



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128502** (13) **C2**  
(51) МПК

**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)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ  
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

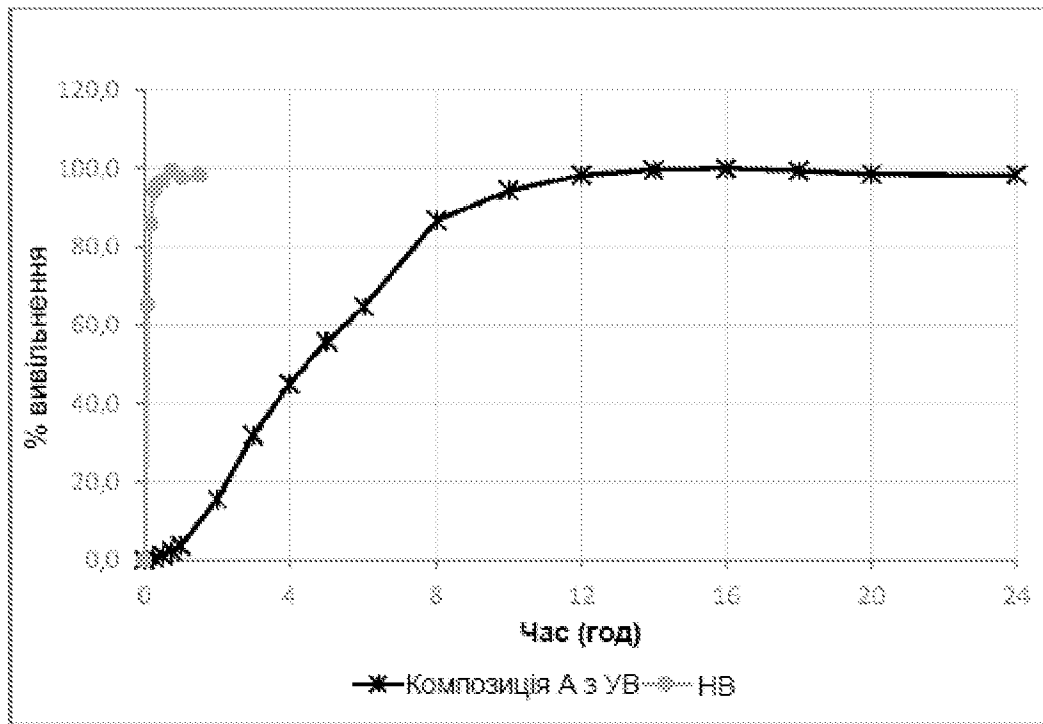
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2020 06637</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>22.03.2019</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>01.08.2024</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>18305328.9, 62/763,129</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>23.03.2018, 23.03.2018</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.12.2020, Бюл.№ 23</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>31.07.2024, Бюл.№ 31</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2019/057267, 22.03.2019</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Ель Глоуї Гійом (FR), Ель Глоуї Меді (FR), Перрін Філіп (FR), Друпі Стефан (FR), Агафон-Меріо Веронік (FR)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>ЛАБОРАТУАР МАЖОР, 6 rue Copernic, 75116 Paris, France (FR)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Кислиця Тетяна Олегівна, реєстр. №425</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: Prospective double blind randomised study to evaluate the efficacy of Siliodosin 8 mg as on demand, reversible, male oral contraceptive / Bhat G. et al. // Indian Journal of Urology. Medknow Publications and Media Pvt. Ltd, In. 2018. Vol. 34. No. 5. Supplement 1. P. S7 Blockade of <math>\alpha</math>1A-adrenoceptor: A novel possible strategy for male contraception / Chen Y. et al. // Medical Hypotheses. Eden Press. Penrith. US. 2009. Vol. 73. No. 2. P. 140 - 141 Assessment of tamsulosin as a potential male contraceptive in healthy volunteers / Wang J. et al. // Urology. 2012. Vol. 80. No. 3. P. 614 – 617 Orgasm is preserved regardless of ejaculatory dysfunction with selective alpha-1a-blocker administration / Kobayashi K. et al. European Urology Supplements. Elsevier BV. NL. 2008. Vol. 7. No. 3. P. 186. Prazosin, an adrenergic blocking agent inadequate as male contraceptive pill / Kjaergaard N. et al. // Contraception. Geron-X. Inc. Los Altos. CA. US. 1988. Vol. 37. No. 6. P. 621 – 629. CN102283816B, 11.09.2013</p>
--	---

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ У НЕГОРМОНАЛЬНОМУ СПОСОБІ КОНТРАЦЕПЦІЇ ДЛЯ СУБ'ЄКТА ЧОЛОВІЧОЇ СТАТІ**

(57) Реферат:

UA 128502 C2

Винахід стосується застосування композиції у негормональному способі контрацепції для суб'єкта чоловічої статі, який включає введення антагоніста альфа-1-адренорецептора; при цьому спосіб контрацепції включає щодобове введення зазначеної композиції приблизно в один й той самий час кожної доби, що ініціює безперервну оборотну аспермію, азооспермію, або тяжку олігозооспермію у суб'єкта чоловічої статі, і при цьому після початкового періоду принаймні двох послідовних днів, контрацепція не порушується при затримці наступного щодобового введення.



Фіг. 1

## Галузь винаходу

Даний винахід стосується негормональних композицій та способів чоловічої контрацепції. Більш конкретно, даний винахід стосується способу індукції оборотного стану аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі, достатнього для тривалого контрацептивного ефекту.

## Відомий рівень техніки

Хоча фармацевтичні композиції та способи для жіночої контрацепції добре відомі в цій галузі техніки протягом десятиріч, цього не можна сказати про чоловічу контрацепцію. Висока потреба в такому продукті основана на індивідуальних потребах кожного суб'єкта чоловічої статі, і можуть включати, наприклад, бажання або необхідність знизити тягар оральної гормональної контрацепції для будь-якої жінки-партнера, або мінімізувати можливість невдач, асоційованих із жіночою контрацепцією. Незважаючи на таку потребу, розробка контрацептивних фармацевтичних композицій та способів для чоловіків виявилася складною медичною проблемою.

Зараз більшість доступними способами контрацепції є жіночі контрацептиви. Для чоловіків, що бажать взяти на себе відповідальність за контроль над народжуваністю, існує лише декілька можливостей, які зводяться переважно до використання профілактичних засобів, таких як презервативи. Численні недоліки презервативів добре відомі в цій галузі техніки та включають як потенційну невдачу (тобто, розрив або неправильне використання), так і зниження сексуальних відчуттів. Іншим варіантом контрацепції, доступним для чоловіків, є хірургічний варіант проведення вазектомії, що є процедурою, у якій сім'явивідний канал чоловіка перерізають і потім перев'язують або перекивають таким чином, щоб запобігти потрапленню сперми в уретру. Вазектомія, як правило, вважається способом постійної стерилізації та не може бути легко змінена, і тому не є доцільним варіантом для будь-якого суб'єкта чоловічої статі, який бажає завести дітей коли-небудь в майбутньому.

У світлі цього, було докладено зусиль для пошуку безпечного, ефективного, гормонального або хімічного оборотного контрацептиву для чоловіків. Традиційно, більшість терапевтичних мішеней були гормональними і тому імовірно мали неприпустимі сексуальні, поведінкові, фізіологічні та психологічні побічні ефекти, такі як втрата сексуального бажання, втрата вірильності (наприклад, еректильна дисфункція, болючість грудних залоз та розростання тканини грудної залози, всихання яєчок та пеніса або втрата м'язової маси), депресія, можливі суїцидальні думки, знижена розумова гострота, зростання ваги, втома або приливи.

Способи гормональної контрацепції мають також інші недоліки, включаючи, наприклад, необхідність використання високих доз (Guerin et al., INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY, 1988, 11 (3), 187-199) або схем з частими ін'єкціями (World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, FERTIL. STERIL., 1996, 65(4), 821-829).

Гладкі м'язи сечовипускної системи чоловіка мають високу концентрацію альфа-1-адренорецепторів, і були ідентифіковані декілька субтипів альфа-1-адренорецепторів, а саме субтипи адренорецепторів альфа-1a, альфа-1b та альфа-1d. Субтип альфа-1a-адренорецепторів був описаний як такий, що домінує в простаті людини, та є присутнім в тканинах чоловічого статевого тракту (яєчко, епідидиміс, сім'яний пухирець та простата) (Patrão et al., MHR-BASIC SCIENCE OF REPRODUCTIVE MEDICINE, 2008, 14 (2), 85-96).

Антагоністи альфа-1-адренорецептора (також відомі як альфа-1 блокатори або альфа-1-адреноблокуючі агенти) утворюють клас лікарських засобів, які блокують альфа-1-адренергічні рецептори в тканинах артерій, гладких м'язів та центральної нервової системи. При введенні людям, вони запобігають напруженню м'язів в стінках дрібних артерій та вен гормоном норепінефрином, примушуючи судини залишатися відкритими та розслабленими. Це поліпшує кровотік та знижує кров'яний тиск. Оскільки альфа-блокатори також розслабляють інші м'язи в організмі, ці лікарські засоби можуть допомогти поліпшити сечовиведення у осіб похилого віку з проблемами простати, такими як доброякісна гіперплазія простати ("ДГП").

Однак, введення антагоністів альфа-1 адренорецептора може індукувати негативні побічні ефекти, такі як гіпотензія, блефароптоз, ринорея, втома, головний біль або діарея.

Антагоніст альфа-1-адренорецептора тамсулозин продається комерційно як тамсулозину гідрохлорид, ((-)-(R)-5-[2-[[2-(о-етоксифеноксі)етил]аміно]пропіл]-2-метоксibenзолсульфонамід, моногідрохлорид) під торговою назвою, наприклад, фломакс (Flomax®) для лікування ДГП. Wang et al. повідомили про дозозалежне зниження об'єму сім'яної рідини після однократної дози 0,4 або 0,8 мг тамсулозину (Wang J et al., Assessment of Tamsulosin as a Potential Male Contraceptive in Healthy Volunteers. UROLOGY (2012)80: 614-617). Об'єм сім'яної рідини оцінювали через 4-6 годин після введення дози. Повна анеякуляція досягалася при дозі 0,8 мг, і автори повідомляють, що "кількість функціональних сперматозоїдів значно знижувалася" при

0,4 мг. Лібідо та оргазм були в нормі у всіх добровольців. Деякі суб'єкти повідомили про побічні ефекти, включаючи дискомфорт при еякуляції, а також побічні ефекти антагоніста альфа-1-адренорецептора, такі як блефароптоз, втома та ринорея.

Силодозин, також відомий як (-)-(R)-1-(3-гідроксипропіл)-5-[2-[[2-(2,2,2-трифторетокси)феноксі]етил]аміно]пропіл]індолін-7-карбоксамід, є високоселективним антагоністом альфа-1а-адренорецептора, який також є відомим та використовується в лікуванні ДГП. Зараз він випущений на ринок та продається як засіб для лікування ДГП під торговою маркою урорек (Urorec®) або рапафло (Rapaflo®). In vitro дослідження на людях довели уроселективність силодозину, який є лікарським засобом, що знижує скорочення гладких м'язів простати (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 ta reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats. PHARMACOLOGICAL. 2002; 64(3): 140–147) сильніше, ніж інші альфа-1 блокатори, такі як тамсулозин та нафтопіділ (Tatemichi S, Tomiyama Y, Maruyama I, et al. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD-3213), a novel drug for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia. NEUROUROLOGICAL UROLOGY. 2006; 25(7): 792– 799, обговорення 800–801).

Одним з побічних ефектів силодозину, при введенні в кількостях, придатних для лікування ДГП, є ретроградна еякуляція (РЕ), також відома як зниження або відсутність сперми під час еякуляції. Наприклад, Sakata K. et al. продемонстрували, що введення силодозину в дозі 4 мг двічі на добу спричинювало розлади еякуляції з високою частотою (K. Sakata et al., BMC Urology 2012, 12:29). Kobayashi et al. повідомили, що 4 мг силодозину, при введенні двічі на добу протягом 3 діб, індукували повну відсутність сім'явиверження у здорових добровольців (Kobayashi et al., International Journal of Impotence Research 2009, 21, 306-310). Kobayashi et al. також продемонстрували 100 % ступінь дискомфорту при еякуляції у суб'єктів чоловічої статі, що отримували силодозин (Kobayashi K, et al. Inhibition of seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective  $\alpha$ 1A-blocker in normal volunteers. J. SEX MED (2008) 5:2185–2190), а Shimizu et al. повідомили про зниження якості оргазму (Shimizu F, et al. Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1a-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. J. SEX MED. (2010) 7(3):1277-83). Ще інші дослідження демонструють зниження ерекційної функції (Bozkurt O, et al. Silodosin 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) та сексуального бажання (Capogrosso P, et al. Effects of silodosin on sexual function – realistic picture from the everyday clinical practice. ANDROLOGY (2015) 3:1076–1081).

Додатково, відомо, що вплив блокаторів альфа-1, особливо альфа-1а, на еякуляторну функцію, а також їх побічні ефекти, є дозозалежними (див., наприклад, 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).

У відомому рівні техніки, Bhat et al. (INDIAN JOURNAL OF UROLOGY (2018) 34(5): S7) повідомляли про дослідження, спрямоване на оцінку ефективності силодозину 8 мг як використовуваного по мірі необхідності оборотного чоловічого орального контрацептиву. Ці дослідження були проведені в декілька частин. У першій частині, учасники отримували силодозин 8 мг протягом 7 днів та оцінку проводили через 2 години після введення (результатами були: відсутність сперматозоїдів у сім'яній рідині та при аналізі сечі після еякуляції (post-analysis urine)). В другій частині, в дні 8-15, вони отримували плацебо (результатом було: відсутність інформації в перші два дні, нормальний аналіз сім'яної рідини з дня 2 введення плацебо). В третій частині, протягом 6 місяців, вони отримували використовуваний по мірі необхідності силодозин 8 мг, нерегулярно, перед статевим актом. Оцінка при цьому не проводилася, і в дослідженні стверджується, що повідомлень про незаплановані вагітності не було.

Bhat et al. повідомляють про використовувану по мірі необхідності чоловічу контрацепцію.

Однак, Bhat et al. не задовольняють потреби суб'єктів, які хотіли б безпечного способу контрацепції, що забезпечує тривалий контрацептивний ефект, з яким вони були б впевнені у відсутності ризику запліднення.

Даний винахід має на меті знайти рішення для цих суб'єктів. Особливо, даний винахід націлений на створення композицій та способів, які не будуть впливати на ерекційну функцію, сексуальне бажання, еякуляцію та якість оргазму у суб'єкта чоловічої статі, або індукувати небажані побічні ефекти, які будуть розохочувати суб'єктів чоловічої статі від їх використання.

## Суть винаходу

Даний винахід націлений на створення чоловічого способу контрацепції, в якому побічні ефекти дуже обмежені, введення є простим, ефект є оборотним та, як у жіночій контрацепції, при виникненні затримки порівняно з рекомендованою схемою введення, така затримка не погіршує ефективність. В цілях забезпечення поінформованості та дотримання суб'єктами чоловічої статі, такий спосіб лікування повинен нагадувати способи жіночої гормональної контрацепції, в яких таблетку, призначену для однократного добового введення, треба приймати в один й той самий час кожного дня, і затримка прийому суб'єктом однієї таблетки на період до двадцяти чотирьох годин не впливає на контрацептивний ефект.

Хоча в деяких джерелах відомого рівня техніки повідомлялося про фармакологічний ефект, а саме аспермію при введенні альфа-адренергічних антагоністів, наскільки відомо заявникам, в жодному з документів відомого рівня техніки ніколи взагалі не було описано або висловлено припущення, що антагоністи альфа-1 адренорецептора, особливо антагоністи альфа-1а адренорецептора, можуть задовольняти усім вимогам та критеріям способу безперервної чоловічої контрацепції, який буде придатним для великої популяції без значних обмежень.

До створення даного винаходу ніколи не було запропоновано жодного профілю введення чоловічої контрацепції, який включав би прийом один раз на добу при постійній дії. Несподівано, заявник знайшов, що може бути передбачений чоловічий спосіб контрацепції, і що щоденне введення антагоніста альфа-1 адренорецептора може, за певних умов, задовольняти всім критеріям, вказаним вище. Використання композицій згідно з винаходом додатково забезпечує зручність та оборотність.

Крім того, на здивування заявника, було знайдено, що на фармакокінетичний профіль цього способу чоловічої контрацепції не впливає у клінічно значущий спосіб супутнє споживання їжі, що є значним поліпшенням з погляду оцінки винаходу за співвідношенням користь-ризик та дотримання суб'єктом схеми лікування.

Також несподівано заявник продемонстрував, що у суб'єкта, який використовує спосіб за винаходом, зберігаються якість оргазму та еректильна функція, як показують незмінні оцінки за числовою оцінювальною шкалою (NRS) суб'єктивної якості оргазмів та незмінні значення міжнародного індексу еректильної функції (MIEF): багатовимірної шкали для оцінки еректильної дисфункції.

Цей винахід стосується використання композиції у способі негормональної контрацепції для суб'єкта чоловічої статі, причому зазначена композиція є композицією з уповільненим вивільненням, що містить:

- антагоніст альфа-1-адренорецептора; і

- принаймні один фармацевтично прийнятний носій,

при цьому спосіб контрацепції включає щодобове введення зазначеної композиції приблизно в один й той самий час кожної доби, що ініціює безперервну оборотну аспермію, азооспермію, або тяжку олігозооспермію у суб'єкта чоловічої статі, і при цьому після початкового періоду принаймні двох послідовних днів, контрацепція не порушується при затримці наступного щодобового прийому.

Відповідно до одного варіанта реалізації, композицію вводять перорально. Відповідно до іншого варіанта реалізації, після початкового періоду послідовних днів, прийом наступної дози може бути затриманий на 6-18 годин після часу прийому останньої регулярної добової дози, з підтриманням стану аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, після початкового періоду послідовних днів, пропущений прийом однієї добової дози не впливає на безперервний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, підтримуючи спосіб контрацепції протягом 36-48 годин з часу останнього прийому.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, спосіб контрацепції здійснюється протягом принаймні восьми днів. Відповідно до іншого варіанта реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора використовують в кількості в діапазоні значень від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг, переважно, від приблизно 0,2 до приблизно 20 мг. Відповідно до іншого варіанта реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозиним. Відповідно до іншого варіанта реалізації, (R)-силодозин має поліморфну або аморфну форму. Відповідно до іншого варіанта реалізації, композиція складена у вигляді композиції з уповільненим вивільненням. Відповідно до іншого варіанта реалізації, композиція включає або складається з принаймні однієї частинки, переважно, принаймні однієї частинки з покриттям, і середній діаметр частинки має значення в діапазоні від 0,01 до 5 мм, переважно, 0,1-2 мм. Відповідно до іншого варіанта реалізації, частинки містяться в капсулі, кожна капсула наповнена частинками в кількості, достатній для забезпечення добової дози. Відповідно до іншого варіанта реалізації,

контрацепція досягається незалежно від споживання їжі суб'єктом чоловічої статі. Відповідно до іншого варіанта реалізації, щодобове введення способу контрацепції додатково включає одночасне або послідовне введення додаткової композиції, придатної для лікування еректильної дисфункції; переважно, додаткова композиція містить інгібітор фосфодіестерази-5.

5 Цей винахід також стосується упаковки, що містить принаймні 7, 14, 28, 56, 84, або 168-365 одиничних доз; або 10, 20, 30, 60, 90, або 180-360 одиничних доз композиції за винаходом, причому кожна одинична доза є добовою дозою. Відповідно до одного варіанта реалізації, композиція включає антагоніст альфа-1-адренорецептора в кількості в діапазоні значень від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг, переважно, від приблизно 0,2 до приблизно 20 мг, переважно, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозином в кількості від 8 до 12 мг.

10 Цей винахід також стосується способу індукції оборотного стану аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі, достатнього для контрацептивного ефекту, який включає щодобове введення дози композиції, що містить:

15 - композицію з уповільненим вивільненням антагоніста альфа-1-адренорецептора в кількості, що ефективно індукує, при введенні в режимі щодобового прийому доз, оборотний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі; і

- фармацевтично прийнятний носій,

20 причому пропущене введення однієї щодобової дози після початкового періоду двох послідовних днів не впливає на безперервний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі.

Відповідно до одного варіанта реалізації, початковий період послідовних днів складається з принаймні двох послідовних днів, при введенні приблизно в один й той самий час кожної доби. Відповідно до одного варіанта реалізації, початковий період послідовних днів складає 25 принаймні 5 днів. Відповідно до одного варіанта реалізації, спосіб є придатним для проведення від короткого курсу, принаймні 8 днів, до довготривалого. Відповідно до одного варіанта реалізації, послідовні щодобові дози можуть бути пропущені або не введені, так щоб дози не вводилися протягом більш ніж приблизно 48 годин.

Відповідно до одного варіанта реалізації, дві послідовні щодобові дози можуть бути 30 пропущені або не введені без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі.

Відповідно до одного варіанта реалізації, кількість антагоніста альфа-1-адренорецептора в композиції, що вводиться раз на добу, становить від приблизно 4 до приблизно 12 мг. Відповідно до одного варіанта реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)- 35 силодозином. Відповідно до одного варіанта реалізації, кількість (R)-силодозину в композиції, що вводиться раз на добу, становить від приблизно 4 до приблизно 12 мг. Відповідно до одного варіанта реалізації, кількість (R)-силодозину в композиції, що вводиться раз на добу, становить приблизно 8 мг.

Відповідно до одного варіанта реалізації, композицію вводять перорально. Відповідно до 40 одного варіанта реалізації, здійснюють спільне введення зазначеної композиції, одночасно або послідовно, з композицією, придатною для лікування еректильної дисфункції; переважно, додаткова композиція містить інгібітор фосфодіестерази-5 (PDE5). Відповідно до одного варіанта реалізації, суб'єкт чоловічої статі хворіє на доброякісну гіперплазію простати (ДГП). Відповідно до одного варіанта реалізації, суб'єкт чоловічої статі хворіє на ДГП та еректильну дисфункцію. Відповідно до одного варіанта реалізації, композицію вводять з їжею. Відповідно до 45 одного варіанта реалізації, композицію вводять окремо від їжі.

Відповідно до одного варіанта реалізації, композиція з уповільненим вивільненням має мікрогранульовану форму. Відповідно до одного варіанта реалізації, мікрогранули мають діаметр менше 2 міліметрів. Відповідно до одного варіанта реалізації, густина мікрогранул є 50 більшою ніж або дорівнює приблизно 1.

Цей винахід також стосується способу оборотної безперервної негормональної контрацепції у суб'єкта чоловічої статі, який включає щодобове введення дози композиції, що містить:

55 - композицію з уповільненим вивільненням антагоніста альфа-1-адренорецептора в кількості, що ефективно індукує, при введенні в режимі щодобового прийому доз, оборотний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі; і

- фармацевтично прийнятний носій,

причому пропущене введення однієї щодобової дози після початкового періоду двох послідовних днів не впливає на безперервний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі.

60 Цей винахід також стосується способу контролю народжуваності, який включає введення

суб'єкту чоловічої статі щодобово дози композиції, що містить:

- композицію з уповільненим вивільненням антагоніста альфа-1-адренорецептора в кількості, що ефективно індукує, при введенні в режимі щодобового прийому доз, оборотний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі; і

- фармацевтично прийнятний носій, причому пропущене введення однієї щодобової дози після початкового періоду двох послідовних днів не впливає на безперервний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, достатній для контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі.

Опис винаходу

Використання композиції, що містить антагоніст альфа-1-адренорецептора

Цей винахід стосується використання композиції, яка містить антагоніст альфа-1-адренорецептора, переважно, антагоніст альфа-1а-адренорецептора, більш переважно, силдозин; та фармацевтично прийнятний носій, у способі негормональної контрацепції для суб'єкта чоловічої статі. Спосіб негормональної контрацепції включає введення щодобово композиції відповідно до даного винаходу. Для підтримання ефективної експозиції для суб'єкта чоловічої статі, спосіб контрацепції здійснюють протягом принаймні двох днів.

Таке щодобове введення індукує контрацептивний ефект, що виникає внаслідок ініціації аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі принаймні на 24 години.

Переважно, контрацептивний ефект, отриманий від щодобового введення композиції за винаходом, не залежить від затримки наступного щодобового введення, яке передбачувано має відбуватися через 24 години після попереднього введення, причому зазначена затримка не перевищує 6 годин після першого введення, і зазначена затримка не перевищує 24 години після подальших введень. Таким чином, контрацептивний ефект, отриманий від щодобового введення композиції за винаходом, не зникає внаслідок затримки наступного щодобового введення, причому зазначена затримка не перевищує 6 годин після першого введення, і зазначена затримка не перевищує 24 години після подальших введень.

В конкретному варіанті реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора здійснюється приблизно в один й той самий час кожної доби. В цьому конкретному варіанті реалізації, приблизно означає дві години до чи після одного й того самого значення часу.

Регулярний графік введення має ту перевагу, що він сприяє дотриманню пацієнтом графіку щодобового введення. Крім того, як описано більш детально нижче, для контрацептивних продуктів звичайно рекомендується приймати лікарський засіб приблизно в один й той самий час кожного дня для підтримання ефективної експозиції пацієнта лікарським засобом в усьому інтервалі часу між прийомами ліків. Відповідно до одного варіанта реалізації, спосіб контрацепції із щодобовим введенням є способом контрацепції з введенням один раз на добу.

Доза

В одному варіанті реалізації, використання композиції, як описано раніше, включає біологічно ефективну кількість антагоніста альфа-1-адренорецептора. Біологічно ефективна кількість антагоніста альфа-1 адренорецептора може бути визначена фахівцем в цій галузі техніки на основі його загального знання, фармакокінетичних параметрів антагоніста альфа-1 адренорецептора, віку суб'єкта, стану здоров'я і т.д.

В одному варіанті реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора входить до складу композиції в кількості від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг. В одному конкретному варіанті реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора використовується в кількості від приблизно 0,2 до приблизно 30 мг, переважно, від приблизно 4 до приблизно 20 мг.

В одному варіанті реалізації, терапевтична доза антагоніста альфа-1-адренорецептора (альфа-блокатора), використовується в будь-якій лікарській формі, описаній або згадуваній в даному документі, може становити або включати, лише як приклад, приблизно 0,1 мг, приблизно 0,2 мг, приблизно 0,4 мг, приблизно 0,8 мг, приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 6 мг, приблизно 8 мг, приблизно 10 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 20 мг, приблизно 24 мг, приблизно 26 мг, або приблизно 30 мг.

Композиції для перорального введення

Варіанти рецептур композицій, що вводяться при застосуванні винаходу, можуть бути, включати, або нагадувати різноманітні лікарські форми, добре відомі в цій галузі техніки. Наприклад, вони можуть включати капсули, таблетки, таблетки у вигляді капсули, капсули з м'якою оболонкою, гелюві таблетки у вигляді капсули (gel-caps), рідкі композиції, порошки, концентровані порошки, концентровані порошки в суміші з рідинами, жувальні форми, ковтальні

форми, водорозчинні плівки, гранульовані форми, зернисті форми та рідкі суспензії для перорального застосування.

Композиція може бути виготовлена у вигляді лікарських форм для перорального введення раз на добу, вибраних з групи, що складається з: м'яких гелевих капсул, таблеток у вигляді капсул, пілюль, таблеток, мікротаблеток, капсул, таблеток з гідратованим матриксом та осмотичних таблеток.

Всі фармацевтичні препарати, описані в даному документі, добре відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки, і визначення придатних способів виготовлення композицій, що розчиняються при пероральному введенні, в будь-якому конкретному випадку, буде загалом в межах можливостей кваліфікованого фахівця в цій галузі техніки.

Деталі, що стосуються будь-яких ексципієнтів, наведені в WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed., 1994). Усі активні інгредієнти, наповнювачі та ексципієнти є комерційно доступними від таких компаній, як Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP, та інші. Ексципієнти, використовувані в композиціях, що розчиняються в роті, можуть бути поділені на декілька функціональних категорій, і можуть включати, наприклад, пластифікатори, емульгатори, інтенсифікатори смаку, підсолоджувачі та смакові речовини. Додатково, або альтернативно, ексципієнти можуть належати до типу, використовуваного в інших продуктах типу оральних контрацептивів, схвалених Управлінням з контролю якості харчових продуктів та медикаментів США (FDA).

В одному варіанті реалізації, негормональні контрацептивні композиції містять один чи більше неактивних інгредієнтів. Неактивні інгредієнти можуть включати щось одне чи більше з такого: цукор, кукурудзяний крохмаль, воду, желатин, лимонну кислоту, молочну кислоту, одну чи більше глазурувальних речовин (наприклад, рослинну олію, бджолиний віск, карнаубський віск), один чи більше натуральних ароматизаторів (наприклад, сливу, яблуко, суміш ягід, вишню), один чи більше натуральних барвників (наприклад, чорну моркву), та один чи більше маскувальних ароматизаторів (наприклад, винну кислоту, ментол). В деяких варіантах реалізації, негормональні контрацептивні композиції можуть містити один чи більше неактивних інгредієнтів, які включають, без обмежень, воду, буфери (включаючи, як приклад та без обмежень, фосфатні буфери, цитратні буфери, молочну кислоту, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), стабілізатори (включаючи, як приклад та без обмежень, антиоксиданти (наприклад, аскорбінову кислоту, пропіонову кислоту, бісульфіт натрію, сульфат натрію тощо), хелатуючі агенти (наприклад, фумарову кислоту, едетат натрію тощо), та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), поверхнево-активні речовини (включаючи, як приклад та без обмежень, змочувальні агенти (наприклад, сорбітанмонолаурат і т.д.), антиспінювачі (наприклад, сорбітантриолеат і т.д.), детергенти (наприклад, стеарат сахарози і т.д.), солюбілізатори (наприклад, поліетиленгліколь 400 моностеарат і т.д.), та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), технологічні домішки (наприклад, речовини, використовувані для полегшення переробки, включаючи, як приклад та без обмежень, змашувальні агенти, антиоксиданти, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), змашувальні агенти (включаючи, як приклад та без обмежень, стеаринову кислоту, стеарат кальцію, стеарат магнію, стеарат цинку, тальк, мінеральні та рослинні масла, бензойну кислоту, поліетиленгліколь, гліцерилбегенат, стеарилфумарат, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), емульгатори (включаючи, як приклад та без обмежень, синтетичні (наприклад, лаурилсульфат натрію, лаурат калію і т.д.), природні (наприклад, желатин, лецитин і т.д.), та тонкоподрібнені тверді емульгатори (наприклад, бентоніт, гідроксид магнію і т.д.), та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), суспендувальні агенти (включаючи, як приклад та без обмежень, похідні целюлози (наприклад, карбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, етилцелюлозу і т.д.), природні полімери (наприклад, альгірати, ксантанову камедь, гуарову камедь і т.д.), синтетичні полімери (наприклад, карбомери, полівінілпіролідон і т.д.), глини (наприклад, алюмосилікат магнію, гекторит і т.д.), та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), консерванти (включаючи, як приклад та без обмежень, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, бензиловий спирт, цетримід, гліцерин, пропіленгліколь, бензойну кислоту та бензоат натрію, сорбат калію та сорбінову кислоту, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), замутнювачі (включаючи, як приклад та без обмежень, діоксид титану та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), ковзні речовини (включаючи, як приклад та без обмежень, діоксид кремнію, колоїдний або колоїдальний діоксид кремнію, стеарат магнію, стеарат кальцію, стеаринову кислоту, кукурудзяний крохмаль, тальк та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), розріджувачі (включаючи, як приклад та без обмежень, кукурудзяний сироп, лактозу, хлорид натрію, сахарозу (цукор), та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), барвні речовини або барвні агенти (включаючи, як приклад та без

обмежень, барвники FD&C червоний № 3, FD&C червоний № 20, FD&C жовтий № 6, FD&C синій № 2, D&C зелений № 5, FD&C оранжевий № 5, D&C червоний № 8, карамель, червоний оксид заліза, пігменти, барвники, тональні засоби, діоксид титану, природні барвні агенти, такі як екстракт виноградної шкірки, порошок червоного буряка, бета-каротин, фарбувальний екстракт Віха orellana (анато), кармін, куркуму, паприку, сік чорної моркви, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), підсолоджувачі або підсолоджувальні агенти (включаючи, як приклад та без обмежень, сахарозу, фруктозу, кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози, декстрозу, сахарин натрію, мальтодекстрин, аспартам, калію ацесульфам, неогесперидину дигідрохалькон, сукралозу, моноамонію гліциризинат, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), ароматизуючі агенти (включаючи, як приклад та без обмежень, натуральні ароматичні олії, екстракт натуральної ванілі, синтетичну ароматичну олію, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), глазурувальні речовини (включаючи, як приклад та без обмежень, рослинну олію, бджолиний віск, карнаубський віск, та інші, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), смакові агенти або ароматизатори (включаючи, як приклад та без обмежень, натуральну ароматичну олію, синтетичну ароматичну олію, та інші маскувальні ароматизатори, відомі пересічним фахівцям в цій галузі техніки), та охолоджуючі агенти (включаючи, наприклад, N-заміщені п-ментан-3-карбоксаміди, такі як N-етил п-ментан-3-карбоксамід ("WS-3") (Millennium Specialty Chemicals, Jacksonville, FL). Додаткові приклади інших неактивних інгредієнтів добре відомі в цій галузі техніки. Див., наприклад, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005).

Сучасні композиції антагоніста альфа-1-адренорецептора для лікування доброякісної гіперплазії простати (ДГП), такі як комерційні продукти рапафло (Rapaflo®) або урорек (Uroges®), вивільняють активний інгредієнт негайно після проковтування і, таким чином, є композиціями "з негайним вивільненням" (або "НВ"). Однак, для контрацептивного продукту можуть бути особливо бажаними варіанти реалізації винаходу, що включають складання негормональної контрацептивної композиції, в якій терапевтичний ефект здатний витримати затримку прийому. Такі композиції можуть бути названі композиціями "з уповільненим вивільненням" (або "УВ"). В таких варіантах реалізації, затримка прийому або неспроможність прийому суб'єктом чоловічої статі однієї дози (або більшого числа доз) не буде знищувати контрацептивний ефект схеми лікування, а також дозволить здійснювати повсякденне коригування більш зручного часу прийому.

Відповідно до першого варіанта реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане на третій день після двох послідовних щоденних прийомів без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі, причому така затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня, переважно, не перевищує 2, 4, 6 годин з часу прийому попереднього дня.

Відповідно до другого варіанта реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане на четвертий день після трьох послідовних щоденних прийомів без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі, причому така затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня.

Відповідно до третього варіанта реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане на п'ятий день після чотирьох послідовних щоденних прийомів без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі, причому така затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня.

Відповідно до четвертого варіанта реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане на шостий день після п'яти послідовних щоденних прийомів без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі, причому така затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня.

Відповідно до п'ятого варіанта реалізації, щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане на сьомий день після шести послідовних щоденних прийомів без впливу на контрацептивний ефект у суб'єкта чоловічої статі, причому така затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня.

В одному варіанті реалізації, спосіб контрацепції із щодобовим введенням здійснюють протягом принаймні двох днів. В одному варіанті реалізації, спосіб контрацепції з щодобовим введенням здійснюють протягом принаймні трьох днів. В одному варіанті реалізації, спосіб контрацепції з щодобовим введенням здійснюють протягом принаймні чотирьох днів. В одному варіанті реалізації, спосіб контрацепції з щодобовим введенням здійснюють протягом принаймні п'яти днів. В одному варіанті реалізації, спосіб контрацепції з щодобовим введенням здійснюють протягом принаймні шести днів.

Відповідно до вищезгаданих варіантів реалізації, затримка наступного щоденного введення

не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 або 24 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 2 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 4 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 6 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 8 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 10 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 12 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 16 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 20 годин з часу прийому попереднього дня. В одному варіанті реалізації, затримка не перевищує 24 годин з часу прийому попереднього дня.

Лише як приклад, контрацептивний ефект може бути розрахований на витримування затримки прийому на 6 годин (наприклад, підтримування контрацептивного ефекту протягом до 24 годин, та додаткової шестигодинної затримки, загалом 30 годин після введення дози).

У варіантах реалізації винаходу, ця тривалість дії є більшою, і щодобове введення антагоніста альфа-1-адренорецептора може бути затримане по відношенню до першого, другого, третього, четвертого, п'ятого або шостого щоденного введення.

Слід зазначити, що типовий або звичайний засіб досягнення більш тривалої дії - збільшення терапевтичної дози - не є прийнятним варіантом у випадку антагоністів альфа-1-адренорецептора, оскільки це може призвести до збільшення для пацієнта ризику ортостатичної гіпотензії.

В одному варіанті реалізації, лікарська форма призначена для самостійного введення.

Лікарська форма може бути ентеральною, особливо оральною, букальною або сублінгвальною. Оральне, букальне, сублінгвальне або трансдермальне введення можуть здійснюватися дискретно, без потреби в будь-яких зовнішніх пристроях. В конкретному варіанті реалізації винаходу, лікарська форма може включати гранули в твердій капсулі, які містять біологічно ефективну кількість антагоніста альфа-1-адренорецептора для гарантованої контрацепції протягом цільового періоду часу. В такому варіанті реалізації, гранули можуть містити (i) інертну серцевину, (ii) шар лікарського засобу, нанесений на інертну серцевину, який містить антагоніст альфа-1-адренорецептора та зв'язує, і (iii) покриття, що забезпечує контрольоване вивільнення, яке оточує шар лікарського засобу. Крім того, варіанти реалізації винаходу можуть також включати, необов'язково, поверхнево-активну речовину у поєднанні з пунктом (ii).

Додатково або альтернативно, гранули можуть бути гранулами з матрицею антагоніста альфа-1-адренорецептора, оточеною покриттям, що забезпечує контрольоване вивільнення, поміщені в капсулу, таку як, наприклад, тверда капсула. Альтернативно, гранули можуть бути спресовані в таблетку. Композиції, описані в цьому абзаці, включаючи способи їх виготовлення, добре відомі у фармацевції. WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005).

В такому варіанті реалізації, композиції для застосування в способах за винаходом може додатково бути, включати, або нагадувати таблетки або мікротаблетки в твердій капсулі, таблетку з покриттям, таблетку з гідратованим матриксом, або осмотичну таблетку, що містять біологічно ефективну кількість антагоніста альфа-1-адренорецептора для забезпечення контрацепції протягом цільового періоду часу. Варіанти реалізації винаходу можуть, таким чином, включати таблетки, конкретніше, матричні таблетки антагоніста альфа-1-адренорецептора, оточені покриттям, що забезпечує контрольоване вивільнення, та поміщені в тверду капсулу. На зазначені таблетки може бути необов'язково нанесене покриття, що забезпечує контрольоване вивільнення, перед виготовленням з них таблетки. На одержану таблетку може бути додатково нанесене покриття, що забезпечує контрольоване вивільнення. Таблетка з покриттям може бути матричною таблеткою антагоніста альфа-1-адренорецептора, оточеною покриттям, що забезпечує контрольоване вивільнення, або включати таку таблетку.

В такому варіанті реалізації, композиції, що вводяться при застосуванні відповідно до даного винаходу, складаються в формах, що містять гранули або таблетки. Гранули або таблетки можуть необов'язково мати нанесене покриття, що забезпечує контрольоване вивільнення.

Гранули або таблетки, як описано раніше, можуть бути додатково поміщені до капсули, яка необов'язково включає покриття, що забезпечує контрольоване вивільнення.

В одному варіанті реалізації, композиція складається з багатьох частинок. В такому варіанті реалізації, капсула може бути згодом наповнена раніше описаними частинками або гранулами.

Достатня кількість таких частинок або гранул в капсулі визначається фахівцем в цій галузі техніки з урахуванням забезпечення добової дози антагоніста альфа-1-адренорецептора.

В одному варіанті реалізації, контрацептивний ефект, що виникає внаслідок ініціації аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, та відсутність небажаних побічних ефектів у суб'єкта чоловічої статі досягається незалежно від споживання їжі суб'єктом чоловічої статі.

В одному варіанті реалізації, контрацептивний ефект, що виникає внаслідок ініціації аспермії, азооспермії, або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі, має таку саму ефективність та/або профіль безпеки, незалежно від споживання їжі суб'єктом чоловічої статі.

В одному варіанті реалізації, композиція, що містить антагоніст альфа-1-адренорецептора, включає або складається з принаймні однієї частинки, переважно, принаймні однієї частинки з покриттям, і середній діаметр частинки має значення в діапазоні від 0,01 до 5 мм, переважно, 0,1-2 мм.

Як описано вище, варіанти реалізації винаходу можуть містити в капсулі одиничні лікарські форми, такі як гранули або таблетки, які вивільняються в шлунку. Маючи достатньо малий розмір (наприклад, діаметр  $\leq 5$  мм, переважно,  $\leq 2$  мм) для проходження в кишечник в потоці травних рідин, гранули або таблетки не затримуються в шлунку з їжею. Таким чином, звичайний ефект їжі, спостережуваний для силодозину - який оснований на уповільненому звільненні шлунку в присутності їжі - не впливає на такі композиції. В такому варіанті реалізації, середній діаметр частинок складає від 0,01 до 5 мм, переважно, від 0,1 до 2 мм.

В одному варіанті реалізації, частинки, як описано раніше, поміщені до капсули, причому кожна капсула заповнена частинками в кількості, достатній для забезпечення добової дози.

У варіантах реалізації винаходу, гранули або таблетки можуть також бути передбачені з певною густиною, що дозволяє уникнути ефекту їжі. Якщо густина гранул або таблеток є занадто низькою, вони будуть спливати на шлункових рідинах, що містяться в шлунку під час відсутності їжі, уповільнюючи перехід до кишечника. Відповідно, у варіантах реалізації винаходу, цільова густина гранул або таблеток може передбачуватися такою, щоб уникнути явища спливання. У варіантах реалізації винаходу, може бути бажаною густина в діапазоні значень від приблизно 1 до приблизно 1,6. Однак, фахівці в цій галузі техніки розуміють, що інші значення густини можуть бути придатними або ідеальними.

У варіантах реалізації винаходу, таблетка з гідратованим матриксом може також використовуватися як лікарська форма, зокрема, наприклад, одно- або багат шарова таблетка, що містить антагоніст альфа-1-адренорецептора та гідрофільний ексципієнт. Композиції, описані в цьому абзаці, включаючи способи їх виготовлення, добре відомі у фармації (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. BiolImpacts (2012) 2(4):175-187).

Антагоніст альфа-1-адренорецептора

Даний винахід може бути реалізований з будь-яким антагоністом альфа-1-адренорецептора. Фахівець в цій галузі техніки може адаптувати композицію, використовуючи свої загальні знання про фармакодинамічні та фармакокінетичні властивості зазначеного антагоніста альфа-1-адренорецептора. В одному варіанті реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора вибирають з групи, що складається з силодозину, теразосину, доксазосину, тамсулозину та фідуксозину.

В переважному варіанті реалізації, композиція, реалізована за даним винаходом, містить силодозин як антагоніст альфа-1-адренорецептора. В іншому варіанті реалізації, композиція містить тамсулозин як антагоніст альфа-1-адренорецептора.

В переважному варіанті реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозином. В одному варіанті реалізації, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозином в поліморфній або аморфній формі.

(R)-силодозин може бути особливо переважним, тому що він є відомим антагоністом альфа-1-адренорецепторів і, зокрема, має високу афінність та селективність по відношенню до альфа-1а-адренорецепторів людини ( $pK_i=10,4\pm 0,07$ ) (CDER, NDA 22-206, PHARMACOLOGY REVIEWS. Sep 2008).

У варіантах реалізації композиції, описаної в даному документі, негормональні композиції можуть також дозволяти вживання з їжею або без неї. Зазвичай, як описано в даному документі, альфа-1 блокатори можуть бути введені з їжею для зниження піку їх концентрації в плазмі та, внаслідок цього, обмеження частоти серцево-судинних побічних ефектів. Відомо, що так званий "ефект їжі" впливає на фармакокінетичний профіль традиційних композицій (R)-силодозину, приводячи до збільшеного  $T_{max}$  та нижчої  $C_{max}$  (EMA/793234/2009. CHMP assessment report for

Urores. Procedure No. EMEA/H/C/001092. 10 Jan 2010). Припускають, що ці ефекти спричинені уповільненим звільненням шлунку в присутності їжі. Внаслідок цього, застосування композиції згідно з винаходом представляє особливий інтерес, оскільки вона може використовуватися широкими верствами населення і не потребує спеціальних попереджень щодо прийому харчів або їжі до, під час, або після введення.

У варіантах реалізації винаходу, застосування композиції забезпечує ефективну експозицію протягом приблизно 30 годин, що дозволяє підтримувати контрацептивний ефект

В конкретному варіанті реалізації, одноразова добова оральна лікарська форма містить приблизно 12 мг антагоніста альфа-1-адренорецептора; і зазначена композиція забезпечує фармакокінетичний профіль антагоніста альфа-1-адренорецептора, що має:

- i)  $T_{max}$  в діапазоні значень від приблизно 3 годин до приблизно 8 годин; і
- ii) середню  $C_{max}$  менш ніж приблизно 70 нг/мл.

В іншому конкретному варіанті реалізації, одноразова добова оральна лікарська форма містить приблизно 8 мг антагоніста альфа-1-адренорецептора; зазначена композиція забезпечує фармакокінетичний профіль антагоніста альфа-1-адренорецептора, що має:

- i)  $T_{max}$  в діапазоні значень від приблизно 3 годин до приблизно 8 годин; і
- ii) середню  $C_{max}$  менш ніж приблизно 50 нг/мл.

У варіантах реалізації винаходу, доза наступного дня введення може бути затримана на період до двадцяти чотирьох годин (лише як приклад, на приблизно 1, приблизно 2, приблизно 3, приблизно 4, приблизно 6, приблизно 8, приблизно 10, приблизно 12, приблизно 15, приблизно 18, або приблизно 21 годину) без впливу на або зміни контрацептивного ефекту композиції. У варіантах реалізації винаходу, доза може бути пропущена або не введена, так щоб введення доз не відбувалося протягом більш ніж приблизно 24 годин (лише як приклад, протягом приблизно 24, приблизно 36, приблизно 48, приблизно 60, приблизно 72, приблизно 84, або приблизно 96 годин).

Варіанти реалізації винаходу, таким чином, включають способи та композиції для введення антагоніста альфа-1-адренорецептора або, більш конкретно, силодозину, які не порушують, або не порушують в значному ступені, якість оргазму для суб'єкта чоловічої статі (часто вимірювану за числовою оцінювальною шкалою (NRS) для якості оргазму). Інші потенційні побічні ефекти, яких винахід, що заявляється, дозволить уникати або підтримувати на мінімальному рівні, включають дискомфорт при еякуляції, знижене сексуальне бажання, відчуття зниження вірильності, дистрес у зв'язку з еякуляцією, знижене задоволення, небажане зменшення або збільшення часу очікування інтравагінальної еякуляції, або передчасна еякуляція.

У варіантах реалізації винаходу, антагоніст альфа-1-адренорецептора або, зокрема, силодозин, є присутнім сам по собі, або у поєднанні з іншим активним агентом, або в комбінації з іншим активним агентом.

Спільне введення

У варіанті реалізації винаходу, антагоніст альфа-1-адренорецептора, як описано раніше, може бути включений до, або використаний в негормональних контрацептивних композиціях, в будь-якій щойно описаній конкретній формі. В іншому варіанті реалізації, негормональні контрацептивні композиції можуть включати або використовувати комбінацію антагоністів альфа-1-адренорецептора, як описано раніше, або інші компоненти в діапазонах значень або кількостях, загальновідомих в цій галузі техніки.

В одному варіанті реалізації, застосування композиції у способі контрацепції з щодобовим введенням додатково включає одночасне або послідовне введення додаткової композиції. В одному варіанті реалізації, додаткова композиція пов'язана або не пов'язана із сексуальним здоров'ям суб'єкта чоловічої статі. В одному варіанті реалізації, додаткова композиція не впливає на серцево-судинну систему суб'єкта чоловічої статі. В одному іншому варіанті реалізації, додаткова композиція впливає на серцево-судинну систему суб'єкта чоловічої статі. Більш конкретно, додаткова композиція може індукувати зниження артеріального тиску суб'єкта чоловічої статі.

Переважно, профіль безпеки чоловічого способу контрацепції за даним винаходом дозволяє здійснювати одночасне або послідовне введення додаткової композиції, що може знижувати артеріальний тиск пацієнта, без ризику гіпотензивного кризи.

Інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE5), наприклад, є класом лікарських засобів, використовуваних для лікування еректильної дисфункції, що мають несприятливий ефект зниження кров'яного тиску суб'єктів. Варіанти реалізації винаходу можуть включати спільне введення інгібіторів PDE5 та (R)-силодозину пацієнтам-чоловікам, які страждають від еректильної дисфункції та бажають використовувати спосіб чоловічої контрацепції.

В одному варіанті реалізації, застосування композиції в способі контрацепції із щодобовим

введенням додатково включає одночасне або послідовне введення додаткової композиції, придатної для лікування еректильної дисфункції; переважно, додаткова композиція містить інгібітор фосфодіестерази-5.

5 Інгібітори PDE5 є слабкими вазодилаторами, асоційованими з невеликим зниженням кров'яного тиску (Huang S; and Lie J. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. PT (2013) 38(7): 407, 414-419.) Альфа-блокатори також є добре відомими вазоактивними сполуками. Таким чином, спільне введення інгібіторів PDE5 та альфа-блокаторів може, за певних умов, приводити до адитивного судинорозширювального ефекту, зокрема, в популяціях пацієнтів, яким ймовірно призначають інгібітори PDE5 в клінічній практиці (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). Однак, варіанти реалізації винаходу, описані в даному документі, включають композицію (R)-силодозину УВ зі зниженою  $C_{max}$  альфа-блокатора. Оскільки серцево-судинні побічні ефекти альфа-блокаторів пов'язані з їх  $C_{max}$ , композиція (R)-силодозину УВ буде ймовірно мінімізувати потенційні адитивні побічні ефекти при спільному введенні з інгібіторами PDE5.

10 Інший типовий спосіб обмежити ризик побічних ефектів спільного введення альфа-блокатора та інгібітора PDE5 полягає у розділенні прийомів кожного з лікарських засобів на декілька годин, як описано Schwartz et al. Медіанне значення  $T_{max}$  (час досягнення пікових концентрацій в плазмі) для 4 доступних зараз на ринку інгібіторів PDE-5 (силденафіл, варденафіл, тадалафіл, аванафіл) складає від 0,5 до 2 годин (Sharon A. Huang; and Janette D. Lie. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. P&T (2013) 38 (7):407-419). Медіанне значення  $T_{max}$  (R)-силодозину L становить приблизно 2 години (CDER, NDA 22-206, CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEWS. Jul 2008). Якщо прийом альфа-блокатора та інгібітора PDE-5 здійснюється з різницею в декілька годин, величини  $C_{max}$  для кожної сполуки не будуть досягатися одночасно, і кумулятивний ефект буде нижчим. Однак, як описано в даному документі, у варіантах реалізації даного винаходу, таких як композиція (R)-силодозину УВ, значення  $C_{max}$  є нижчим, ніж у традиційній/НВ композиції (R)-силодозину, і його  $T_{max}$  є більш віддаленим від  $T_{max}$  асоційованого з ним інгібітора PDE5. Таким чином, можна здійснювати спільне введення композиції альфа-блокатора, як описано в даному документі, а також інгібітора PDE-5 в один й той самий час для зручності пацієнта та кращого дотримання.

20 Переважно, композиції антагоніста альфа-адренорецептора з уповільненим вивільненням забезпечують можливість одночасного або послідовного введення додаткової композиції, яка може знижувати артеріальний тиск пацієнта, без ризику гіпотензивного кризу. В одному варіанті реалізації, антагоніст альфа-адренорецептора є антагоністом альфа-1-адренорецептора, переважно, (R)-силодозином. В одному варіанті реалізації, композиції з уповільненим вивільненням адаптовані відповідно до загального рівня знань кваліфікованого фахівця. В одному варіанті реалізації композиції з уповільненим вивільненням є композиціями з уповільненим вивільненням відповідно до даного винаходу.

25 Оскільки поширеність еректильної дисфункції та доброякісної гіперплазії простати зростає у чоловіків похилого віку, варіанти реалізації винаходу можуть включати спільне введення інгібіторів PDE5 та (R)-силодозину в композиціях з уповільненим вивільненням для лікування пацієнтів чоловічої статі, що мають обидві патології.

30 Упаковка

В конкретному варіанті реалізації, різні активні інгредієнти можуть бути включені в численні композиції у вигляді набору. В деяких варіантах реалізації, негормональні контрацептивні композиції, розкриті в даному документі, можуть бути упаковані як набори з використанням матеріалів, відомих пересічним фахівцям в цій галузі техніки.

35 Упаковка за даним винаходом може містити або використовувати комбінацію композицій, включаючи, без обмежень, інгібітори PDE5. Додатково або альтернативно, набори можуть додатково включати, наприклад, один чи більше резервних засобів контролю народжуваності, передбачуваних на випадок потреби в них. Наприклад, варіанти реалізації винаходу можуть містити композицію, складену для підтримання контрацептивного ефекту у суб'єкта чоловічої статі протягом приблизно 30 годин.

40 У варіантах реалізації винаходу, упаковка може бути упакована в пакетик-саше або пакет. В таких варіантах реалізації, упаковка може містити одну чи більше індивідуальних лікарських форм. В деяких варіантах реалізації, кожна упаковка може містити дві індивідуальні лікарські форми. В деяких варіантах реалізації, кожна упаковка може містити три індивідуальні лікарські форми.

Додатково або альтернативно, у варіантах реалізації винаходу одинична лікарська форма може бути індивідуально загорнута, упакована у вигляді множини окремих секцій на паперових стрічках, переважно, в блістерних упаковках, або у флаконах будь-якого розміру, без обмежень. В одному варіанті реалізації, одиничні дози є одиничними дозами для перорального введення, що можуть бути використані індивідуально, які містять композицію, призначену для застосування згідно з винаходом. Композиції за винаходом, що розчиняються в роті, можуть бути, без обмежень, упаковані у вигляді одиничних доз, рулонів, пляшок з продуктом розсипом, та їх комбінацій.

Таким чином, винахід також стосується упаковки одиничних доз композиції за винаходом. Композиція, як описано раніше, включає антагоніст альфа-1-адренорецептора в кількості в діапазоні значень від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг, переважно, від приблизно 0,2 до приблизно 20 мг, переважно, антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозином в кількості 8-12 мг.

В одному варіанті реалізації, упаковка чоловічого контрацептиву містить принаймні одну одиничну упаковку; при цьому зазначена одинична упаковка містить від приблизно 7 до приблизно 30 окремо упакованих одиничних доз композиції, як описано в даному винаході.

В одному варіанті реалізації, упаковка чоловічого контрацептиву містить від приблизно 7 до приблизно 28 одиничних доз. Упаковка чоловічого контрацептиву може містити 7, 14, 28, 56 або 84 одиничних дози. Упаковка чоловічого контрацептиву може бути придатною для більш тривалих періодів застосування негормонального способу чоловічої контрацепції за даним винаходом. В таких варіантах реалізації, упаковка чоловічого контрацептиву містить 7, 14, 28, 56, 84 або 168-365 одиничних доз композиції, як описано в даному винаході.

Відповідно до іншого варіанта реалізації, упаковка чоловічого контрацептиву містить від приблизно 10 до приблизно 30 одиничних доз. Упаковка чоловічого контрацептиву може містити 10, 20, 30, 60 або 90 одиничних доз. Упаковка чоловічого контрацептиву може бути придатною для більш тривалих періодів застосування негормонального способу чоловічої контрацепції за даним винаходом. В таких варіантах реалізації, упаковка чоловічого контрацептиву містить 10, 20, 30, 60, 90 або 180-360 одиничних доз композиції, як описано в даному винаході.

В одному варіанті реалізації одиничні дози розміщені в принаймні одній блістерній упаковці. Упаковка чоловічого контрацептиву має адекватне маркування і може додатково включати інструкції для способу чоловічої контрацепції відповідно до даного винаходу.

#### Парентеральні композиції

Даний винахід, однак, не обмежений пероральним введенням, наприклад, капсули, таблетки тощо. Варіанти реалізації винаходу можуть являти собою або включати інші лікарські форми або способи, такі як ін'єкція, трансдермальний пластр, або підшкірний імплантат. Вони є також добре відомими в цій галузі техніки, і у варіантах реалізації винаходу можуть бути схожими з порівняними жіночими контрацептивними продуктами, такими як, наприклад, депо-провера (Depo-Provera®), орто евра (Ortho Evra®), та некспланон (Nexplanon®), відповідно.

#### Способи

В одному аспекті, винахід стосується способу чоловічої контрацепції. Цей спосіб включає введення композиції, що містить антагоніст альфа-1-адренорецептора та фармацевтично прийнятний носій, причому композиція має контрацептивний ефект, індукуючи аспермію, азооспермію або тяжку олігозооспермію, що робить суб'єкта чоловічої статі нездатним до запліднення.

В іншому аспекті, винахід стосується способу індукції безперервного стану аспермії, азооспермії, або тяжкої олігозооспермії у суб'єкта чоловічої статі. Цей спосіб включає введення композиції, що містить антагоніст альфа-1-адренорецептора та фармацевтично прийнятний носій. В таких аспектах, антагоніст альфа-1-адренорецептора, його композиції та рецептури, а також частота введення можуть бути такими, як описано раніше.

Інші цілі, ознаки та переваги даного винаходу будуть зрозумілі з наведених далі конкретних прикладів. Конкретні приклади, що показують конкретні варіанти реалізації винаходу, наведені лише для ілюстрації. Відповідно, даний винахід також включає такі зміни та модифікації суті та обсягу винаходу, які можуть стати очевидними для фахівців в цій галузі техніки з цього детального опису. Винахід буде далі додатково проілюстрований наступними необмежувальними прикладами.

#### Визначення

В даному винаході, наступні терміни мають такі значення:

- "Приблизно" використовується в даному документі для позначення наближено, коло, близько, або біля. Коли термін "приблизно" передує цифрі, він означає плюс або мінус 20 % від величини зазначеної цифри. Коли термін "приблизно" використовується у поєднанні з числовим

діапазоном, він модифікує цей діапазон, розширюючи його межі вище та нижче вказаних числових значень на 20 %.

- "Аспермія" стосується відсутності утворення сім'яної рідини.

- "Азооспермія" стосується відсутності сперматозоїдів в сім'яній рідині.

5 - "Спосіб контрацепції" означає спосіб, що визначається схемою введення та правилом забуття (можливість припущення затримки прийому, без погіршення ефекту), який підтримує контрацептивний ефект лікарського засобу та робить його ефективним і придатним для регулярного та широкого застосування населенням в цілому. Іншими словами, у способі контрацепції в значенні, прийнятому в цьому винаході, пропущений прийом однієї добової дози в схемі дозування з щодобовим введенням суб'єкту чоловічої статі може не впливати на безперервний стан аспермії, азооспермії, або тяжкої олігозооспермії, особливо якщо пропуск відбудеться після безперервного введення протягом принаймні 2, переважно, принаймні 5 попередніх днів.

- "Лікарська форма" може бути формою, в якій доза має вводитися суб'єкту або пацієнту.

15 Лікарський засіб або добавки звичайно вводиться як частина композиції, яка включає агенти, що не є лікувальними. Лікарська форма має унікальні фізичні та фармацевтичні характеристики. Лікарські форми, наприклад, можуть бути твердими, рідкими або газоподібними. "Лікарські форми" можуть включати, наприклад, капсулу, таблетку, таблетку у вигляді капсули, капсулу з м'якою оболонкою, таку як гелюва таблетка у вигляді капсули (gel-cap), сироп, рідку композицію, порошок, концентрований порошок, концентрований порошок, змішаний з рідиною, ковтальну форму, гранульовану форму, зернисту форму, та рідкий розчин для орального введення. Лікарські форми можуть також включати підшкірний імплантат, трансдермальний пластир, форму для ін'єкції, назальний спрей, адгезивні таблетки, або розчини для трансмукозальної доставки.

25 - "Експіріент" стосується будь-якої сполуки, що є неактивним інгредієнтом описаної композиції. Визначення "неактивний інгредієнт", використовуване в цьому документі, узгоджується з даним Управлінням з контролю за харчовими продуктами та медикаментами США (U.S. Food and Drug Administration), як визначено у § 201.3(b)(8) 21 Зводу законів США (C.F.R.), яке стосується будь-якого компонента лікарського продукту крім активного інгредієнта. Використовуваний в даному документі термін "інертний" стосується будь-якої сполуки, що є неактивним інгредієнтом описаної композиції. Термін "активний інгредієнт", в значенні відповідно до винаходу, включає будь-яку сполуку, що призначена для забезпечення фармакологічної активності та має фармацевтичний профіль, потрібний для способу чоловічої контрацепції.

35 - "Контрацепція для суб'єкта чоловічої статі" є способом, використовуваним чоловіками для запобігання вагітності їх сексуальних партнерів жіночої статі; може стосуватися індукції одного із станів аспермії, азооспермії та/або тяжкої олігозооспермії у спосіб, що робить суб'єкта чоловічої статі нездатним до запліднення.

40 - "Багаточастинковий" означає такий, що містить більше однієї частинки, причому термін частинка стосується сфери, мікросфери, таблетки, мікротаблетки, капсули або мікрокапсули. Термін багаточастинковий може включати кластеризовані, гранульовані, спресовані або сипкі частинки.

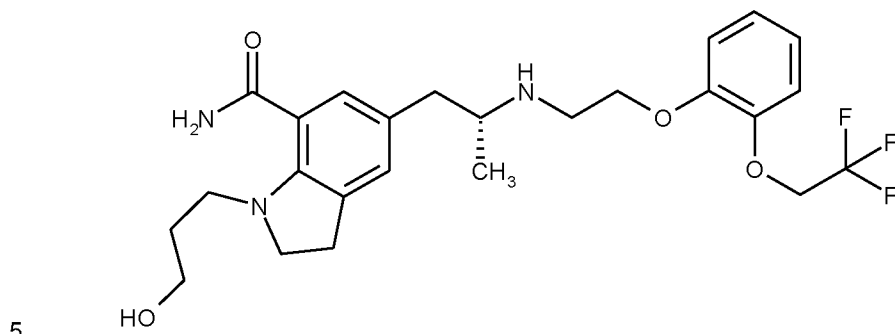
- "Щодобове введення" означає введення кожного дня приблизно в той самий час, тобто, в межах до 2 годин раніше чи пізніше.

45 - "Фармацевтично прийнятний" стосується сполук, матеріалів, композицій та/або лікарських форм, які, в межах обґрунтованого фармацевтичного/медичного судження, є придатними для застосування в контакт з тканинами людських істот та тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, або інших проблем чи ускладнень, у сполученні з розумним співвідношенням користь/ризик. Таким чином, фраза "фармацевтично прийнятні носії", використувувана в даному документі, стосується таких придатних сполук та матеріалів, визначених вище, що можуть бути додані до лікарської форми для сприяння задовільній переробці лікарської форми або забезпечення бажаних фізичних характеристик лікарської форми. Наприклад, "фармацевтично прийнятні носії" можуть включати, без обмежень, зв'язуючі, розріджувачі, змащувальні речовини, ковзні речовини, барвні речовини, емульгатори, розпушувачі, крохмалі, воду, масла, спирти, консерванти та цукри.

55 - "Тяжка олігозооспермія" стосується сім'яної рідини з низькою загальною кількістю або низькою концентрацією сперми, як правило, менш ніж або близько до приблизно  $1 \times 10^6$  сперматозоїдів на еякулят.

60 - "Силодозин" стосується сполуки 1-(3-гідроксипропіл)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-трифторетокси)феноксі]етил]аміно]пропіл]індолін-7-карбоксаміду.

Молекулярна формула -  $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$ , має молекулярну вагу 495,53. В переважному варіанті реалізації, використовується (R)-стереоізомер силодозину, "(R)-силодозин". (R)-Силодозин формально відомий як (-)-(R)-1-(3-гідроксипропіл)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-трифторетокси)феноксі]етил]аміно]пропіл]індолін-7-карбоксамід, що має таку формулу:



- "(R)-Силодозин" є на вигляд порошком білого або блідо-жовтого/білого кольору. Він плавиться при приблизно 105-109 °С. Він є дуже розчинним в оцтовій кислоті, вільно розчиняється в спирті, та дуже малорозчинний у воді.

10 - "Суб'єкт", як використовується в даному документі, включає будь-які та усі організми і включає термін "пацієнт". "Суб'єкт" може стосуватися людини або будь-якої іншої тварини. Суб'єкти можуть бути названі "суб'єктом (суб'єктами) чоловічої статі" або "суб'єктом (суб'єктами) жіночої статі", в залежності від їх відповідної статі. В одному варіанті реалізації, "суб'єкт" є здоровою людиною чоловічої статі. В другому варіанті реалізації, суб'єкт є чоловіком, який страждає від еректильної дисфункції. В третьому варіанті реалізації, суб'єкт є чоловіком, який страждає від доброякісної гіперплазії простати (ДГП). В четвертому варіанті реалізації, суб'єкт є чоловіком, який страждає від доброякісної гіперплазії простати (ДГП) та еректильної дисфункції разом.

Стислий опис креслень

20 Фігура 1 є графіком, що ілюструє швидкість розчинення композиції А (R)-силодозину з уповільненим вивільненням (УВ), у порівнянні зі швидкістю розчинення композиції (R)-силодозину з негайним вивільненням (НВ).

25 Фігура 2 є графіком, що ілюструє профілі залежності концентрації в плазмі від часу для (R)-силодозину після багатократного щоденного перорального введення композицій з уповільненим вивільненням 12 або 8 мг (R)-силодозину. На графіку також представлена концентрація в плазмі, одержана через 24 год. після разового введення 8 мг (R)-силодозину в композиції з негайним вивільненням (С24).

30 Фігура 3 є графіком, що ілюструє профіль залежності концентрації в плазмі від часу для (R)-силодозину після багатократного щоденного перорального введення композиції 12 або 8 мг (R)-силодозину з уповільненим вивільненням (УВ) та затримки на 6 годин 6-го введення. На графіку також представлена концентрація в плазмі, одержана через 24 год. після разового введення 8 мг (R)-силодозину в композиції з негайним вивільненням (С24).

35 Фігура 4 є графіком, що ілюструє профіль залежності концентрації в плазмі від часу для (R)-силодозину після багатократного щоденного перорального введення композиції 12 або 8 мг (R)-силодозину з уповільненим вивільненням (УВ) та пропущеним 6-м введенням. На графіку також представлена концентрація в плазмі, одержана через 24 год. після разового введення 8 мг (R)-силодозину в композиції з негайним вивільненням (С24).

Приклади

Даний винахід додатково проілюстрований, але не обмежується, наступними прикладами.

Приклад 1: Композиція (R)-силодозину з уповільненим вивільненням

40 Цей приклад стосується композиції (R)-силодозину з уповільненим вивільненням.

Гранули з контрольованим вивільненням (R)-силодозину одержували згідно з даним винаходом у такий спосіб. (R)-Силодозин суспендували у водному розчині гідроксипропілметилцелюлози (Opadry®) та калію фосфату однозаміщеного ( $KH_2PO_4$ ). Склад суспензії (R)-силодозину наведений у таблиці 1.

45

Таблиця 1

## Склад суспензії (R)-силодозину

	% мас./мас.
Силодозин	9,60
ГПМЦ (Opadry®)	10,00
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,68
Очищена вода	79,72

Потім суспензію при постійному перемішуванні набризкували на інертні серцевини з целюлозних сфер і одержані гранули сушили. Склад одержаних гранул наведений у таблиці 2.

5

Таблиця 2

## Склад гранул (R)-силодозину

	% мас./мас.
Силодозин	4,36
ГПМЦ (Opadry®)	4,54
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,31
Целюлозні мікросфери (Cellets®)	90,79

Водний розчин покриття, що містить етилцелюлозу (ECD Aquacoat®, 26,67 % мас./мас.) та дибутилсебакат (ДБС, 2,0 % мас./мас.) потім набризкують на гранули (R)-силодозину та сушать. Склад захищених гранул наведений у таблиці 3.

10

Таблиця 3

## Склад захищених гранул (R)-силодозину

	% мас./мас.
Силодозин	4,15
ГПМЦ (Opadry®)	4,32
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,30
Целюлозні мікросфери (Cellets®)	86,47
Aquacoat ECD/ДБС	4,76

На гранули з покриттям наносять додаткове покриття розбрикуванням водного розчину покриття для уповільненого вивільнення, що містить етилцелюлозу (ECD Aquacoat®, 25,25 % мас./мас.), дибутилсебакат (ДБС, 1,89 % мас./мас.) та гуарову камедь (0,53 % мас./мас.). Гранули з уповільненим вивільненням висушують, і їх кінцевий склад, наведений у таблиці 4, далі називається композицією А.

15

Таблиця 4

Склад гранул композиції А (R)-силодозину з уповільненим вивільненням

	% мас./мас.
Силодозин	3,32
ГПМЦ (Opadry®)	3,46
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,23
Целюлозні мікросфери	69,18
Aquascoat ECD/ДБС	3,81
Aquascoat ECD/гуарова камедь/ДБС	20,00

Середній розмір частинок становив менше 2 мм, а їх середня густина була більше 1.

5 Тверді капсули наповнюють достатньою кількістю композиції А до кінцевого вмісту 8 та 12 мг на капсулу.

Приклад 2: Швидкість розчинення (R)-силодозину з уповільненим вивільненням

10 Тест на розчинення для порівняння швидкості розчинення (R)-силодозину з еталонною композицією з негайним вивільненням (Uroges®) та з експериментальною композицією А з уповільненим вивільненням відповідно до Прикладу 1 проводили при 50 об/хв в 900 мл 0,1N розчину HCl в апараті USP типу 2 при 25 °C. Результати цього порівняльного визначення швидкості розчинення представлені на Фігурі 1.

Швидкість розчинення композиції з уповільненим вивільненням є сповільненою у порівнянні з еталонними композиціями з негайним вивільненням, такими як, наприклад, рапафло (Rapaflo®) або урорек (Uroges®).

15 Приклад 3: Контрацептивний ефект при однократному введенні

Проводиться дослідження для оцінки ефективності композицій за даним винаходом у лікуванні суб'єктів чоловічої статі. Метою цього дослідження є визначення того, чи буде пероральний прийом (R)-силодозину приводити до контрацептивного ефекту.

20 До відкритого дослідження було залучено загалом 7 суб'єктів у віці від 18 до 40 років. Проводиться початковий аналіз сім'яної рідини кожного суб'єкта, зібраної шляхом мастурбації після 3 днів утримання. Кожен суб'єкт отримує одну разову дозу 12 мг (R)-силодозину.

Аналіз сім'яної рідини кожного суб'єкта проводиться через 24 год. після введення дози. Аналіз дав результати, наведені у Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

Контрацептивна ефективність однократної дози 12 мг (R)-силодозину

Ефект	24 год. (N=7)
Аспермія	6/7
Азооспермія	1/7
Контрацептивний ефект	7/7

25

Як показано у Таблиці 5, введення композиції (R)-силодозину приводить до контрацептивного ефекту (аспермії або азооспермії) у 100 % суб'єктів чоловічої статі.

Дослідження також показали, що введення композиції не порушує еректильну функцію або якість оргазму у всіх суб'єктів чоловічої статі.

30

Приклад 4: Фармакокінетичні властивості (R)-силодозину

35 Фармакокінетичні властивості (R)-силодозину (SIL) моделюються на основі профілів залежності концентрації в плазмі від часу, одержаних після разового введення 8 мг (R)-силодозину здоровим добровольцям. Дані для (R)-силодозину описані за допомогою двокомпаратментної моделі з константою швидкості входу першого порядку. Фармакокінетичні властивості (R)-силодозину вимірювали на основі спостережуваних концентрацій в плазмі. Спостережувані концентрації в плазмі підкріплюють способи моделювання концентрації в плазмі для (R)-силодозину.

Оскільки фармакокінетичні властивості (R)-силодозину є лінійними в діапазоні доз 1-24 мг та незалежними від часу, зазначені моделі є придатними для прогнозування фармакокінетичних профілів сполук, що вводяться в різних дозах відповідно до множини схем введення.

5 Контрацепція підтримується протягом до 24 год. після введення однократної дози 12 мг (R)-силодозину. C24 є концентрацією (R)-силодозину в плазмі через 24 години після введення дози. Таким чином, схема введення доз, яка підтримує концентрацію (R)-силодозину в плазмі значно вище C24, приводить до безперервної контрацепції.

10 Підтримання концентрації (R)-силодозину на рівні, що принаймні дорівнює C24, має бути достатнім; однак, внаслідок мінливості фармакокінетичних властивостей (R)-силодозину та мінливості індивідуального метаболізму, важливо забезпечити значний запас безпеки (тобто, мінімальну концентрацію (R)-силодозину, суттєво вищу за C24).

Приклад 5: Ефективна експозиція після повторного введення (R)-силодозину

15 Модель використовується для імітації фармакокінетичних властивостей (R)-силодозину після від принаймні двох до принаймні п'яти щоденних введень 8 мг (R)-силодозину. Після введення композиції A (R)-силодозину, концентрації (R)-силодозину в плазмі залишаються постійно вище C24, як показано на Фігурі 2.

Ефективна експозиція концентрації (R)-силодозину є значно вищою за концентрацію C24 після другого введення, що демонструє підтримання контрацептивної ефективності.

20 Крім того, максимальна концентрація в плазмі ( $C_{max}$ ) є нижчою, ніж  $C_{max}$ , виміряна після введення композиції 8 мг (R)-силодозину з негайним вивільненням, для якої ризик ортостатичної гіпотензії вважається прийнятним органами охорони здоров'я.

Таким чином, введення композиції A (R)-силодозину знижує ризик неприйнятної ортостатичної гіпотензії.

Приклад 6: Затримка або пропуск введення не впливає на контрацептивний ефект

25 Введення композицій 8 та 12 мг (R)-силодозину відповідно до рецептури A з уповільненим вивільненням дозволяє підтримувати контрацепцію протягом усього періоду щодобового введення, в тому числі у випадку затримки прийому та у випадку пропуску одного прийому.

30 6-годинна затримка при 6-му прийомі (прийом в момент часу 126 годин замість 120 годин) не спричинює падіння концентрації (R)-силодозину нижче концентрації C24, як показано на Фігурі 3.

Крім того, концентрація (R)-силодозину в плазмі підтримується вище C24 навіть при пропуску введення на 6-й день, як показано на Фігурі 4.

35 Таким чином, результати, представлені на Фігурах 3 та 4, підтверджують, що введення відповідно до даного винаходу може підтримувати контрацепцію протягом усього періоду введення препарату, включаючи випадки затримки або пропуску прийому.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

40 1. Застосування композиції у негормональному способі контрацепції для суб'єкта чоловічої статі, де зазначена композиція є композицією з уповільненим вивільненням, що містить: антагоніст альфа-1-адренорецептора; і

45 фармацевтично прийнятний носій, при цьому спосіб контрацепції включає щодобове введення зазначеної композиції приблизно в один й той самий час кожної доби, що ініціює безперервну оборотну аспермію, азооспермію або тяжку олігозооспермію у суб'єкта чоловічої статі, при цьому, після початкового періоду принаймні двох послідовних днів, контрацепція не порушується при затримці наступного щодобового введення, і при цьому вказаний антагоніст альфа-1-адренорецептора є (R)-силодозином.

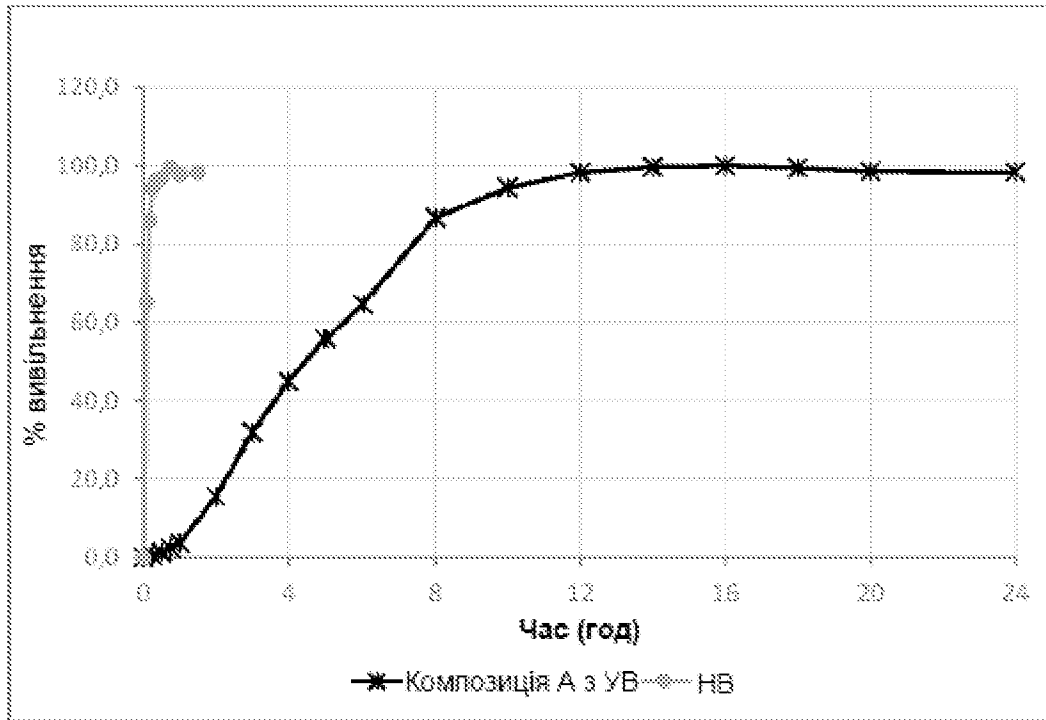
2. Застосування за п. 1, яке **відрізняється** тим, що вказану композицію вводять перорально.

50 3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що, після початкового періоду послідовних днів, введення наступної дози може бути затримане на 6-18 годин після часу введення останньої регулярної щодобової дози, і у суб'єкта чоловічої статі підтримується стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії.

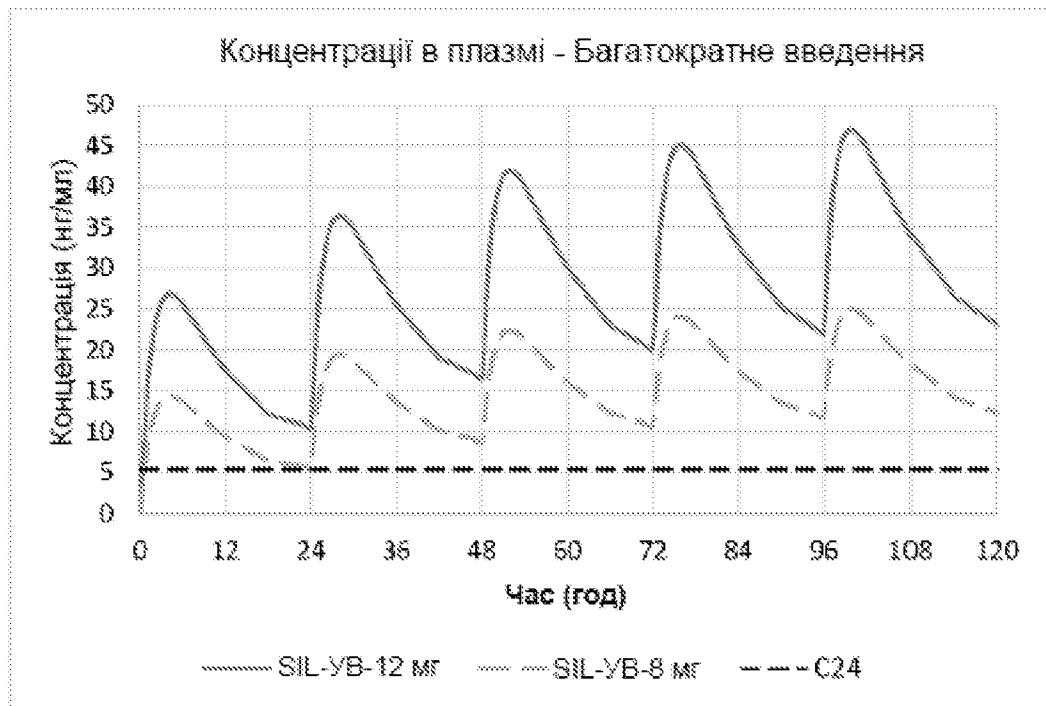
55 4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що, після початкового періоду послідовних днів, пропущене введення однієї щодобової дози не впливає на безперервний стан аспермії, азооспермії або тяжкої олігозооспермії, з підтриманням способу контрацепції протягом 36-48 годин від часу останнього введення.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, яке **відрізняється** тим, що спосіб контрацепції здійснюється протягом принаймні восьми днів.

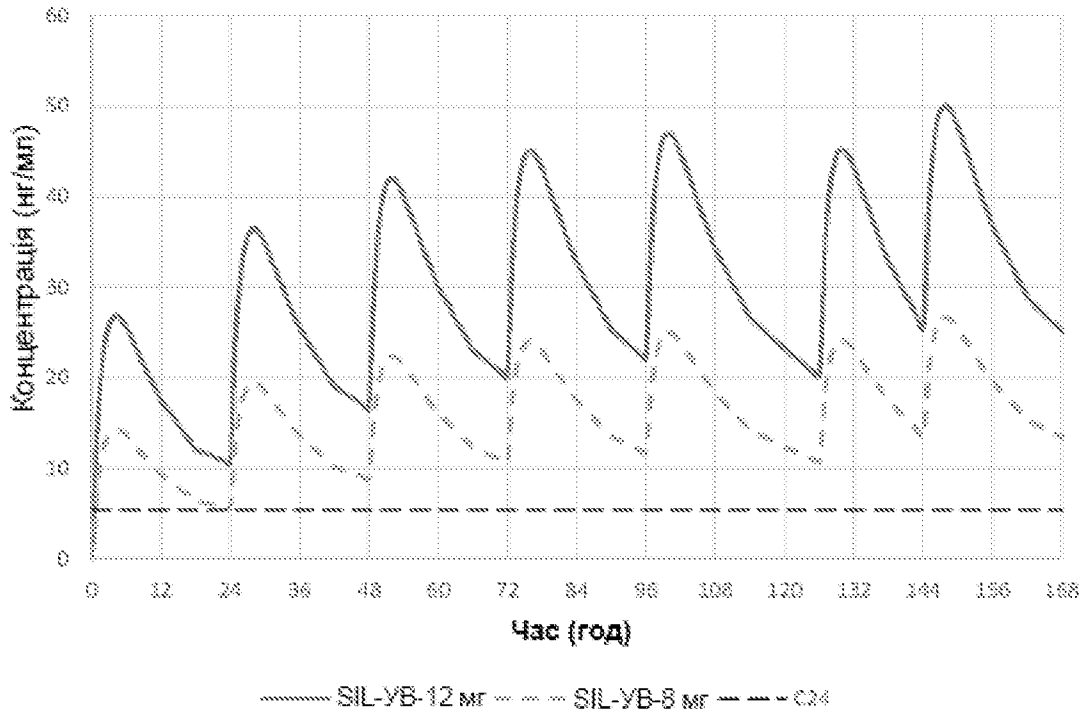
6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 0,1 до приблизно 30 мг.
7. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 0,2 до приблизно 20 мг.
- 5 8. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 4 до приблизно 30 мг.
9. Застосування за п. 8, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 4 до приблизно 20 мг.
- 10 10. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 8 до приблизно 30 мг.
11. Застосування за п. 10, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній в кількості в діапазоні значень від приблизно 8 до приблизно 12 мг.
12. Застосування за п. 6, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин присутній у кількості приблизно 8 мг, приблизно 10 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 20 мг, 15 приблизно 24 мг, приблизно 26 мг або приблизно 30 мг.
13. Застосування за будь-яким з пп. 1-12, яке **відрізняється** тим, що (*R*)-силодозин знаходиться в поліморфній або аморфній формі.
14. Застосування за будь-яким з пп. 1-13, яке **відрізняється** тим, що вказана композиція включає або складається з частинки, і середній діаметр частинки має значення в діапазоні від 20 0,01 до 5 мм.
15. Застосування за п. 14, яке **відрізняється** тим, що вказана композиція включає або складається з частинки з покриттям, і/або де переважний діаметр частинки має значення в діапазоні від 0,1 до 2 мм.
16. Застосування за п. 14 або 15, яке **відрізняється** тим, що вказані частинки містяться в 25 капсулі, кожна капсула наповнена частинками в кількості, достатній для забезпечення добової дози.
17. Застосування за будь-яким з пп. 1-16, яке **відрізняється** тим, що контрацепція досягається незалежно від споживання їжі суб'єктом чоловічої статі.
18. Застосування за будь-яким з пп. 1-17, яке **відрізняється** тим, що спосіб контрацепції із 30 щодобовим введенням додатково включає одночасне або послідовне введення додаткової композиції, придатної для лікування еректильної дисфункції.
19. Застосування за п. 18, яке **відрізняється** тим, що вказана додаткова композиція містить інгібітор фосфодіестерази-5.
20. Застосування за будь-яким з пп. 1-19, яке **відрізняється** тим, що зазначена композиція 35 включена в упаковку, що містить 7, 14, 28, 56, 84 або 168-365 одиничних доз зазначеної композиції або 10, 20, 30, 60, 90 або 180-360 одиничних доз композиції, причому кожна одинична доза є добовою дозою.



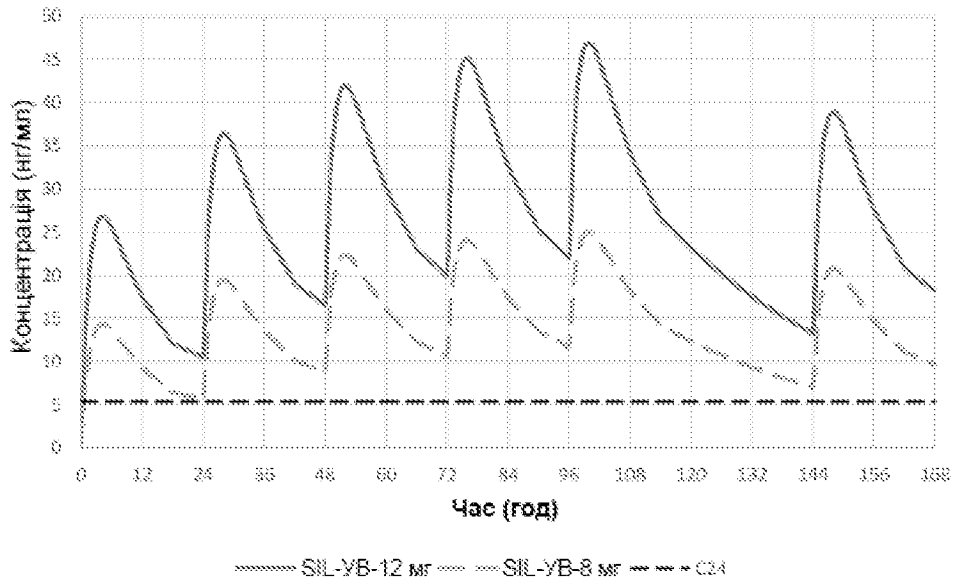
Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3



Фіг. 4