

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 426**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/473** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 13/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2008 PCT/MX2008/000012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2008 WO08120967**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2008 E 08712560 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2156836**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas sinérgicas que consisten en un inhibidor de la enzima 5 alfa-reductasa y un antagonista del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico**

30 Prioridad:

**02.04.2007 MX MX07003949**

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

**27.02.2018**

73 Titular/es:

**REPRESENTACIONES E INVESTIGACIONES**

**MEDICAS S.A. DE C.V. (100.0%)**

**Pasaje Interlomas No. 16, segundo piso, oficina**

**2012, Colonia San Fernando la Herradura, Palmas**

**Altas**

**Huixquilucan, Estado de Mexico, MX**

72 Inventor/es:

**GARCÍA ARMENTA, MARÍA ELENA;**

**SANTOS MURILLO, JOSEFINA y**

**ALVAREZ OCHOA, VICTOR GUILLERMO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 656 426 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas sinérgicas que consisten en un inhibidor de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa y un antagonista del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico.

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se ha desarrollado para aplicar en la industria farmacéutica y describe una composición farmacéutica compuesta por una combinación sinérgica de un agente inhibidor de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa tal como Finasteride y un agente antagonista del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico tal como el principio activo Alfuzosina además de excipientes farmacéuticamente aceptables, que se formula en una unidad de dosificación individual para usar en la Hiperplasia Prostática Benigna (BPH) y en el alivio de los síntomas asociados con dicha enfermedad.

### 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La Hiperplasia Prostática Benigna (BPH) es una enfermedad crónica y progresiva que afecta a un gran número de hombres a medida que envejecen.

15 La fisiopatología de la HPB se ha atribuido a una obstrucción de la salida de la vejiga urinaria originada por un crecimiento de la glándula prostática (próstata) provocado por un aumento relativo de la producción de estrógenos en relación a la producción de testosterona.

Los factores etiológicos principales que regulan o producen el crecimiento de la próstata en BPH son el factor androgénico constituido por la presencia de dihidrotestosterona (DHT) y la edad relacionada. Dichos factores son intrínsecos y extrínsecos. Las células del epitelio, estroma y de la matriz extracelular que comprenden la próstata interactúan entre sí como factores intrínsecos para regular el crecimiento de la próstata a través de moléculas tales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF2) y el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-I). Los factores de crecimiento provocan aproximadamente un 80% de la modulación positiva del crecimiento de la próstata. También son considerados como factores intrínsecos aquellos de origen genético, sistémico y testicular. Los factores extrínsecos o ambientales están mediados por aquellos intrínsecos para regular entre ellos el crecimiento de la próstata. Como para el factor de la edad, resulta contradictorio cómo es que cuando la función testicular comienza a disminuir aproximadamente a una edad de 40 años, la próstata comienza un proceso de hiperplasia. De manera similar, hay otros factores intrínsecos tales como la comida en la cual hay un gran número de compuestos que se han examinado y que se ha probado que son una causa de manifestación de BPH. Las dietas ricas en grasas aumentan la producción de prolactina sérica la cual tiene un efecto proliferativo sobre el epitelio de la próstata. Por otra parte, el consumo regular de alcohol puede reducir el riesgo de cirugía de próstata ya que el alcohol reduce la concentración sérica de testosterona.

La próstata depende de los andrógenos para su crecimiento e integridad funcional y estructural. Los andrógenos tales como la testosterona y su metabolito activo dihidrotestosterona (DHT) cumplen un rol muy importante en la patogénesis de la BPH. La molécula de testosterona es metabolizada a DHT en una reacción catalizada por la enzima 5  $\alpha$ -reductasa. Existen dos isoenzimas: tipo I, 5  $\alpha$ -reductasa expresada en piel e hígado y tipo II, 5  $\alpha$ -reductasa que predomina en la próstata. Ambas isoenzimas actúan sobre la testosterona cuando se encuentra en circulación. La testosterona y DHT estimulan el crecimiento de las células del estroma en la próstata.

El diagnóstico de BPH se realiza teniendo en cuenta los siguientes aspectos que determinan un perfil clínico en pacientes: sintomatología, crecimiento de la próstata y grado de obstrucción urinaria. Estos aspectos varían de paciente a paciente ya que hay algunos que manifiestan síntomas con o sin crecimiento prostático y pueden tener o no obstrucción del flujo de salida de la orina.

Los síntomas que se manifiestan habitualmente en la BPH incluyen además del agrandamiento de la próstata, orina residual aumentada en la vejiga y el aumento en la concentración del antígeno prostático específico (PSA), urgencia urinaria, frecuencia de micción, nicturia, incontinencia nocturna, dolor, goteo terminal, disminución en el calibre y fuerza del chorro urinario, vaciamiento prolongado o pausado y aparecen en la mayoría de los hombres con más de 60 años de edad lo que tiene por supuesto un gran impacto en la calidad de vida.

El objetivo terapéutico principal es promover una mejora en los síntomas urinarios y en el flujo urinario. La selección del tratamiento para un paciente que padece de BPH depende de cuán molestos son los síntomas urinarios, la severidad de los mismos, la cantidad de orina residual manejada por el paciente y una demostración objetiva de daño provocado por el proceso de obstrucción manifestado.

50 El tratamiento quirúrgico tradicional es la resección transuretral de la próstata (RTUP); sin embargo, las alternativas terapéuticas se han enfocado actualmente en el tratamiento farmacológico para reducir el tamaño de la próstata y

para mejorar los síntomas del tracto urinario inferior.

Los medicamentos usados más habitualmente en el tratamiento farmacológico de BPH son de dos tipos: inhibidores de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa y bloqueantes del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico.

5 Los inhibidores de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa reducen la concentración de dihidrotestosterona (DHT) en sangre y glándula prostática. La DHT es una hormona masculina que es importante en el crecimiento normal y anormal de la glándula próstata, cumpliendo un rol clave en el crecimiento no canceroso de la próstata (agrandamiento benigno de la próstata o BPH) y también está involucrada en el desarrollo de cáncer de próstata. Si la próstata crece mucho, el flujo de orina puede enlentecerse o detenerse.

10 En el problema y síntomas de BPH que acompañan a la enfermedad, los inhibidores de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa actúan relajando el músculo liso en las paredes de la próstata y en el cuello de la vejiga, resultando de esta manera en una disminución en el tamaño de la próstata que ayuda a reducir la presión en la uretra facilitando de esta manera el flujo de orina y el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior. También se utilizan para los problemas de presión elevada por su efecto vasodilatador.

15 La actividad farmacológica de los inhibidores de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa reduce el tamaño de la próstata en hasta 50%, un aumento en el índice apoptótico de las células de la próstata, reduciendo la sobreexpresión del gen bcl-2 que previene la apoptosis, además de mejorar la sintomatología obstructiva.

Entre los ingredientes activos clasificados como inhibidores de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa se encuentra Finasteride, el cual se ha probado que es eficaz para inhibir la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (DHT), reduciendo de esta manera el tamaño de la próstata.

20 Finasteride es un inhibidor específico que actúa bloqueando la acción de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa, previniendo de esta manera que se lleve a cabo la conversión de la hormona masculina testosterona en un metabolito intermediario muy activo llamado dihidrotestosterona (DHT), proveyendo de esta manera como resultado una reducción en la concentración de DHT en la sangre y en la glándula prostática de hasta un 30% en pacientes que padecen de BPH.

25 El uso de Finasteride reduce hasta 50% de los niveles en suero del antígeno prostático específico (PSA) en pacientes que padecen de BPH, siendo normal que se lo encuentre en niveles elevados en semen y niveles bajos en sangre. La incidencia de los efectos adversos durante el tratamiento con Finasteride es muy bajo (aproximadamente 3%), siendo lo siguiente lo más habitual; disfunción eréctil y disminución en el volumen de semen eyaculado.

30 Esta sustancia farmacológica provoca pocos efectos adversos; sin embargo, demanda un tratamiento de casi un año para una acción completa y liberación de los síntomas provocados en pacientes con BPH. Con frecuencia se produce sangrado de la próstata en pacientes que padecen de BPH. Este efecto está mediado por los factores angiogénicos dependientes de andrógenos tales como el factor de crecimiento vascular de endotelio. El Finasteride ha sido usado con éxito para controlar esta hematuria.

35 Los bloqueantes del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico se clasifican como: alfa no selectivo, tal como las sustancias farmacológicas: Doxazosina, Prazosina, Terazosina; y alfa selectivos, tales como aquellas sustancias farmacológicas: Alfuzosina y Tamsulosina.

40 La reducción del flujo urinario y de los síntomas por obstrucción presentados durante el vaciamiento urinario en pacientes que padecen de BPH en general son producidos por dos factores principales, uno es el crecimiento de la próstata que es el factor estático y el otro es el estroma prostático y el tono del músculo liso de la uretra, que constituye el factor dinámico. El mecanismo de acción de estos agentes es la relajación del músculo liso en el cuello de la vejiga, próstata y cápsula prostática provocada por un bloqueo realizado en los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos provocando una disminución en la presión sanguínea y resistencia uretral, permitiendo de esta manera la reducción y/o alivio de la sintomatología del tracto urinario inferior.

45 El efecto que tienen los bloqueantes del receptor  $\alpha$ 1 adrenérgico en el músculo liso depende de la liberación de neurotransmisor, tal como noradrenalina que proviene de las terminales del nervio adrenérgico encontrado en el estroma y músculo liso uretral. Se han asociado síntomas irritantes con un determinado grado de disfunción vesical provocando obstrucción del flujo de salida urinario. Los bloqueantes de los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos actúan reduciendo y/o mejorando los síntomas del tracto urinario inferior, siendo el síntoma principal: la obstrucción de salida del flujo urinario. Los receptores adrenérgicos en la uretra y próstata intervienen en los componentes dinámicos y se ha demostrado que hay una relación directa entre la cantidad de músculo liso y la obstrucción en la salida del flujo urinario, siendo por lo tanto lógico asumir que estos receptores intervienen por lo menos en algún grado, en la génesis de los síntomas del tracto urinario inferior.

Los principales efectos secundarios son provocados como resultado de un bloqueo  $\alpha 1$  adrenérgico que es realizado en el cerebro y en el sistema cardiovascular. Los efectos secundarios que están presentes más habitualmente en aproximadamente entre el 10 y 15% de los pacientes cuando se administra este tipo de fármaco son los siguientes: cansancio, mareos, cefalea, impotencia sexual, siendo menos habitual la aparición de síntomas tales como: astenia, palpitaciones, trastornos digestivos, nauseas, diarrea, constipación, somnolencia e insomnio.

El mejor conocimiento de los tipos diferentes de receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos (tales como los subtipos:  $\alpha$ -1A,  $\alpha$ -1B,  $\alpha$ -1D,  $\alpha$ -1L) permitió el desarrollo de la segunda generación de bloqueantes  $\alpha$ , tales como: Indoramina, Terazosina, Doxazosina, Alfuzosina y Tamsulosina. Todos los bloqueantes  $\alpha$  tienen una eficacia similar pero muestran diferencias en los efectos secundarios.

La alfuzosina es un derivado de quinazolina. Es un antagonista selectivo del receptor  $\alpha 1$  adrenérgico. Actúa previniendo la obstrucción del flujo urinario a través de la relajación del músculo liso prostático y del estrés del cuello vesical (vejiga). Dicha relajación está mediada por la activación de los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos que estimulan la contracción del músculo liso provocando un aumento en el tono de la próstata, cápsula prostática, uretra prostática y base de la vejiga, aumentando de esta manera la resistencia al pasaje de la orina y llevando a la obstrucción urinaria y muy posiblemente a una inestabilidad vesical secundaria. El bloqueo de los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos libera la obstrucción intravesical a través de una acción directa sobre el músculo prostático, permitiendo de esta manera que la orina fluya más fácilmente.

La alfuzosina se usa para tratar los síntomas de BPH, que pueden manifestarse de dos maneras: obstructivos tales como chorro débil, dificultad para comenzar a orinar, micción intermitente, evacuación vesical incompleta y goteo terminal; e irritación tal como: aumento en la frecuencia de micción por la mañana, nicturia, urgencia urinaria, disuria e incontinencia por la urgencia urinaria.

La alfuzosina tiene un rápido comienzo de acción a partir de la administración de la primera dosis ya que mejora el flujo urinario en el término de una semana, reduciendo de esta manera el riesgo de presentar una retención aguda de orina que genera la necesidad de cirugía.

En la última década, la prescripción del tratamiento farmacológico para la Hiperplasia Prostática Benigna (BPH) ha disminuido el número de procedimientos quirúrgicos en el mundo y existe una tendencia a aumentar en los próximos años.

En el arte previo se han descrito los inhibidores de la  $5\alpha$ -reductasa y los antagonistas del receptor  $\alpha 1$  adrenérgico para tratar la HPB, como se describe en los documentos de las Patentes WO 92/16213 A1 y US 6.046.183. En dichos documentos, se revela un método eficaz para el tratamiento de hombres con HPB que incluye la terapia combinada de un inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa en particular Finasteride con un antagonista del receptor  $\alpha 1$  adrenérgico particularmente Terazosina. También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de ingredientes activos mencionados precedentemente, útiles para el tratamiento de BPH, así como para el alivio de los síntomas asociados con la enfermedad.

Además, también hay estudios clínicos en los cuales se evaluó la eficacia de la monoterapia terapia combinada entre Finasteride y Alfuzosina. Se ha probado que dichos estudios son controvertidos en relación a los resultados informados.

En este sentido, se publicó un estudio clínico en la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. (NLM), Bethesda, MD, U.S., May 1998 (1998-2005); Tkachuk, VN y col., con el título "Combined use of 5 alpha-reductase inhibitors and alpha-1 adrenergic receptor blockers in patients with Benign Prostatic Hiperplasia", dirigido a evaluar la eficacia de la combinación de un inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa con un bloqueante de los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos.

Para el estudio, se consideraron 88 pacientes con BPH y trastornos de micción, polaquiuria diaria y nocturna y reducción en el flujo urinario que recibieron de manera concomitante un inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa, finasteride (Proscar) y un bloqueante uroselectivo del receptor  $\alpha 1$  adrenérgico, Alfuzosina (Dalfaz). Los fármacos se prescribieron de manera simultánea durante 12 meses. La dosis de Finasteride fue 5 mg una vez por día y 5 mg de Alfuzosina dos veces por día. Con el objetivo de evaluar el resultado del tratamiento, se consideró la evolución del estado clínico de cada paciente respecto a los criterios de calidad de vida, parámetros de micción, volumen de la próstata, cantidad de orina residual en la vejiga y concentración del antígeno prostático específico (PSA) así como tolerancia a fármacos y presión sanguínea. Este estudio encontró que la terapia combinada trabaja mejor que la monoterapia.

Por otra parte, el trabajo científico con el título " Alfuzosin for Treatment of lower urinary tract Symptoms compatible with benign prostatic hyperplasia: a Systematic Review of Efficacy and Adverse Effects" Roderick Macdonald y col., Urology, Oct. 2005, vol. 66, no. 4, October 2005 (2005-10), páginas 780-788, describe el desarrollo de un metaanálisis de 11 ensayos randomizados con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad (efectos adversos) o

Alfuzosina para el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con Hiperplasia Prostática Benigna (BPH). El estudio comparó Alfuzosina con Finasteride, y la combinación de ambos agentes activos. La dosis fue 5 mg de finasteride y la de liberación sostenida (SR) fue 10 mg de Alfuzosina. De los resultados obtenidos en este estudio, se concluyó que Alfuzosina SR solo y en combinación con finasteride fue significativamente más eficaz que la monoterapia con Finasteride para mejorar los síntomas del tracto urinario inferior evaluados por IPSS (Calificación Internacional de Síntomas de Próstata). Por lo tanto, la Alfuzosina SR sola y la terapia combinada de Finasteride con Alfuzosina, manifiestan una actividad terapéutica similar.

A su vez, el trabajo científico con el título " Sustained-Release Alfuzosin, Finasteride and the Combination of Both in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia", Debruyne, FMJ y col., European Urology 1998, vol. 34, páginas 169-175, describe un estudio clínico multicéntrico, randomizado, doble ciego, en el cual el objetivo fue evaluar el beneficio aditivo de la combinación de un bloqueante de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y un inhibidor de la 5  $\alpha$ -reductasa. Los pacientes recibieron 5 mg de Alfuzosina de liberación sostenida (SR) dos veces por día, 5 mg de Finasteride una vez por día, o ambos fármacos durante 6 meses. Los criterios de rendimiento fueron evaluados de acuerdo a la mejora en los síntomas usando la Calificación internacional de síntomas de próstata: I-PSS y tasa de flujo máximo ( $Q_{MAX}$ ). La seguridad se evaluó por monitoreo de los efectos adversos. Este estudio concluyó que la Alfuzosina SR tiene una eficacia significativamente mejor que Finasteride para aliviar los síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados con BPH, sin beneficio adicional observado para la terapia combinada.

En un análisis de seis estudios clínicos, Finasteride mostró ser muy eficaz cuando la próstata pesa más de 40 g (Logan YT, Belgeri MT; Am J Geriatric Pharmacother, 2005 Jun; 3(2):103-14).

A diferencia de la presente invención, las combinaciones de los ingredientes activos Finasteride y Alfuzosina descritos en los trabajos científicos citados precedentemente en los cuales se prescribieron de manera simultánea o concurrente en unidades de dosificación separadas también se administraron a pacientes, concentraciones conocidas como eficaces en el estado del arte, es decir, 5 mg de Finasteride y 10 mg de Alfuzosina diariamente durante periodos largos de tiempo, requiriendo el uso del tratamiento durante aproximadamente 12 meses para observar mejora significativa en el alivio de los síntomas del tracto urinario inferior.

En la actualidad hay una variedad amplia de medicamentos que se presentan en diferentes formas de dosificación que se prescriben para el tratamiento de BPH, que están independientemente formulados con un agente inhibidor de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa o un agente bloqueante del receptor  $\alpha_1$  adrenérgico, que se administran por separado o incluso de manera simultánea.

Sin embargo y a pesar que la comunidad médica ha prescrito como práctica común para el tratamiento de BPH, la combinación de inhibidores de la 5  $\alpha$ -reductasa tales como finasteride y antagonistas de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos como Alfuzosina, se ha mostrado que el hecho de administrarlos por separado o de manera simultánea provoca inconvenientes tales como la necesidad de aumentar la dosis diaria del agente antagonista del receptor  $\alpha_1$  adrenérgico, administrar concentraciones mayores de los ingredientes activos, prescribir y consumir esos ingredientes activos durante periodos largos de tiempo con el objetivo de demostrar un alivio significativo de BPH y sus síntomas; la administración de Finasteride y Alfuzosina en unidades de dosificación separadas, que provoca poca adaptación o nada de adaptación al tratamiento en pacientes con BPH y sus síntomas, y el aumento de efectos adversos, razón por la cual hay un alto porcentaje de pacientes que deben discontinuar el tratamiento.

También existe controversia respecto a la eficacia de la monoterapia y de la terapia combinada con Finasteride y Alfuzosina cuando se administran por separado o de manera simultánea.

Esto es por lo que aún existe una necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden un inhibidor de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa y un antagonista de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos para usar en el tratamiento de BPH y para el alivio de los síntomas que acompañan la enfermedad que muestran más eficacia en menos tiempo, y seguridad terapéutica, y también que tienen éxito en la reducción de los efectos adversos asociados con su uso.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Entonces, considerando la existencia de defectos en el arte previo, el objetivo de la presente invención es el desarrollo de una composición farmacéutica que comprende la combinación sinérgica de un inhibidor de la enzima 5  $\alpha$ -reductasa, finasteride, y un antagonista del receptor  $\alpha_1$  adrenérgico, Alfuzosina, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, formulados en una unidad de dosificación individual para usar en el tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna (BPH) y en el alivio de los síntomas que acompañan dicha enfermedad.

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de Finasteride y Alfuzosina, así como excipientes farmacéuticamente aceptables, formulados en una unidad de dosificación individual para administrarla por la ruta oral.

Dicha composición farmacéutica se formula para administrarla de manera oral, preferiblemente en forma de comprimido.

5 En la composición farmacéutica objeto de la presente invención, el ingrediente activo Finasteride está presente en la formulación en una concentración preferida de 5,0 mg, y el ingrediente activo Alfuzosina preferiblemente se encuentra en una concentración de 5,0 mg por unidad de dosificación.

10 Además, en la presente invención se logra la coexistencia de los ingredientes activos Finasteride y Alfuzosina en una misma unidad de dosificación, obteniendo de esta manera un efecto sinérgico no esperado cuando se formulan en conjunto a diferencia de cuando se administran por separado o de manera simultánea, más allá de obtener ventajas significativas tales como la incorporación de concentraciones menores de los ingredientes activos formulados, la potenciación del efecto terapéutico, la disminución de los efectos adversos asociados con el consumo por separado de estos ingredientes activos, el alivio significativo de la BPH y los síntomas que acompañan a dicha enfermedad en menos tiempo y mejor tolerancia.

15 Por otra parte, se llevó a cabo un estudio clínico comparativo entre la composición farmacéutica sujeto de la presente invención y los ingredientes activos Finasteride, Alfuzosina, y Placebo administrados por separado. Los resultados de dicho estudio clínico mostraron que la administración de concentraciones menores del antagonista de los receptores  $\alpha 1$  adrenérgicos, Alfuzosina, combinada con el inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa, finasteride, produce un efecto sinérgico inesperado y una eficacia significativa y seguridad terapéutica.

20 En este estudio clínico se realizaron varios ensayos en donde se administró Placebo, Finasteride, Alfuzosina y una combinación de Finasteride/Alfuzosina a una población de pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Prostática Benigna.

25 Dicho ensayo clínico se aplicó en 160 pacientes masculinos con un promedio de 60 años de edad, en los cuales los síntomas manifestados de acuerdo con la Asociación Americana de Urología (AUU), en donde la clasificación se calificó (calificación asignada de acuerdo con los siguientes criterios: entre 0= sin síntomas a 35= síntomas severos). El flujo urinario máximo se evaluó luego con un promedio de entre 4 y 15 ml por segundo y volumen de vaciamiento de por lo menos 125 ml. Finalmente, se evaluaron para cada uno de los grupos los signos vitales, aceptación del tratamiento y efectos secundarios.

Al inicio y al final de dicho ensayo clínico se aplicaron los siguientes exámenes a los pacientes: examen rectal digital, evaluación del antígeno prostático específico (APE) y análisis de orina.

Criterios de exclusión:

- 30 - Pacientes que han tenido una intervención médica o quirúrgica para el tratamiento de BPH.  
- Pacientes con presión sanguínea <90/70 mm Hg en posición supina.  
- Pacientes con niveles de antígeno prostático específico <10 ng/ml.

Los sujetos se randomizaron y se asignaron a un estudio doble ciego dividido en 4 grupos. La randomización se estratificó y el medicamento se administró durante la noche.

35 Grupo 1 Placebo: Los pacientes recibieron un comprimido diario durante 12 meses.

Grupo 2 Finasteride: Los pacientes recibieron un comprimido de 5 mg diario durante 12 meses.

Grupo 3 Alfuzosina: los pacientes recibieron un comprimido de 10 mg diario durante 12 meses.

Grupo 4 Combinación: los pacientes recibieron un comprimido con una combinación de Finasteride 5 mg y Alfuzosina 5 mg diarios durante 12 meses.

40 Resultados obtenidos:

Tabla 1

Características basales de pacientes con BPH (n=160)					
Característica	Todos	Placebo	Alfuzosina	Finasteride	Combinación
	(n=160)	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)
Edad promedio	64,5 ± 8,3	61,7 ± 8,0	65,3 ± 8,2	62,8 ± 7,4	66,5 ± 7,1
Mediana	64,0	63,0	63,0	63,0	64,0
Síntomas de la AAU					
Promedio	17,2 ± 6,3	16,7 ± 6,1	16,3 ± 5,3	17,6 ± 5,6	16,7 ± 5,1
Mediana	17,0	17,0	17,0	17,0	16,0
Vol. Próstata x ml					
Promedio	36,2 ± 20,1	35,1 ± 18,0	37,8 ± 22,0	37,6 ± 22,0	35,8 ± 17,0
Mediana	31,0	31,0	31,0	32,0	31,0
Flujo máximo urinario					
Promedio	15,0 ± 3,3	15,1 ± 3,2	15,5 ± 3,1	15,4 ± 3,0	15,4 ± 3,1
Mediana	11,0	11,0	11,0	11,2	11,3
Volumen residual					
Promedio	65,1 ± 82,0	66,4 ± 80,0	67,6 ± 82,0	63,1 ± 80,0	64,0 ± 80,0

ES 2 656 426 T3

Mediana	38,3	38,1	40,0	39,0	38,0
APE (ng/ml)					
Promedio	2,1 ± 2,0	2,2 ± 2,1	2,3 ± 2,0	2,1 ± 2,0	2,1 ± 2,0
Mediana	1,5	1,7	1,7	1,5	1,5
Creatinina sérica					
Promedio	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,1
Mediana	1,0	1,1	1,0	1,0	1,0
<p>- Síntomas de la AAU: Asociación Americana de Urología</p> <p>- Volumen de la próstata por ml</p> <p>- Flujo urinario máximo (ml x seg)</p> <p>- Volumen residual posterior al vaciado x ml</p> <p>- Antígeno prostático específico (ng/ml)</p> <p>- Creatinina sérica (mg x dl)</p>					

No hubo características basales significativas entre los grupos (Tabla 1).

Tabla 2

<u>Progreso clínico de la BPH a los 12 meses de tratamiento</u>			
Placebo 23/40 57,5%	Alfuzosina 18/40 45%	Finasteride 13/40 32,5%	Combinación 7/40 17,5%
Aumento en los síntomas de acuerdo con la calificación de la Asociación Americana de urología a los 12 meses de tratamiento			
Placebo 40/40 100%	Alfuzosina 19/40 47,5%	Finasteride 15/40 37,5%	Combinación 5/40 12,5%
Retención de orina			
Placebo 30/40 75%	Alfuzosina 21/40 52,5%	Finasteride 17/40 42,5%	Combinación 4/40 10%

## ES 2 656 426 T3

Incontinencia			
Placebo 6/40 15%	Alfuzosina 4/40 10%	Finasteride 3/40 7,5%	Combinación 1/40 2,5%
Infección del tracto urinario			
Placebo 2/40 5%	Alfuzosina 2/40 5%	Finasteride 1/40 2,5%	Combinación 1/40 2,5%
Terapia invasiva debido a BPH			
Placebo 5/40 12,5%	Alfuzosina 4/40 10%	Finasteride 2/40 5%	Combinación 1/40 2,5%

### Efectos secundarios

5 Aquellos efectos secundarios presentes con mayor frecuencia se manifiestan en el grupo 3 de Alfuzosina, en comparación con los otros grupos, en donde estos eventos incluyeron: cansancio, hipotensión postural, astenia e impotencia sexual.

En el grupo 2 de Finasteride, en comparación con el grupo 1 de placebo 1, los eventos fueron: disfunción eréctil, disminución de la libido y/o eyaculación anormal.

En el grupo 4 de combinación, se informaron dos con efectos secundarios manifestados por eyaculación anormal.

Luego de completar el estudio, 95% de los pacientes del grupo 3 de Alfuzosina discontinuaron el tratamiento.

10 Luego de completar el estudio, 45% de los pacientes del grupo 2 de Finasteride discontinuaron el tratamiento.

En el grupo 4 correspondiente a la combinación Finasteride/Alfuzosina ningún paciente canceló el tratamiento.

### Conclusiones:

15 El ensayo clínico mostró que Alfuzosina, Finasteride y una combinación de ambas sustancias farmacológicas redujeron el riesgo clínico de progresión de la Hiperplasia Prostática Benigna, que se definió en comparación con placebo, que generó un empeoramiento en los síntomas tales como: retención urinaria aguda, incontinencia, infección del tracto urinario o insuficiencia renal. Una combinación de las sustancias farmacológicas en una unidad de dosis individual en la cual se incluyó una concentración menor de agente antagonista del receptor  $\alpha$  adrenérgico fue significativamente más eficaz respecto a cuando las sustancias farmacológicas se administraron de manera independiente y a dosis terapéuticas mayores.

20 La terapia combinada redujo en gran parte la progresión clínica de la BPH a diferencia de cuando se administraron de manera independiente las sustancias farmacológicas, reduciendo de esta manera el riesgo de manifestar una retención urinaria aguda a largo plazo y una necesidad de terapia invasiva relacionada con BPH. Los resultados de la presente indican que la terapia a largo plazo con una combinación de Finasteride/Alfuzosina es segura y eficaz y también bien tolerada.

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica de Finasteride y Alfuzosina, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, que se formulan en una unidad de dosificación individual para administrarla por vía oral una vez por día, en la cual Finasteride está presente en la formulación en una concentración de 5 mg y Alfuzosina está presente en la formulación en una concentración de 5,0 mg por unidad de dosis.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, la cual se administra por vía oral en forma de comprimido.
- 10 3. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, para la elaboración de un medicamento útil para el tratamiento de Hiperplasia Prostática Benigna así como para el alivio de los síntomas manifestados por dicha enfermedad.