongada de (R)-Silodosina, Formulación A

	% p/p
Silodosina	3.32
HPMC (Opadry®)	3.46
KH ₂ PO ₄	0.23
Microesferas de celulosa	69.18
Aquacoat ECD/DBS	3.81

Aquacoat ECD/goma guar/DBS	20.00
----------------------------	-------

El tamaño medio de partícula fue inferior a 2 mm y su densidad media superior a 1.

Se llenaron cápsulas duras con la cantidad apropiada de formulación A hasta un contenido final de 8 y 12 mg por cápsula.

5 Ejemplo 2: Velocidad de disolución de liberación prolongada de (R)-Silodosina

La prueba de disolución para comparar la velocidad de disolución de (R)-Silodosina de la formulación de liberación inmediata de referencia (Urorec®) y de la formulación A experimental de liberación prolongada según el ejemplo 1 se llevó a cabo a 50 rpm en 900 mL de solución de HCl 0.1 N en un aparato de tipo 2 de la USP a 25 °C. Los resultados de esta velocidad de disolución comparativa se presentan en la figura 1.

10 La velocidad de disolución de la formulación de liberación prolongada se ralentiza en comparación con la de las formulaciones de liberación inmediata de referencia, tales como por ejemplo Rapaflo® o Urorec®.

Ejemplo 3: Efecto anticonceptivo de administración única

15 Se emprende un estudio para evaluar la eficacia de las composiciones de la presente invención en el tratamiento de sujetos masculinos. El objetivo del estudio es determinar si la ingesta oral de una (R)-Silodosina produce un efecto anticonceptivo.

Se inscribieron un total de 7 sujetos, de edades comprendidas entre los 18 y los 40 años, en un estudio de etiqueta abierta. Se realiza un análisis inicial del semen de cada sujeto, recolectado mediante masturbación después de 3 días de abstinencia. Cada sujeto recibe una dosis única de 12 mg de (R)-Silodosina.

20 Se realiza un análisis de semen de cada sujeto 24 h después de la dosificación. El análisis muestra los resultados en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Eficacia anticonceptiva de una sola dosis de 12 mg de (R)-silodosina

Efecto	24h (N=7)
Aspermia	6/7
Azoospermia	1/7
Efecto anticonceptivo	7/7

Como se muestra en la tabla 5, la administración de la formulación de (R)-Silodosina conduce a un efecto anticonceptivo (aspermia o azoospermia) en el 100% de los sujetos masculinos.

25 El estudio también mostró que la administración de la composición no alteraba la función eréctil ni la calidad del orgasmo en ninguno de los sujetos masculinos.

Ejemplo 4: Propiedades farmacocinéticas de la (R)-Silodosina

30 Las propiedades farmacocinéticas de (R)-Silodosina (SIL) se modelan en base a los perfiles de concentración en plasma frente al tiempo de uso obtenidos después de una sola administración de 8 mg de (R)-Silodosina a voluntarios sanos. Los datos de (R)-Silodosina se describen mediante un modelo bicompartimental con una constante de velocidad de entrada de primer orden. Las propiedades farmacocinéticas de (R)-Silodosina se midieron sobre la base de las concentraciones en plasma observadas. Las concentraciones en plasma observadas validan los métodos de simulación de concentración en plasma de (R)-Silodosina.

35 Dado que las propiedades farmacocinéticas de la (R)-Silodosina son lineales en el intervalo de dosis de 1 a 24 mg y son independientes del tiempo, los modelos son apropiados para predecir los perfiles farmacocinéticos de los compuestos administrados en diferentes dosis bajo múltiples regímenes de dosificación.

40 La anticoncepción se mantiene hasta 24 h después de la administración de una dosis única de 12 mg de (R)-Silodosina. La C24 es la concentración en plasma de (R)-Silodosina 24 horas después de la dosis. De este modo, un régimen de dosificación que mantenga las concentraciones en plasma de (R)-Silodosina significativamente por encima de C24 da como resultado una anticoncepción continua.

Debería ser suficiente mantener la concentración de (R)-Silodosina a un nivel al menos igual a C24; sin embargo, debido a la variabilidad de las propiedades farmacocinéticas de la (R)-Silodosina y la variabilidad del metabolismo individual, es importante proporcionar un margen de seguridad significativo (esto es, concentración mínima de (R)-Silodosina significativamente mayor que C24).

5 Ejemplo 5: Exposición eficaz después de administraciones repetidas de (R)-Silodosina

El modelo se usa para simular las propiedades farmacocinéticas de (R)-Silodosina después de al menos dos a al menos cinco administraciones diarias de 8 mg de (R)-Silodosina. Después de la administración de la formulación A de (R)-Silodosina, las concentraciones en plasma de (R)-Silodosina están constantemente por encima de C24, como se muestra en la figura 2.

10 La exposición eficaz de la concentración de (R)-Silodosina es significativamente superior a la concentración de C24 en cuanto a la segunda administración, lo que demuestra que se mantiene la eficacia anticonceptiva.

Además, la concentración en plasma máxima (C_{máx}) es inferior a la C_{máx} medida después de la administración de formulaciones de liberación inmediata de 8 mg de (R)-Silodosina en las que las autoridades sanitarias consideran aceptable el riesgo de hipotensión ortostática.

15 De este modo, la administración de la formulación A de (R)-Silodosina reduce el riesgo de hipotensión ortostática inaceptable.

Ejemplo 6: Ingesta retardada u omitida no afecta el efecto anticonceptivo

20 La administración de formulaciones de liberación prolongada de (R)-Silodosina de 8 y 12 mg según la formulación A permite mantener la anticoncepción durante todo el tratamiento una vez al día, incluso en caso de ingesta retardada y en caso de una sola omisión.

Un retraso de 6 horas en la sexta ingesta (ingesta a las 126 horas en lugar de 120 horas) no permite que la concentración de (R)-Silodosina caiga por debajo de la concentración de C24, como se ilustra en la figura 3.

Adicionalmente, la concentración en plasma de (R)-Silodosina se mantiene por encima de C24 incluso si se omite la administración del sexto día, como se ilustra en la figura 4.

25 De este modo, como lo confirman los resultados presentados en las figuras 3 y 4, la administración según la presente invención es capaz de mantener la anticoncepción a lo largo de la duración del tratamiento, incluso en caso de ingesta retrasada u omitida.

REIVINDICACIONES

1. Composición para su uso en un método anticonceptivo no hormonal para un sujeto masculino, en la que dicha composición es una formulación de liberación prolongada que comprende:
- un antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1; y
- 5 - al menos un portador farmacéuticamente aceptable,
- en la que el método anticonceptivo incluye una administración una vez al día de dicha composición aproximadamente a la misma hora cada día, desencadenando una aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa reversible continua en el sujeto masculino,
- 10 en la que después de un período inicial de al menos dos días consecutivos, la anticoncepción no se ve afectada por un retraso en la ingesta posterior una vez al día, y
- en la que el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 es (*R*)-silodosina.
2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición se administra por vía oral.
3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que, después del período inicial de días consecutivos, la ingesta de una siguiente dosis se puede retrasar desde 6 a 18 horas después de la última hora de dosis diaria regular, y se mantiene la condición de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa en el sujeto masculino.
- 15
4. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que después del período inicial de días consecutivos, la falta de ingesta de una dosis diaria no afecta el estado continuo de aspermia, azoospermia u oligozoospermia severa que respalda el método anticonceptivo para 36 a 48 horas desde la última ingesta.
- 20
5. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el método anticonceptivo se lleva a cabo durante al menos ocho días.
6. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 está en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg.
- 25
7. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la (*R*)-silodosina está en forma polimórfica o amorfa.
8. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición incluye o consta de al menos una partícula, preferiblemente al menos una partícula recubierta, y el diámetro promedio de partícula está en el intervalo de 0.01 a 5 mm, preferiblemente 0.1 a 2 mm.
- 30
9. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que las partículas están englobadas en una cápsula, llenándose cada cápsula con partículas en un número suficiente para alcanzar la dosis diaria.
10. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la anticoncepción se logra independientemente del consumo de alimentos por parte del sujeto masculino.
- 35
11. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el método anticonceptivo de administración diaria comprende además una administración simultánea o secuencial de una composición adicional apropiada para tratar la disfunción eréctil; preferiblemente, la composición adicional comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa-5.
- 40
12. Empaques que comprenden al menos 7, 14, 28, 56, 84 o 168 a 365 dosis unitarias; o 10, 20, 30, 60, 90 o 180 a 360 dosis unitarias de la composición para su uso descrita en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, siendo cada dosis unitaria una dosis diaria.
13. Empaque según la reivindicación 12, en el que la composición incluye (*R*)-silodosina en una cantidad que varía desde aproximadamente 0.1 a aproximadamente 30 mg, preferiblemente desde aproximadamente 0.2 a aproximadamente 20 mg, preferiblemente en una cantidad de 8 a 12 mg.
- 45

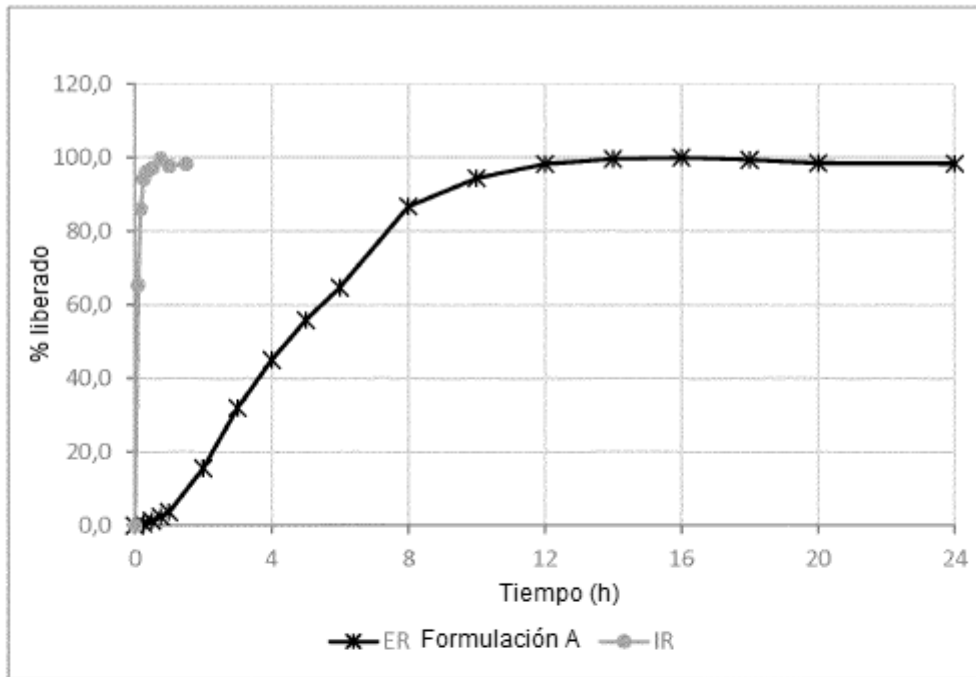


FIG. 1

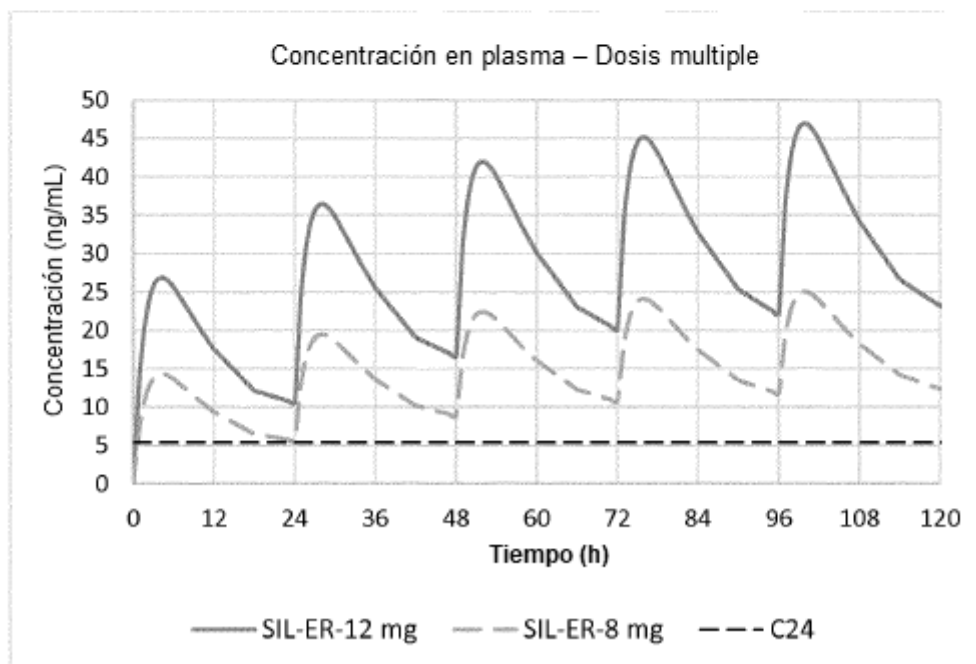


FIG. 2

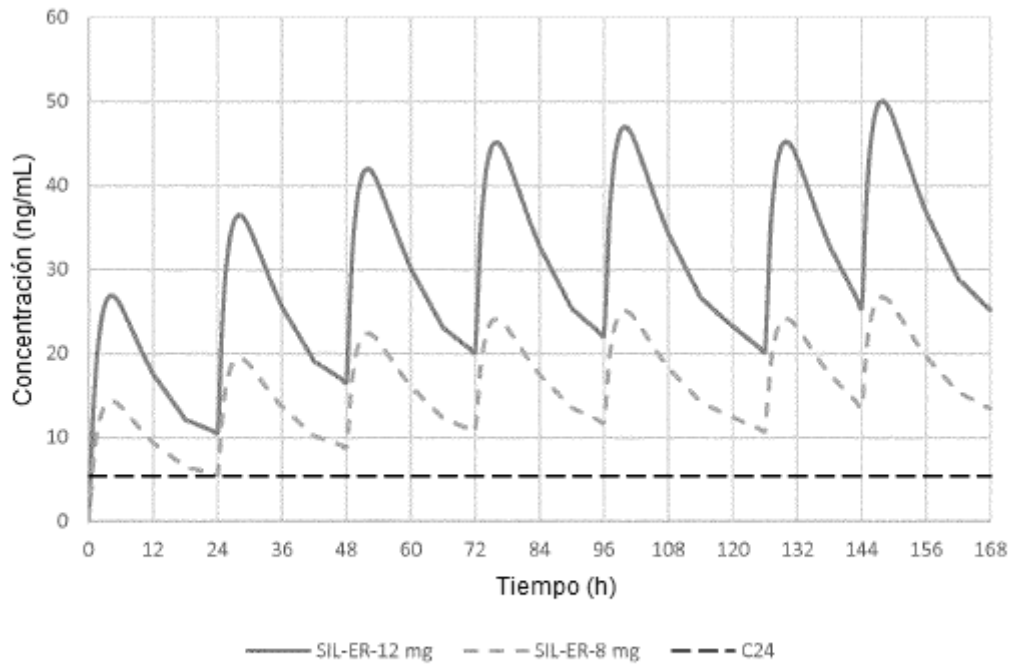


FIG. 3

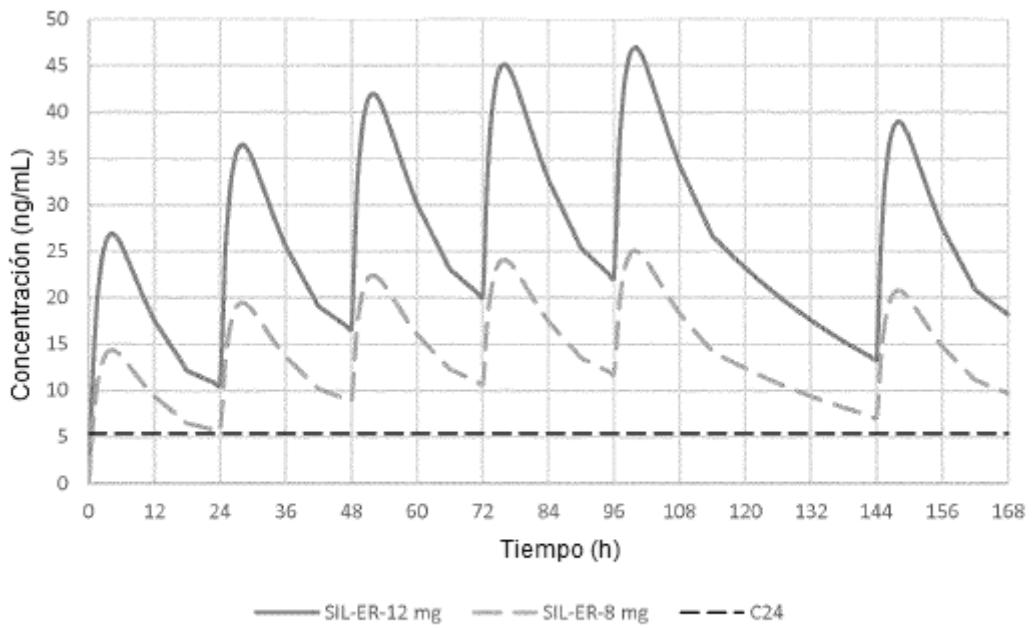


FIG. 4