

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 240**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4045 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)
C07D 209/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05790245 .4**
96 Fecha de presentación: **04.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1806136**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Composición medicinal para evitar la transición al tratamiento operatorio de la hipertrofia prostática**

30 Prioridad:
06.10.2004 JP 2004294358
01.06.2005 JP 2005160843

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.04.2012

73 Titular/es:
KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
19-48, YOSHINO MATSUMOTO-SHI
NAGANO 399-8710, JP

72 Inventor/es:
OKUBO, Yoshio;
SHIMIZU, Tomoji;
ARAI, Nobuhiko y
OMORI, Yasuhiro

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 378 240 T3

DESCRIPCIÓN

Composición medicinal para evitar la transición al tratamiento operatorio de la hipertrofia prostática

5 **Campo técnico**

[0001] La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna.

10 [0002] Más particularmente, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna, que contiene un derivado de indolina, a saber, la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Técnica anterior

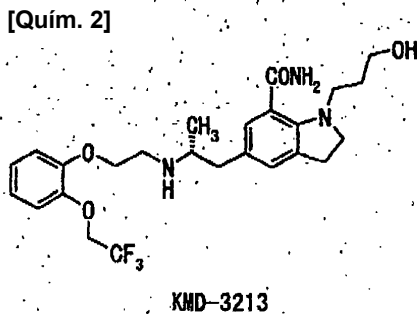
15 [0003] La hiperplasia prostática benigna es una enfermedad que tiene una elevada frecuencia de aparición en varones ancianos, y se dice que un 70% de los varones de sesenta y tantos años la padecen en la sociedad cada vez más envejecida de los últimos tiempos, donde el número de pacientes de hiperplasia prostática benigna ha ido en aumento y ha atraído una gran atención.

20 [0004] Los métodos terapéuticos principales para la hiperplasia prostática benigna son la terapia con fármacos y la terapia quirúrgica. Como terapias quirúrgicas, se conocen la prostatectomía abierta, la resección transuretral de la próstata (RTU-P), la termoterapia, la terapia con láser, el método del stent permanente y similares. La prostatectomía abierta está indicada en el caso de un gran tamaño de la próstata, en el caso de retención urinaria repetida y similares, pero es muy invasiva. La RTU-P es un método en el que se inserta un endoscopio desde la uretra y se corta la próstata con un bisturí eléctrico desde el interior mientras se observa la próstata usando un espejo. Actualmente, éste es el método estándar más popularizado como terapia quirúrgica para la hiperplasia prostática benigna, el cual es realizado en aproximadamente cincuenta mil casos al año en Japón y aproximadamente trescientos mil casos al año en los Estados Unidos. En comparación con la prostatectomía abierta, hay poco sangrado y hay una rápida recuperación tras la operación. Además, la termoterapia es un método en el que se mejora la apertura de la uretra destruyendo tejido de la glándula prostática interna por calentamiento mediante irradiación de microondas desde la uretra. Éste es un método terapéutico que puede ser realizado para pacientes externos, que provoca poco dolor y que es efectivo sobre la hiperplasia prostática benigna de gravedad moderada o inferior. La terapia con láser es un método en el que se deja que el tejido del adenoma de la hipertrofia prostática sufra necrosis o se destruye por irradiación de láser. Como el método tiene muchas ventajas en comparación con la RTU-P, tales como poco sangrado, corto período de tiempo de tratamiento y poco dolor en pacientes y similares, éste está llamando la atención como método terapéutico altamente avanzado al mismo nivel que la termoterapia. El método del stent permanente es un método en el que se inserta un conducto (stent) en una parte uretral adelgazada por la presión de una próstata hinchada (v.g., véase la Referencia no relacionada con patentes 1).

45 [0005] Como terapia con fármacos para la hiperplasia prostática benigna, se usan un antagonista de los α -adrenoceptores, un fármaco antiandrógenos, una hierba medicinal y similares. Se ha dicho que el efecto de un antagonista de los α -adrenoceptores, el clorhidrato de tamsulosina, para reducir el trastorno del almacenamiento, es similar al de la RTU-P a corto plazo (v.g., véase la Referencia no relacionada con patentes 2).

50 [0006] Al decidir el método terapéutico, en general, se usa la gravedad global en base a la puntuación total I-PSS (International Prostate Symptom Score), a la puntuación QOL, a la velocidad de flujo máximo, al volumen de orina residual y al volumen de la próstata. Por ejemplo, cuando la gravedad global es moderada o superior, está indicada la terapia quirúrgica, tal como la RTU-P o similar (v.g., Referencias no relacionadas con patentes 3 y 4). Sin embargo, dado que hay muchos pacientes que no desean la terapia quirúrgica como tratamiento invasivo, se desea el desarrollo de un fármaco que pueda evitar la transición a una terapia quirúrgica en pacientes graves sujetos a la terapia quirúrgica.

55 [0007] La silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma resultan marcadamente útiles como agentes para el tratamiento de la disuria asociada a la hiperplasia prostática benigna y similares, ya que tienen una actividad inhibitoria selectiva frente a la contracción del músculo liso uretral y pueden reducir la presión uretral sin gran influencia sobre la presión sanguínea (véanse las Referencias de patentes 1 a 3). Sin embargo, no hay en ellas descripciones o sugerencias de que la silodosina de la siguiente fórmula (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables, puedan evitar la transición a la terapia quirúrgica de un paciente con hiperplasia prostática benigna que esté sujeto a terapia quirúrgica.



Referencia de patente 1 JP-A-H06-220015:

Referencia de patente 2: Publicación internacional folleto N° 99-15202;

Referencia de patente 3: Publicación internacional folleto N° 2004-22538;

Referencia no relacionada con patentes 1: Satoru Takahashi, "Yoku Wakaru Zenritsusen No Byoki (Good Understanding on Prostatic Diseases)", publicado por Iwanami Shoten, 4 de Marzo de 2004, pp. 58-94;

Referencia no relacionada con patentes 2: B. Djavan, Shinyaku To Chiryō (New Drugs and Treatments), N° 442, vol. 53, n° 3, 2003, pp. 11-12;

Referencia no relacionada con patentes 3: Hainyo Shogai Rinsho Shiken Gaidolain Sakusei linkai Hen (Editado por el Urinary Disturbance Clinical Test Guideline Preparation Committee), "Hainyo, Shogai Rinsho Shiken Gaidolain Daiichibu Zenritsusen HidaiSho (Urinary Disturbance Clinical Test Guideline Part 1. Benign Prostatic Hyperplasia)", publicado por Igaku Tosho Shuppan, 1997:

Referencia no relacionada con patentes 4: Hinyokika Ryoiki No Chiryo Hyojunka Ni Kansuru Kenkyu Han Hen (Editado por el Research Group on the Treatment Standardization in the Field of Urology), "Zenritsusen Hidaisho Shinryo Gaidolain (Guideline on the Medical Examination and Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia)", publicado por Jiho Shuppan, 2001, pp. 11-24.

Descripción de la invención

Problema que la invención ha de resolver

[0008] El objeto de la presente invención es proporcionar un agente que pueda evitar la transición de la hiperplasia prostática benigna a una terapia quirúrgica.

Medios de resolución de los problemas

[0009] Considerando los problemas anteriores, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y han visto sorprendentemente que, mediante la administración de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se puede evitar la transición a la terapia quirúrgica en pacientes con hiperplasia prostática benigna que están sujetos a una terapia quirúrgica, formando así la base de la presente invención.

[0010] Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral para uso en la eliminación de la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna en un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es alta, que comprende, como dosis diaria por adulto, de 4 a 8 mg de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0011] La presente invención proporciona también una composición farmacéutica para administración oral para uso en el tratamiento de un paciente de hiperplasia prostática benigna cuyo gravedad global es alta, que comprende, como dosis diaria por adulto, de 4 a 8 mg de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0012] La presente invención proporciona también el uso de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para administración oral que comprende, como dosis diaria, de 4 a 8 mg por adulto de la silodosina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna en un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es alta o para tratar a un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es alta.

[0013] La terapia quirúrgica puede ser una resección transuretral de la próstata.

[0014] La composición farmacéutica para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna puede ser administrada a un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global sea alta.

[0015] La dosis diaria de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de 4 a 8 mg.

Efecto de la invención

5 [0016] La composición farmacéutica que contiene silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es útil como agente para evitar la transición a la terapia quirúrgica de un paciente de hiperplasia prostática benigna que esté sujeto a terapia quirúrgica.

Mejor modo de práctica de la invención

10 [0017] La silodosina, a saber, (-)-1-(3-hidroxiopropil)-5-((2R)-2-([2-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)fenil]oxi)etil]amino)propil)-2,3-dihidro-1H-indol-7-carboxamida, puede ser preparada por el método descrito en la Referencia de patente 2.

15 [0018] También se incluyen solvatos de la silodosina con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como el agua o el etanol.

[0019] Como sales farmacéuticamente aceptables de la silodosina, por ejemplo, un grupo carboxi puede convertirse en su sal con una base inorgánica, tal como sodio, potasio o calcio, o con una amina orgánica, tal como morfina o piperidina.

20 [0020] Se puede preparar la composición farmacéutica para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna mezclando la silodosina o su sal farmacéuticamente aceptable con soportes para preparación de fármacos comúnmente utilizados.

25 [0021] Se pueden utilizar los soportes para preparación de fármacos combinándolos eventualmente dependiendo de las formas de administración, y como ejemplos de los mismos se incluyen excipientes, tales como lactosa; lubricantes, tales como estearato de magnesio; agentes desintegrantes, tales como carboximetilcelulosa; ligantes, tales como hidroxipropilmetilcelulosa; surfactantes, tales como macrogol; agentes espumantes, tales como bicarbonato de sodio; ayudas de disolución, tales como ciclodextrina; agentes acidificantes, tales como ácido cítrico; agentes estabilizantes, tales como edetato de sodio; y agentes para el ajuste del pH, tales como fosfato.

[0022] Como forma de administración de la composición farmacéutica para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna, se pueden ilustrar, por ejemplo, preparaciones para administración oral, tales como polvos, gránulos, polvos micronizados, jarabes secos, tabletas o cápsulas.

35 [0023] Las anteriores preparaciones son preparadas de tal modo que la silodosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma son administradas en una cantidad de 4 a 8 mg al día por adulto, como preparaciones para administración oral.

40 [0024] En la presente invención, los pacientes de hiperplasia prostática benigna que se convierten en objeto de la indicación son pacientes con una gravedad que resulta ser objeto de la indicación de la terapia quirúrgica, a saber, graves, excluyendo a aquellos pacientes que tienen retención urinaria o complicaciones causadas por hiperplasia prostática benigna, y, por ejemplo, se pueden ilustrar pacientes de gravedad en base a los criterios para juzgar la gravedad global de las anteriores directrices sobre el examen médico y el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna.

45 [0025] En la presente invención, la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna significa un tratamiento invasivo que se lleva a cabo con objeto de tratar la hiperplasia prostática benigna, y también se incluye en ella un tratamiento poco invasivo. Por ejemplo, se pueden ilustrar la prostatectomía abierta, la resección transuretral de la próstata (RTU-P), la termoterapia, la terapia con láser, el método del stent permanente y similares, y se prefiere particularmente la RTU-P.

50 [0026] En la presente invención, la eliminación de la transición a la terapia quirúrgica significa una terapia llevada a cabo con el fin de evitar la terapia quirúrgica o de prolongar el tiempo operatorio de la terapia quirúrgica en los anteriores pacientes que están sujetos a la terapia quirúrgica.

Ejemplos

60 [0027] La presente invención es además ilustrada con más detalle mediante los siguientes Ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a ellos.

[Ejemplo 1]

Efectos clínicos en pacientes sujetos a terapia quirúrgica para hiperplasia prostática benigna.

5 [0028] En base a los resultados de una prueba doble ciego, con comparación de grupos, paralela y controlada con placebo llevada a cabo en pacientes de hiperplasia prostática benigna, se evaluaron los efectos clínicos de la silodosina y del clorhidrato de tamsulosina en pacientes sujetos a terapia quirúrgica. Como pacientes sujetos a

10 terapia quirúrgica, se seleccionaron pacientes cuya gravedad global antes de la administración era "severa" en base a los criterios de juicio de la gravedad global (Referencia no relacionada con patentes 3).

Objetos: 147 pacientes sujetos a terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna.
Método de administración: administración oral durante 12 semanas.
Grupos administrados: grupo de silodosina (4 mg de silodosina/toma, dos veces al día, 63 pacientes), grupo de tamsulosina (0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina, una vez al día, 55 pacientes) y grupo de placebo (fármaco

15 placebo, 29 pacientes).
Criterios de valoración primarios: puntuación total I-PSS, puntuación QOL.
Criterios de juicio de la gravedad global: en la gravedad de los puntos de juicio respectivos mostrados en la Tabla 1, se considera que la gravedad global es "severa" cuando aparece "severa" en 2 puntos o más. En este sentido, Qmáx en la tabla significa velocidad de flujo máxima (mL/segundo), OR significa volumen de orina residual (mL) y

20 VP significa volumen de próstata estimado (mL) por tomografía ultrasónica.

[Tabla 1]

Tabla 1. Criterios de juicio de la gravedad global

Puntos de juicio respectivos	Moderada	Severa
1. Puntuación total T-PSS	8-19	20-35
2. Puntuación QOL	2, 3, 4	5, 6
3. Qmáx; volumen de orina residual	Qmáx: 5 mL/s o más y OR: menos de 100 mL	Qmáx: menos de 5 mL/s u OR: 100 mL o más
Volumen de próstata estimado (VP)	20 mL o más y menos de 50 mL	50 mL o más

Puntos I-PSS cuestionados

(1) Sensación de orina residual

30 [0030] "¿Ha tenido la sensación de que no vaciaba la vejiga por completo después de acabar de orinar?".

(2) Micción en 2 horas

35 [0031] "¿Ha tenido que orinar de nuevo en menos de dos horas después de acabar de orinar?".

(3) Intermitencia del flujo de orina

40 [0032] "¿Ha visto que parara y empezara de nuevo varias veces al orinar?".

(4) Urgencia

[0033] "¿Le ha resultado difícil posponer la micción?".

45 (5) Potencia del flujo de orina

[0034] "¿Ha tenido un flujo de orina débil?".

(6) Esfuerzo durante la micción

50 [0035] "¿Ha tenido que empujar o hacer un esfuerzo para comenzar a orinar?".

[0036] Las puntuaciones de (1) a (6) son como sigue.

55 [0037] En absoluto: 0 puntos, menos de 1 vez de 5: 1 punto, menos de 1 vez de 2: 2 puntos, aproximadamente 1 vez de 2: 3 puntos, más de 1 vez de 2: 4 puntos, casi siempre: 5 puntos.

(7) Nocturia

[0038] "¿Cuántas veces se levantó para orinar desde que se fue a la cama por la noche hasta que se levantó por la mañana?".

[0039] Las puntuaciones son como sigue.

[0040] Ninguna: 0 puntos, 1 vez: 1 punto, 2 veces: 2 puntos, 3 veces: 3 puntos, 4 veces: 4 puntos, 5 veces o más: 5 puntos.

Puntuación QOL

[0041] "¿Cómo se sentiría si la actual condición de micción continuara desde ahora en adelante?".

[0042] Muy satisfecho: 0 puntos, satisfecho: 1 punto, generalmente satisfecho: 2 puntos, ni satisfecho ni insatisfecho: 3 puntos, un poco insatisfecho: 4 puntos, insatisfecho: 5 puntos, muy insatisfecho: 6 puntos.

Resultados

[0043] En cuanto al caso de pacientes cuya gravedad global antes de la administración era severa en base a los criterios de juicio de la gravedad global (Referencia no relacionada con patentes 3), se compararon los cambios en la puntuación total I-PSS y en la puntuación QOL en la evaluación final. En la Tabla 2 y la Tabla 3, respectivamente, se muestran los resultados. A este respecto, se realizó la comparación entre los grupos de administración mediante una prueba t de dos muestras, y en las tablas "*" y "**" muestran que se encontraron diferencias significativas a niveles de significación inferiores al 5% e inferiores al 1%, respectivamente, y "N.S." significa que no se encontró significación.

[Tabla 2]

Tabla 2. Cambio en la puntuación total I-PSS

Grupos de administración	Casos	I-PSS antes de la administración	Cambio en I-PSS al final
			Media $\pm$ desviación estándar
Silodosina	63	22,8	-12,0 $\pm$ 7,1 ^{1) ** 2)}
Tamsulosina	55	21,9	-8,6 $\pm$ 6,2 ^{3) N.S.}
Placebo	29	23,5	-8,2 $\pm$ 8,2
1) Grupo de silodosina vs. grupo de placebo 2) Grupo de silodosina vs. grupo de tamsulosina 3) Grupo de tamsulosina vs. grupo de placebo *: P < 0,05 ; **: P < 0,01; N.S.: no significativo			

[Tabla 3]

Tabla 3. Cambio en la puntuación QoL

Grupos de administración	Casos	QOL antes de la administración	Cambio en QOL al final
			Media $\pm$ SD
Silodosina	63	5,5	-2,3 $\pm$ 1,6 ^{1) ** 2)}
Tamsulosina	55	5,3	-1,5 $\pm$ 1,3 ^{3) N.S.}
Placebo	29	5,3	-1,4 $\pm$ 1,3
1) Grupo de silodosina vs. grupo de placebo 2) Grupo de silodosina vs. grupo de tamsulosina 3) Grupo de tamsulosina vs. grupo de placebo **: P < 0,01; N.S.: no significativo			

[0046] Tal como se muestra en la Tabla 2, el grupo de silodosina mejoró significativamente la puntuación total I-PSS en los pacientes de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global antes de la administración era severa. El efecto del grupo de silodosina era estadísticamente significativo en comparación con el grupo de placebo y el grupo de tamsulosina. Además, tal como se muestra en la Tabla 3, el grupo de silodosina también mejoró la puntuación QOL de un modo estadísticamente significativo en comparación con el grupo de placebo y el grupo de tamsulosina. En base a esto, se vio que la silodosina mejora significativamente la puntuación total I-PSS en pacientes de hiperplasia prostática benigna que están sujetos a terapia quirúrgica y que tiene un efecto para evitar la transición a la terapia quirúrgica.

[0047] A continuación, se evaluó el efecto de cada grupo de administración para mejorar la gravedad de la puntuación total I-PSS en los pacientes de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global antes de la administración era severa. En la Tabla 4 se muestran los resultados. A este respecto, se realizó la comparación entre los grupos de administración mediante una prueba de Wilcoxon de dos muestras, y en la tabla "" y "" muestran que se encontraron diferencias significativas a un nivel de significación inferior al 5% e inferior al 1%, respectivamente, y "N.S." significa que no se encontró significación.

[Tabla 4]

Tabla 4. Efecto mejorador sobre la gravedad de la puntuación total I-PSS

Grupos de administración	Casos	Gravedad de los síntomas subjetivos en el número de pacientes (%)			Comparación entre grupos
		Leve (0-7)	Moderada (8-19)	Severa (20-35)	
Silodosina	63	24 (38,1%)	33 (52,4%)	6 (9,5%)	1) ** 2) *
Tamsulosina	55	12 (21,8%)	34 (61,8%)	(16,4%)	N.S.
Placebo	29	6 (20,7%)	11 (37,9%)	12 (41,4%)	
1) Grupo de silodosina vs. grupo de placebo 2) grupo de silodosina vs. grupo de tamsulosina 3) Grupo de tamsulosina vs. grupo de placebo *: P < 0,05; **: P < 0,01; N.S.: no significativo					

[0049] Tal como se muestra en la Tabla 4, el grupo de silodosina mejoró significativamente la gravedad de la puntuación total I-PSS en los pacientes de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global antes de la administración era severa. Es decir, puede verse que la gravedad de la puntuación total I-PSS en aproximadamente un 38% de los pacientes sujetos a terapia quirúrgica mejoraba a leve. El efecto mejorador del grupo de silodosina presentaba una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el grupo de placebo y el grupo de tamsulosina.

[0050] Como se ha mostrado anteriormente, en la prueba clínica comparativa doble ciego controlada con placebo, la silodosina era capaz de mejorar significativamente la puntuación total I-PSS y la puntuación QOL de los pacientes de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global antes de la administración era severa y de mejorar los síntomas de los pacientes sujetos a terapia quirúrgica a un nivel que queda fuera del objeto de la terapia quirúrgica, y de evitar así la transición a la terapia quirúrgica.

[Ejemplo 2]

Efectos sobre los síntomas objetivos de pacientes que están sujetos a terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna.

[0051] En base a los resultados de una prueba de administración a largo plazo en pacientes de hiperplasia prostática benigna, se examinaron los efectos de la silodosina sobre los síntomas objetivos de pacientes que están sujetos a terapia quirúrgica. Como pacientes sujetos a terapia quirúrgica, se seleccionaron pacientes cuyas gravedades globales antes de la administración eran "moderadas" y "severas" según los criterios de juicio de la gravedad global descritos en la anterior Tabla 1.

Objetos: 229 pacientes sujetos a terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna.

Método de administración: 4 mg de silodosina/toma (puede reducirse eventualmente a 2 mg/toma), dos veces al día, administración oral durante 52 semanas.

Grupos analizados: 101 pacientes severos (reducción a 2 mg/toma en 9 casos entre ellos), 128 pacientes moderados (reducción a 2 mg/toma en 17 casos entre ellos).

[0052] Como síntoma objetivo, se muestran los resultados de la velocidad de flujo máxima (Q_{máx}) (mL/s) en la Tabla 5.

[Tabla 5]

Tabla 5. Efecto mejorador sobre la velocidad de flujo máxima (Q_{máx})

Grupos	Grupos de administración	Casos	Antes de la administración (media ± SD)	Cambio después de 52 semanas (media ± SD)
Severo	Silodosina	101	8,9 ± 3,0	3,2 ± 4,9
Moderado	Silodosina	128	10,3 ± 3,0	2,3 ± 5,3

[0054] Tal como se muestra en la Tabla 5, los cambios después de 52 semanas de administración de silodosina eran de 3,2 mL/s en el grupo severo y de 2,3 mL/s en el grupo moderado, y se observó la mejoría del síntoma objetivo en cada grupo en comparación con antes de la administración. En particular, el efecto era significativo en el grupo severo.

5

Aplicabilidad industrial

[0055] La composición farmacéutica es marcadamente útil como agente para evitar la transición a la terapia quirúrgica, ya que puede mejorar significativamente los síntomas subjetivos y objetivos de pacientes que están sujetos a terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para administración oral para uso en la eliminación de la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna en un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es severa, que contiene, como dosis diaria por adulto, de 4 a 8 mg de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. Una composición farmacéutica para uso según se reivindica en la reivindicación 1, donde la terapia quirúrgica es la resección transuretral de la próstata.
- 15 3. Una composición farmacéutica para uso según se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, donde la eliminación consiste en administrar la silodosina o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma a un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es severa.
- 20 4. Una composición farmacéutica para administración oral para uso en el tratamiento de un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es severa, que contiene, como dosis diaria por adulto, de 4 a 8 mg de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 5. Uso de silodosina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de una composición farmacéutica para administración oral que contiene, como dosis diaria, de 4 a 8 mg por adulto de la silodosina o de la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para evitar la transición a la terapia quirúrgica de la hiperplasia prostática benigna en un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es severa, o para tratar a un paciente de hiperplasia prostática benigna cuya gravedad global es severa.
6. Uso según se reivindica en la reivindicación 5, donde la terapia quirúrgica es la resección transuretral de la próstata.