

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 774**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 36/481 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2015 E 15193428 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 3135278**

54 Título: **Terapia complementaria para la hiperplasia prostática benigna**

30 Prioridad:

18.08.2015 US 201514828522

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

12.02.2020

73 Titular/es:

**GOLDEN BIOTECHNOLOGY CORPORATION
(100.0%)**

**101 Hudson Street Suite 2100
Jersey City NJ 07302, US**

72 Inventor/es:

LIU, SHENG-YUNG

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 741 774 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

Terapia complementaria para la hiperplasia prostática benigna

Antecedentes de la invención

5 La hiperplasia prostática benigna (BPH), también denominada agrandamiento benigno de la próstata (BEP o BPE), hiperplasia adenofibromiomatosa e hipertrofia prostática benigna, es un incremento benigno del tamaño de la próstata.

10 La BPH implica la hiperplasia de las células estromales y epiteliales prostáticas, que da lugar a la formación de nódulos grandes, bastante discretos en la zona de transición de la próstata. Cuando son lo suficientemente grandes, los nódulos afectan a la uretra e incrementan la resistencia al flujo de orina de la vejiga. Esto se refiere comúnmente como "obstrucción", aunque el lumen uretral no es menos patente, solo está comprimido. La resistencia al flujo de orina requiere que la vejiga trabaje más duro durante la micción, dando lugar posiblemente a hipertrofia progresiva, inestabilidad, o debilidad (atonía) del músculo de la vejiga. Aunque los niveles de antígeno específico de la próstata pueden estar elevados en estos pacientes debido a un incremento en el volumen del órgano e inflamación debido a infecciones en el tracto urinario, la BPH no da lugar a cáncer o riesgo incrementado de cáncer.

15 La hiperplasia prostática benigna (BPH) se encuentra comúnmente en hombres de edad avanzada y se caracteriza por la presencia de hiperplasia de las células estromales y epiteliales que empieza en la zona periuretral de la próstata. La BPH es prevalente en el 25% de los que tienen más de 55 años de edad. Alcanza habitualmente el 50-73% sobre la edad de 90 años. El efecto clínico principal de la BPH es la constricción de la uretra, que evita el vaciado completo de la vejiga. Sin embargo, los síntomas irritantes de la BPH (urgencia urinaria, frecuencia urinaria, y nocturia) tienen un impacto mayor en la calidad de vida que los síntomas obstructivos (vacilación, esfuerzo, tasa de flujo urinario disminuida, retención urinaria, y goteo después de la micción). Los pacientes pueden optar por una espera vigilante, modificación del comportamiento, cirugía, terapia médica o terapias y suplementos nutricionales.

20 Las dos medicaciones principales para la gestión de la BPH son bloqueantes alfa e inhibidores de la 5 α -reductasa (revisado en Shrivastava y Gupta, J Midlife Health 3(1): 10-19, 2012; y Dhingra y Bhagwat, Indian J Pharmacol. 43(1): 6-12, 2011). Los remedios herbales son un tratamiento usado comúnmente, y varios han sido aprobados en países europeos y están disponibles en los EE. UU. El extracto de la palma enana americana de *Serenoa repens* es uno de los usados y estudiados más comúnmente, que se ha mostrado prometedor en estudios tempranos. US7749546 describe una composición de extracto de *Astragalus radix* e isoflavonas de soja en una relación de 1:2, 2:1 o 5:1, respectivamente. EP1808178 describe una composición que comprende extractos de *Astragalus radix* para tratar cáncer de próstata y suprimir la hiperplasia prostática. 'uMooze' está comercializado por Golden Biotechnology Corp. (XP055303059), y el ensayo clínico NCT02313233 describe un resumen de un estudio para investigar el posible beneficio de Umooze como terapia complementaria en hiperplasia prostática benigna.

Resumen de la invención

35 En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones adecuadas para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprenden un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*, y un agente anti-BPH, como se define en las reivindicaciones. En un determinado aspecto, dicho *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos tales como APS-1 y/o APS-II, o semejantes; saponinas triterpenoides tales como acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, o semejantes; flavonoides (p. ej., quercetina), aminoácidos tales como asparaginas; los elementos traza de Fe, Mn, Se, Zn, etc. En un determinado aspecto, dicho *Glycine max* comprende genisteína, daidzeína, o semejantes, o una combinación de los mismos.

45 En otro aspecto, en la presente memoria se proporciona una composición para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* como terapia complementaria, con un agente anti-BPH, como se define adicionalmente en las reivindicaciones. En un determinado aspecto, dicho *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos tales como APS-1 y/o APS-II; saponinas triterpenoides tales como acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, o semejantes; flavonoides (p. ej., quercetina); y aminoácidos tales como asparaginas. En un aspecto adicional, dicho *Glycine max* comprende genisteína, daidzeína, o semejantes, o una combinación de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

50 Las características de la invención se muestran con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que muestra realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

55 La FIG. 1 ilustra un gráfico de cajas ejemplar de IPSS para la diferencia entre V1 y V6, Límite superior (la línea sólida superior), Q3 (parte superior de la caja), mediana (Línea sólida en negrita), Q1 (parte inferior de la caja) y Límite inferior

La FIG. 14 ilustra un gráfico de cajas ejemplar de Q_{máx} para la diferencia entre V1 y V4, Límite superior (la línea sólida superior), Q3 (parte superior de la caja), mediana (Línea sólida en negrita), Q1 (parte inferior de la caja) y Límite inferior (la línea sólida inferior). Q1: el primer cuartil; Q3 el tercer cuartil; Definen el rango intercuartil (IQR= Q3-Q1); Límite superior= Q3+1,5 IQR; Límite inferior= Q1-1,5 IQR; Círculo no lleno: Valor atípico.

- 5 La FIG. 15 ilustra un gráfico de cajas ejemplar de PVR para la diferencia entre V1 y V6, Límite superior (la línea sólida superior), Q3 (parte superior de la caja), mediana (Línea sólida en negrita), Q1 (parte inferior de la caja) y Límite inferior (la línea sólida inferior). Q1: el primer cuartil; Q3 el tercer cuartil; Definen el rango intercuartil (IQR= Q3-Q1); Límite superior= Q3+1,5 IQR; Límite inferior= Q1-1,5 IQR; Círculo no lleno: Valor atípico.

- 10 La FIG. 16 ilustra un gráfico de cajas ejemplar del volumen de la próstata para la diferencia entre V1 y V6, Límite superior (la línea sólida superior), Q3 (parte superior de la caja), mediana (Línea sólida en negrita), Q1 (parte inferior de la caja) y Límite inferior (la línea sólida inferior). Q1: el primer cuartil; Q3 el tercer cuartil; Definen el rango intercuartil (IQR= Q3-Q1); Límite superior= Q3+1,5 IQR; Límite inferior= Q1-1,5 IQR; Círculo no lleno: Valor atípico.

- 15 La FIG. 17 ilustra un gráfico de cajas ejemplar de PSA para la diferencia entre V1 y V6, Límite superior (la línea sólida superior), Q3 (parte superior de la caja), mediana (Línea sólida en negrita), Q1 (parte inferior de la caja) y Límite inferior (la línea sólida inferior). Q1: el primer cuartil; Q3 el tercer cuartil; Definen el rango intercuartil (IQR= Q3-Q1); Límite superior= Q3+1,5 IQR; Límite inferior= Q1-1,5 IQR; Círculo no lleno: Valor atípico.

Descripción detallada de la invención

- 20 La hiperplasia prostática benigna (BPH), también denominada agrandamiento benigno de la próstata (BEP o BPE), hiperplasia adenofibromiomatosa e hipertrofia prostática benigna (uso técnicamente incorrecto), es un incremento benigno del tamaño de la próstata. Los síntomas de la hiperplasia prostática benigna se clasifican como de almacenamiento o vaciado. Los síntomas de almacenamiento incluyen frecuencia urinaria, urgencia (necesidad imperiosa de miccionar que no puede aplazarse), incontinencia urinaria, y micción por la noche (nocturia). Puede ocurrir la incontinencia urinaria, y la nocturia puede contribuir al insomnio. Los síntomas de vaciado incluyen vacilación urinaria (dificultad para iniciar la micción), esfuerzo para miccionar, micción débil o intermitente (empieza y para), y vaciado incompleto de la vejiga. Habitualmente, no están presentes el dolor y la disuria. Estos síntomas de almacenamiento y vaciado se evalúan usando el cuestionario de la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS), diseñado para evaluar la gravedad de la BPH. La nocturia es una afección en la que un sujeto se despierta durante la noche porque el sujeto tiene que orinar.

- 30 Las dos medicaciones principales para la gestión de la BPH son los bloqueantes alfa y los inhibidores de la 5 α -reductasa. Los bloqueantes alfa son la elección más común para la terapia inicial. Incluyen, por ejemplo, doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina, silodosina, y semejantes. Tienen un beneficio pequeño a moderado. Los cinco son igualmente efectivos, pero tienen perfiles de efectos secundarios ligeramente diferentes. Los fármacos más antiguos, fenoxibenzamina y prazosina son menos recomendables. Los bloqueantes alfa relajan el músculo liso en la próstata y el cuello de la vejiga, disminuyendo así el bloqueo del flujo de orina. Los efectos secundarios comunes de los bloqueantes alfa incluyen hipotensión ortostática, (un episodio de desorientación o mareo cuando se está de pie o estirando), cambios en la eyaculación, dolores de cabeza, congestión nasal, y debilidad. Los bloqueantes alfa no selectivos tales como terazosina y doxazosina también pueden requerir una titulación, ya que pueden causar síncope si la dosis es demasiado alta. Los efectos secundarios también pueden incluir disfunción eréctil.

- 40 Los inhibidores de la 5 α -reductasa finasterida y dutasterida son otra opción de tratamiento. Estas medicaciones inhiben la 5 α -reductasa, que a su vez inhibe la producción de DHT, una hormona responsable de agrandar la próstata. Los efectos pueden tardar más en aparecer que los de los bloqueantes alfa, pero persisten durante muchos años. Cuando se usan conjuntamente con los bloqueantes alfa, se ha observado una reducción de la progresión de la BPH a retención urinaria aguda y cirugía en pacientes con próstatas más grandes. Los efectos secundarios incluyen libido disminuida y disfunción eyaculadora o eréctil.

- 45 También pueden usarse los antimuscarínicos tales como tolterodina, especialmente en combinación con bloqueantes alfa. Actúan disminuyendo los efectos de la acetilcolina en el músculo liso de la vejiga, ayudando así a controlar los síntomas de la vejiga hiperactiva. El citrato de sildenafil y tadalafil están entre las posibles medicinas para uso en los tratamientos de la BPH.

- 50 Además del beneficio pequeño a moderado para tratar la BPH, todas las medicinas ejemplares también presentan efectos secundarios pequeños a moderados.

Recientemente, la atención se ha centrado en las Medicinas Tradicionales Chinas (TCM), especialmente en su potencial como terapia complementaria.

- 55 La terapia complementaria o terapia adyuvante (también denominada terapia adjunta o terapia o cuidado complementario), es la terapia que se proporciona además de la terapia primaria, principal, o inicial para maximizar su efectividad. Tal y como un agente adyuvante (agente complementario) modifica el efecto de otro agente, la terapia complementaria modifica otra terapia.

Por ejemplo, Huangqi, (tal como *Astragalus radix* (AR)) es la raíz seca de *Astragalus membranaceus* Bge. Var. *mongholicus* y se usa como un tónico en la medicina tradicional china. Se ha usado extensamente como un adyuvante en el tratamiento del cáncer y como un modulador inmune fitoquímico. Sobre la base de investigaciones relevantes en la China Continental durante los últimos años, el AR tiene varios efectos tales como: aumento de la función de inmunidad, mejoría de la actividad de las células asesinas, aumento de la resistencia a enfermedades, antienvjecimiento, antioxidación y tratamiento de la anemia nutricional, mejoría del sistema cardiovascular, resistencia a múltiples virus y anticanceroso, etc. *Astragalus* (sin. *Astragale*, *Astragale à Feuilles de Réglisse*, *Astragale Queue-de-Renard*, *Astragale Reglissier*, *Astragali*, *Astragalo*, *Astragalus membranaceus*, *Astragalus mongholicus*, *Astragli membranaceus* también conocido como *huáng qí*, *běi qí* o *huáng hua huáng qí* es una planta con flores de la familia Fabaceae. Es una de las 50 hierbas fundamentales usadas en la medicina tradicional china. Se ha afirmado que *Astragalus* es un tónico que puede mejorar el funcionamiento de los pulmones, glándulas adrenales y el tracto gastrointestinal, incrementar el metabolismo y sudoración, estimular la cicatrización, y reducir la fatiga sobre la base de la teoría de la medicina tradicional china.

La soja o soya o *Glycine max* es una especie de legumbre nativa de Asia Oriental, cultivada ampliamente por su semilla comestible que tiene numerosos usos. La planta se clasifica como una semilla oleaginosa en lugar de una legumbre por la Organización de la ONU para la Alimentación y la Agricultura (FAO). El género *Glycine* Willd. se divide en dos subgéneros, *Glycine* y *Soja*. El subgénero *Soja* (Moench) F.J. Herm. incluye la soja cultivada, *Glycine max* (L.) Merr., y la soja salvaje, *Glycine soja* Sieb. y Zucc. Ambas especies son anuales. *Glycine soja* es el ancestro salvaje de *Glycine max*. El subgénero *Glycine* consiste en al menos 25 especies perennes salvajes: por ejemplo, *Glycine canescens* F.J. Herm. y *G. tomentella* Hayata. La soja perenne (*Neonotonia wightii*) se originó en África y ahora es un cultivo de pasto ampliamente extendido en los trópicos.

Los alimentos de soja han jugado un papel importante en las dietas de muchos países asiáticos durante siglos. Los beneficios postulados incluyen protección frente a la enfermedad cardíaca coronaria (CHD), determinadas formas de cáncer, especialmente cáncer de mama y de próstata, y osteoporosis, y el alivio de sofocos. Las isoflavonas son compuestos polifenólicos que se encuentran predominantemente en las legumbres (soja, guisantes, lentejas, y judías) y en el trébol rojo. Según los informes enviados por el National Cancer Institute of America, las personas que comen productos de soja pueden reducir la tasa de incidencia del cáncer de próstata.

Sin embargo, ninguno de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* son conocidos o usados para tratar la BHP. Se encontró sorprendentemente de acuerdo con la práctica de esta invención que un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* se usa efectivamente como una terapia complementaria para el tratamiento de la BHP, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones adecuadas para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprenden un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*, y un agente anti-BPH, como se define en las reivindicaciones. El extracto o polvo de la mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* usado como una terapia complementaria proporciona beneficio terapéutico a un sujeto que está siendo tratado para la BPH (véanse los Ejemplos 1-2).

En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos. En algunas realizaciones, dichos polisacáridos comprenden polisacárido-1 de alfalfa (APS-1), polisacárido-1 de alfalfa (APS-2), o semejantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dichas saponinas triterpenoides comprenden acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, astramembranina II, o semejantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Glycine max* comprende Genisteína, Daidzeína, o semejantes, o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 1:2 a 24:1 en peso. En una realización particular, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 24:1 en peso.

En algunas realizaciones, las composiciones descritas en la presente memoria para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto reducen el volumen de la próstata. En determinadas realizaciones, dicha composición reduce la gravedad de la BPH sobre la base de la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) o índice de Calidad de Vida (QoL). En determinadas realizaciones, dicha composición mejora la tasa de flujo de orina o nocturia del sujeto.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporcionan composiciones para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprenden un extracto o polvo de una mezcla herbal, con un agente anti-BPH a dicho sujeto, en donde dicho extracto o polvo de una mezcla herbal comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*, como se define en las reivindicaciones. El extracto o polvo de mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* usado como una terapia complementaria proporciona beneficio terapéutico a un sujeto que está siendo tratado para la BPH (véanse los Ejemplos 1-2).

En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos. En algunas realizaciones, dichos polisacáridos comprenden polisacárido-1 de alfalfa (APS-1), polisacárido-1 de alfalfa (APS-2), o semejantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dichas saponinas triterpenoides comprenden acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, astramembranina II, o semejantes, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Glycine max* comprende Genisteína, Daidzeína, o semejantes, o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 1:2 a 24:1 en peso. En una realización particular, dicho *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 24:1 en peso. En algunas realizaciones, el método reduce el volumen de la próstata. En determinadas realizaciones, dicho método reduce la gravedad de la BPH sobre la base de la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) o el índice de Calidad de Vida (QoL). En determinadas realizaciones, dicho método mejora la tasa de flujo de orina o nocturia del sujeto.

En algunas realizaciones, en la presente memoria se proporciona una composición para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal como una terapia complementaria en un sujeto en donde dicha mezcla herbal comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*. (véanse los Ejemplos 1-2), como se define en las reivindicaciones. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos. En determinadas realizaciones, dichos polisacáridos comprenden polisacárido-1 de alfalfa (APS-1), polisacárido-1 de alfalfa (APS-2), o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, dichas saponinas triterpenoides comprenden acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, astramembranina II, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Glycine max* comprende Genisteína, Daidzeína o una combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 1:2 a 24:1 en peso. En determinadas realizaciones, dicho extracto o polvo de mezcla herbal se administra oralmente.

El agente anti-BPH es tamsulosina o doxazosina, o su sal farmacéutica, o solvato del mismo. En algunas realizaciones se proporciona una composición que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) como una terapia complementaria, como se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de mezcla herbal es adecuado para la administración oral. En algunas realizaciones, la composición que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* se usa como una terapia complementaria con un agente anti-BPH descrito en la presente memoria. (véanse los Ejemplos 1-2).

Un agente "anti-BPH" se refiere a un agente o sustancia que tiene un efecto beneficioso en la causa o síntomas de la BPH, bien solo o en combinación con una mezcla herbal descrita en la presente memoria. En la presente invención, el agente anti-BPH es un bloqueante alfa.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "bloqueantes alfa" se refiere a cualquier agente que bloquea la actividad química (antagonista) en los receptores alfa, sitios que responden a las sustancias semejantes a la adrenalina, p. ej., doxazosina (Cardura®, Pfizer, Inc.) o terazosina (Hytrin®, Abbott Laboratories). Un bloqueante alfa también puede referirse como un antagonista alfa adrenérgico, agente bloqueante alfa adrenérgico o bloqueante alfa adrenérgico.

Los ejemplos de bloqueantes alfa incluyen, pero no están limitados a, doxazosina, terazosina, alfuzosina, fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, tamsulosina, y silodosina, o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

En la presente invención, el bloqueante alfa es tamsulosina o doxazosina, o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.

Otros agentes anti-BPH descritos en la presente memoria son inhibidores de la 5-alfa reductasa. Tal y como se usa en la presente memoria, "inhibidores de la 5-alfa reductasa" son una clase de fármacos con efectos antiandrogénicos. Estos agentes inhiben la enzima 5 α -reductasa, que está implicada en las transformaciones metabólicas de una variedad de esteroides endógenos. La inhibición de la 5 α -reductasa es muy conocida para la prevención de la conversión de testosterona, la hormona sexual androgénica principal, a la dihidrotestosterona (DHT) más potente, en trastornos asociados con andrógenos.

Los ejemplos de inhibidores de la 5-alfa reductasa incluyen, pero no están limitados a, dutasterida, epristerida, finasterida, izonsterida, turosterida, Ácido ganodérico A, AS-601811, FK143, TF-505, y sales farmacéuticamente aceptable, o solvatos de los mismos.

En la presente invención, el agente anti-BPH es tamsulosina o doxazosina, o su sal o solvato farmacéutica aceptable.

Cierta terminología farmacéutica y médica

A no ser que se afirme otra cosa, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones proporcionadas más adelante. Debe indicarse que, tal y como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. A no ser que se indique otra cosa, se emplean los métodos convencionales de espectroscopía de masa, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o" a no ser que se afirme otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido", no es limitante. Los encabezamientos de las secciones usados en la presente memoria solo tienen propósitos organizativos y no deben considerarse como limitantes del contenido descrito.

Los términos "coadministración" o semejantes, tal y como se usan en la presente memoria, se pretende que engloben la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma ruta de administración o diferente o al mismo tiempo o diferente.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también pueden usarse para estabilizar a los compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en disoluciones de tampón (que también pueden proporcionar un control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, incluyendo, pero no limitado a, una disolución salina tamponada con fosfato.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal y como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se está administrando que aliviará en algún grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escalada de la dosis.

Los términos "aumenta" o "que aumenta", tal y como se usan en la presente memoria, significan incrementar o prolongar bien la potencia o duración de un efecto deseado. Así, respecto al aumento del efecto de agentes terapéuticos, el término "que aumenta" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, bien en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad efectiva que aumenta", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para aumentar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

El término "combinación" o "complementaria", tal y como se usan en la presente memoria, significa un producto producido por el mezclado o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p. ej., una mezcla herbal (p. ej., la Composición 1 de la invención, o semejantes descritos en la presente memoria) y un coagente, se administra ambos a un paciente simultáneamente en la forma de una única entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p. ej., una mezcla herbal (p. ej., la Composición 1 de la invención, o semejantes descritos en la presente memoria) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas bien simultáneamente, concurrentemente o secuencialmente sin límites de tiempo intervinientes específicos, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. El último también se aplica a la terapia de mezcla, p. ej., la administración de tres o más ingredientes activos.

En algunas realizaciones, dicho extracto o polvo de mezcla herbal, y dicho agente anti-BPH se administran separadamente, simultáneamente o secuencialmente.

El término "sujeto" o "paciente" engloba a mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no están limitados a, cualquier miembro de la clase Mamífero: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros monos y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y semejantes. En una realización, el mamífero es un ser humano.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", tal y como se usan en la presente memoria, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, p. ej., parar el desarrollo de la enfermedad o afección, mitigar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, mitigar una afección causada por la enfermedad o afección, o para los síntomas de la enfermedad o afección bien profilácticamente y/o terapéuticamente.

Rutas de administración y dosificación

Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, administración oral, intravenosa, rectal, por aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosal, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, y tópica. Además, solo como ejemplo, la administración parenteral incluye la inyección intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como la inyección intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática, e intranasal.

En determinadas realizaciones, un agente anti-BPH es para la administración de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una preparación de liberación lenta o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción duradera son para la administración por implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármacos dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de órgano. En dichas realizaciones, los liposomas están dirigidos a y son captados selectivamente por el órgano. En otras realizaciones más, el compuesto como se describe en la presente memoria se proporciona en la forma de una formulación de liberación rápida, en la forma de una formulación de liberación prolongada, o en la forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito en la presente memoria es para la administración tópica.

En algunas realizaciones, un agente anti-BPH es para la administración parenteral o intravenosa. En otras realizaciones, un agente anti-BPH es para la administración por inyección. En algunas realizaciones, un agente anti-BPH es para la administración oral.

En el caso en donde la afección del paciente no mejora, dependiendo del criterio del médico, la administración de los compuestos puede ser crónica, esto es, durante un periodo de tiempo prolongado, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o controlar o limitar de otra manera los síntomas de la enfermedad o afección del paciente. En el caso en donde el estado del paciente mejora, dependiendo del criterio del médico, la administración de los compuestos puede proporcionarse continuamente o suspenderse temporalmente durante una duración tiempo determinada (es decir, "unas vacaciones del fármaco").

Los rangos anteriores son meramente sugestivos, ya que el número de variables respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y las variaciones considerables de estos valores recomendados no son raras. Dichas dosificaciones pueden alterarse dependiendo del número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que se va a tratar, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se está tratando, y el criterio del médico.

En algunas realizaciones, el extracto o polvo de mezcla herbal descrito en la presente memoria, y el agente anti-BPH se administran separadamente, simultáneamente o secuencialmente.

En algunas realizaciones, cada uno del extracto o polvo de mezcla herbal, y el agente anti-BPH se administran independientemente oralmente, parenteralmente intravenosamente o por inyección. En determinadas realizaciones, el extracto o polvo de mezcla herbal se administra oralmente. La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos pueden determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, para determinar la DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre la DL_{50} y la DE_{50} . Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y de los estudios en animales pueden usarse para formular un rango de dosificación para uso en los seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente en un rango de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con toxicidad mínima. La dosificación puede variar en este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada.

Consideración general para la terapia complementaria (un tipo de tratamientos de combinación)

En general, las composiciones descritas en la presente memoria y en realizaciones donde se emplea una terapia complementaria o terapia de combinación sobre la base del modo de acción descrito en la presente memoria, no tienen que administrarse otros agentes en la misma composición farmacéutica y, en algunas realizaciones, debido a las diferentes características físicas y químicas, se administran por rutas diferentes. En algunas realizaciones, la administración inicial se realiza según protocolos establecidos, y después, sobre la base de los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración se modifican por el sanitario experto.

En algunas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente efectivas varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y paran a varios tiempos para ayudar con la gestión clínica del paciente. Para las terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad, trastorno, o afección que se está tratando, etc.

(PSA) en suero después de la administración de la terapia complementaria de Umooze dos veces al día durante 56 días en pacientes con BPH.

5 Cuando se evalúa a pacientes con disfunción de vaciado, los ensayos no invasivos tales como uroflujometría (UFR) y la medición del volumen de orina residual después de la micción (PVR) pueden ayudar a determinar si está justificado el ensayo adicional. La uroflujometría mide la orina miccionada por unidad de tiempo, que se expresa habitualmente como mililitros por segundo. La Sociedad Internacional de Continencia ha estandarizado que determinadas mediciones objetivo se registren durante la medición del flujo de orina. La medición del volumen de orina residual después de la micción (PVR), la cantidad de orina residual en la vejiga después de una micción voluntaria, es otro ensayo de cribado no invasivo para evaluar la disfunción de vaciado. El PVR puede medirse por 2 métodos: cateterización o ultrasonografía de la vejiga de cabecera. Aunque ambos métodos tienen ventajas, la conveniencia, eficiencia, y seguridad del ultrasonido de la vejiga hace que su uso sea beneficioso en una amplia variedad de poblaciones, incluyendo pacientes hospitalizados, niños, y ancianos. Más recientemente, el ultrasonido de la vejiga se ha usado para otros procedimientos, tales como aspiración suprapúbica, evaluación de masas intravesicales, y para determinar el grosor de la pared de la vejiga y la masa de la pared de la vejiga, habiéndose asociado ambos con la obstrucción del flujo de salida.

20 Una tasa de flujo urinario máximo (Q_{máx}) se usa para evaluar la tasa de flujo urinario. Debe usarse como una línea base antes de embarcarse en un tratamiento, ya sea médico o quirúrgico. La tasa de flujo máximo (Q_{máx}) es la mejor medición única pero una Q_{máx} baja no ayuda a diferenciar entre obstrucción y baja contractilidad de la vejiga. Un valor de Q_{máx} por encima de 15 mL/segundo se considera habitualmente normal. Un Q_{máx} por debajo de 7 mL/segundo se acepta como bajo. Los resultados pueden variar de acuerdo con el esfuerzo y el volumen y, de esta manera, el compromiso habitual es obtener al menos dos lecturas con al menos 150 mL de orina cada vez.

25 El antígeno específico de la próstata (PSA), también conocido como gamma-seminoproteína o calicreína-3 (KLK3), es una enzima glicoproteica codificada en los seres humanos por el gen *KLK3*. El PSA es un miembro de la familia de peptidasas relacionadas con la calicreína y se secreta por las células epiteliales de la glándula de la próstata. El PSA se produce para el eyaculado, donde licúa el semen en el coágulo seminal y permite que el esperma nade libremente. También se cree que es instrumental en la disolución del moco cervical, permitiendo la entrada del esperma en el útero. El PSA está presente en cantidades pequeñas en el suero de los hombres con próstatas sanas, pero frecuentemente está elevado en presencia de cáncer de próstata u otros trastornos de la próstata. El PSA no es un indicador único del cáncer de próstata, sino que puede detectar la hiperplasia prostática benigna.

30 Se espera que el estudio se complete cuando un número total de sujetos evaluables alcance al menos 36. Se incluyeron cuarenta y un (41) sujetos en este estudio y solo treinta y seis (36) sujetos completaron el estudio completo. Cada sujeto recibió bien la Composición 1 (Umooze) o placebo por la mañana (p. ej., a las 07:30) y por la tarde (p. ej., a las 19:30) en el Día del estudio durante 56 días continuos. Cada dosis oral de la Composición 1 se proporcionó como dos comprimidos con 240 ± 20 mL de agua. Se requerirá a un sujeto realizar un total de 6 visitas en el periodo del estudio.

Criterios de inclusión

Los sujetos deben cumplir todos los criterios siguientes para ser elegibles para entrar en el estudio:

1. Hombres con una edad ≥ 40 años de edad.
2. Cribados por consulta y diagnosticados como BPH sobre la base del resultado de un examen rectal digital (DRE) o ultrasonografía transrectal (TRUS).
3. Volumen de la próstata ≥ 20 cm³.
4. Se ha quejado de síntomas de vaciado relacionados con BPH.
5. Tiene un IPSS ≥ 13 o una medición por UFR de Q_{máx} ≤ 15 mL/seg junto con un volumen de micción ≥ 150 mL.
6. PSA sérico < 4 ng/mL.
7. Ha sido tratado con medicación para BPH.
8. Formulario de consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

Los sujetos con cualquiera de los criterios siguientes se excluirán del estudio:

1. Sensibilidad al producto del estudio.
2. Ha recibido cirugía prostática para BPH en el pasado.

3. Nódulo duro encontrado por DRE.
4. Vejiga neurogénica, infección del tracto urinario, piedras en la vejiga, estrechez uretral, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, disfunción hepática grave, disfunción renal grave o enfermedad cardiovascular grave en curso.
5. El paciente tiene una discapacidad física clínicamente significativa o descubrimientos anormales en el examen físico o en los ensayos de laboratorio según el criterio del investigador o del coinvestigador.
6. Participación en cualquier investigación clínica durante los últimos 30 días.
7. Individuos que según el criterio de los investigadores o del coinvestigador como indeseables como sujetos.

Durante el periodo del estudio, los eventos y el esquema de tiempos fueron como sigue

Periodo	Cribado/Línea base	Tratamiento				
		V 2	V 3	V 4	V 5	V 6
Visita	V 1					
Día (D)*	D -7	D 0	D 14	D 28	D 42	D 56
Semana (S)	S -1	S 0	S 2	S 4	S 6	S 8
Historial Médico	x					
Examen Clínico	x					x
Medición de Laboratorio	x					x
Evaluación de IPSS	x			x	x	x
Medición de UFR	x			x		x
Medición de PVR	x					x
Medición del Volumen de la Próstata	x					x
Nivel de PSA Sérico	x					x
Producto del Estudio		x	x	x	x	
Medición de Signos Vitales	x			x		x
Medición de Seguridad			x	x	x	x

*: Un rango aceptable en cada visita estará en ± 7 días.

Plan de investigación

10 Régimen A -CONTROL

Nombre: placebo

Régimen B - ENSAYO

Nombre: Composición 1

Elemento principal: Extractos de *Astragalus radix* 480 mg + Extractos de *Glycine max* 20 mg

15 Forma de dosificación: Comprimido

Régimen de investigación del producto del estudio

- 5 Los productos del estudio fueron proporcionados en una cantidad suficiente antes de la siguiente visita en el día de estudio 0, 14, 28 y 42. La evaluación de IPSS se evaluó en la línea base, en el día 28, 42 y 56. La medición de UFR y la medición de los signos vitales se realizaron en la línea base, en el día 28 y 56. El PVR, volumen de la próstata, PSA sérico y medición de laboratorio se realizaron en la línea base y en el día 56.

Duración del estudio

El periodo del estudio para cada sujeto será al menos durante 56 días. Se requerirá a un sujeto realizar un total de 6 visitas en el periodo del estudio.

Tratamientos concomitantes

- 10 Medicaciones concomitantes: se permiten las medicaciones o tratamientos usados rutinariamente por los pacientes que el investigador o coinvestigador consideran que no afectan las evaluaciones de beneficio y seguridad en este estudio. Cualquier uso de fármacos se documentará en los formularios de informe de casos (CRF), especificando la sustancia, dosis, tiempo y razón para su uso.

Medición y variables del estudio

- 15 Cribado anterior al estudio: se cribarán los sujetos que proporcionen el formulario de consentimiento informado firmado. Las tareas planeadas para la compleción en cada visita en el periodo del estudio se muestran a continuación.

Fase de cribado/línea base (Visita 1; Día -7; Semana -1)

Se obtendrán los siguientes datos o se realizarán los siguientes procedimientos durante esta visita:

1. Evaluar los criterios de inclusión /exclusión
- 20 2. Evaluar el historial médico
3. Examen clínico
4. Registrar las características demográficas
5. Medición de laboratorio
6. Evaluación de IPSS
- 25 7. Medición de UFR
8. Medición de PVR
9. Medición del volumen de la próstata
10. Nivel de PSA sérico
11. Completar el consentimiento informado

30 Fase de tratamiento

Visita 2 (Día 0; Semana 0): en la visita 2, los sujetos incluidos recibirán la siguiente serie de tareas:

1. Recibir la dosis proporcionada de Composición 1 o placebo para 14 días
2. Administración oral de la Composición 1 o placebo dos veces al día durante 14 días
3. Registrar las medicaciones concomitantes usadas
- 35 Visita 3 (Día 14; Semana 2): las tareas que deberían llevarse a cabo en la visita 3 son las siguientes:
 1. Recibir la dosis proporcionada de Composición 1 o placebo para 14 días
 2. Administración oral de la Composición 1 o placebo dos veces al día durante 14 días
 3. Registrar las medicaciones concomitantes usadas
 4. Medición de seguridad

- 40 Visita 4 (Día 28; Semana 4): las tareas que deberían llevarse a cabo en la visita 4 son las siguientes:

1. Evaluación de IPSS
2. Medición de UFR
3. Recibir la dosis proporcionada de Umooze o placebo para 14 días
4. Administración oral de Umooze o placebo dos veces al día durante 14 días
- 5 5. Evaluar los signos vitales (ritmo cardiaco, presión sanguínea y temperatura corporal)
6. Registrar las medicaciones concomitantes usadas
7. Medición de seguridad

Visita 5 (Día 42; Semana 6): las tareas que deberían llevarse a cabo en la visita 5 son las siguientes:

1. Evaluación de IPSS
- 10 2. Recibir la dosis proporcionada de Umooze o placebo para 14 días
3. Administración oral de Umooze o placebo dos veces al día durante 14 días
4. Registrar las medicaciones concomitantes usadas
5. Medición de seguridad

Visita 6 (Día 56; Semana 8): las tareas que deberían llevarse a cabo en la visita 6 son las siguientes:

- 15 1. Evaluación de IPSS
2. Medición de UFR
3. Medición de PVR
4. Medición del volumen de la próstata
5. Nivel de PSA sérico
- 20 6. Evaluar los signos vitales (ritmo cardiaco, presión sanguínea y temperatura corporal)
7. Medición de seguridad
8. Examen clínico
9. Medición de laboratorio

Medición clínica y de laboratorio

- 25 Examen clínico: el examen clínico incluye signos vitales y examen físico. Se medirán la presión sanguínea y el ritmo cardiaco en posición sentada, el peso corporal y la altura. El diagnóstico de BPH se basará en el resultado de un DRE o TRUS.

- 30 Medición de laboratorio: se tomará una muestra de sangre en el cribado anterior al estudio y en la visita 5 con el fin de realizar las mediciones de laboratorio. Si los sujetos tienen resultados de cualquier ítem de los ensayos de laboratorio en los dos meses anteriores a entrar en el estudio, el ítem no se realizará en el cribado anterior al estudio. La observación anormal se registrará en los CRF y los investigadores considerarán la evaluación de la significancia clínica. Para la terminación temprana, se harán los mayores esfuerzos posibles para animar al sujeto a completar el ensayo final de laboratorio.

Las mediciones de laboratorio son como sigue:

- 35 Hematología: Hemoglobina, hematocrito, recuento WBC con diferencial, recuento de RBC y recuento de plaquetas.

Bioquímica: SGOT (AST), SGPT (ALT), creatinina, BUN y bilirrubina total.

- 40 Medición del beneficio: se evaluará la mejoría en los síntomas de la BPH evaluada de acuerdo con la IPSS y el índice QoL. La Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) es una escala validada de la gravedad de los síntomas urinarios de 7 ítems. Esta puntuación de los síntomas es un cuestionario de 7 ítems diseñado para la autoadministración por el paciente. Se asignan puntos a las respuestas de 0 a 5, indicando una gravedad creciente. La puntuación total puede variar, por lo tanto, de 0 a 35 puntos (asintomático a muy sintomático). Los pacientes pueden clasificarse como sigue: ≤ 7 levemente sintomático; 8~19 moderadamente sintomático; 20~35 gravemente

5 sintomático. El índice de Calidad de Vida (QoL) es una única pregunta con puntuaciones de 0~6 puntos y corresponde con el índice de evaluación que varía de encantado a terrible. También se observarán la mejoría en la medición de uroflujometría (UFR) de tasa de flujo máximo (Qmáx), volumen residual después de la micción (PVR), volumen de la próstata y nivel de PSA sérico. La medición por UFR de Qmáx es para determinar el grado de dificultad urinaria.

- 5 El beneficio se evaluará en la línea base y posteriormente en el día de estudio 28, 42 y 56. El objetivo primario es evaluar el cambio medio en IPSS y en el índice de QoL en la visita del punto final desde la línea base después de la terapia complementaria de la Composición 1. El objetivo secundario es medir el cambio medio en Qmáx, PVR, volumen de la próstata y PSA sérico en la visita del punto final desde la línea base después de la terapia complementaria de la Composición 1. También se evaluará la diferencia del cambio medio en los síntomas de la BPH (evaluada por IPSS y el índice QoL) y la mejoría en Qmáx, PVR, volumen de la próstata y PSA sérico durante el periodo del estudio después de la terapia complementaria de la Composición 1 o estas diferencias entre la terapia con placebo frente a la. terapia complementaria.

10 Medición de seguridad: la seguridad se evaluará por los cambios clínicamente significativos en términos de:

1. Examen físico
- 15 2. Signos vitales
3. Parámetros del examen de laboratorio
4. Incidencia de eventos adversos

20 Un evento/experiencia adversa (AE) es cualquier aparición médica inadecuada en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se ha administrado un producto farmacéutico que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un AE puede ser, por lo tanto, cualquier signo, síntoma o enfermedad desfavorable y accidental asociado temporalmente con el uso del producto del estudio, ya se considere o no que está relacionado con el producto del estudio.

25 Eventos adversos (AE): los eventos adversos (AE) se describirán en el CRF por tipo, tiempo de inicio, duración y curso y se juzgará su intensidad y relación con el producto del estudio. A los AE que se consideran como graves se les aplican procedimientos de informe especiales. Deben ser comunicados inmediatamente a un representante de los patrocinadores. A continuación, se proporcionan algunas definiciones:

Un evento adverso grave (SAE) es cualquier aparición médica inadecuada que a cualquier dosis:

- Produce la muerte
- Es potencialmente mortal
- 30 ▪ Produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- Requiere hospitalización o prolonga la hospitalización
- Es una anomalía congénita/defecto de nacimiento
- Puede poner en peligro al paciente o puede requerir la intervención para prevenir los demás resultados listados anteriormente

35 Una presunta reacción adversa grave inesperada (SUSAR) se define como una reacción adversa, cuya naturaleza o gravedad no es consistente con la información aplicable del producto. Tan pronto como el investigador conozca nueva información acerca del SAE o SUSAR tiene que hacerla llegar sin ningún retraso al gestor del proyecto del patrocinador y a la Junta de Revisión Institucional/Comité de Ética (IRB/EC). Esto es aplicable al seguimiento y al informe final y a todos los registros médicos asociados con este. Una copia del CRF actualizado se hará llegar al gestor del proyecto del patrocinador y al IRB/EC tan pronto como sea posible.

40 Signos vitales: el ritmo cardiaco, presión sanguínea sistólica y diastólica y temperatura corporal se medirán y registrarán en posición sentada en los tiempos siguientes: Día del estudio -7, 28 y 56.

45 Exámenes posteriores al estudio: en los 7 días después de la compleción de la parte clínica, se realizará un examen final incluyendo hematología y ensayos de bioquímica como se llevaron a cabo para la inclusión de los sujetos con el fin de determinar posibles cambios en el estado de salud del sujeto.

Garantía de la calidad de los datos

Sistema de garantía de la calidad: están disponibles procedimientos operativos estándar para todas las actividades relevantes a la calidad del estudio. Los resultados de estas auditorías, así como cualquier objeción, se comunicarán directamente al responsable de la gestión.

Monitorización: el patrocinador o un representante del patrocinador puede solicitar en cualquier momento información sobre el progreso del estudio por teléfono o por escrito, o puede visitar el sitio del estudio con el fin de monitorizar los procedimientos del estudio y para revisar los documentos originales del estudio y los datos de los sujetos.

5 Documentación: se usará un CRF estandarizado para documentar todos los datos recogidos durante el curso del estudio. Todas las entradas se completarán con bolígrafo negro. Las correcciones se harán de tal manera que no se oculte la entrada original. Todas las correcciones incluirán la fecha y las iniciales.

Para la verificación de los datos fuente, se registrará al menos la siguiente información como datos fuente en documentos/archivos separados y se transferirán al CRF:

- Fecha del consentimiento informado escrito del sujeto
- 10 ▪ El hecho de que el sujeto está en un estudio clínico y el número del estudio (no. de cribado y sujeto)
- Cuestionario (historial médico y personal)
- Resultados en el cribado del peso corporal, altura, signos vitales
- Resultados del ensayo en el cribado y en el seguimiento (examen de laboratorio)
- Uso del producto del estudio

15 Todos los demás datos se registrarán directamente en el CRF y se considerarán como datos fuente, es decir, no están disponibles datos escritos o electrónicos anteriores. Los datos de laboratorio se transferirán con una forma de impresa proporcionada por el laboratorio contratado.

Evaluación de los datos y consideración estadística

Número de sujetos: se requerirá un mínimo de 18 pacientes con BPH evaluables (intención de tratar).

20 Análisis estadístico:

Variable continua: los datos brutos se resumirán como el número de observaciones, media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo sobre la base de cada visita. Las variables continuas se analizarán por el ensayo *t* o el ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon.

25 Variable categórica: los datos brutos se resumirán como el número de observaciones, frecuencia de cada clase sobre la base de cada visita. Si es necesario se adoptará el ensayo Chi-cuadrado, ensayo exacto de Fisher o ensayo CMH.

Población de análisis

Los análisis y los resúmenes de los puntos finales de seguridad se realizarán para las siguientes poblaciones:

30 Población por intención de tratar (ITT) --- todos los sujetos que reciben al menos una vez el producto del estudio y tienen al menos una evaluación posterior a la línea base para la variable objetivo independientemente de su cumplimiento del protocolo.

Población por protocolo (PP) --- todos los sujetos que usan el producto del estudio y que completan el estudio sin ninguna desviación importante en el protocolo.

Población de seguridad --- todos los sujetos que reciben al menos una vez el producto del estudio. Los puntos finales de seguridad se analizarán en la población de seguridad.

35 Los análisis se llevarán a cabo usando la Última Observación Realizada (LOCF) para el valor perdido. El objetivo primario se analizará sobre la base principalmente de la población ITT, y la estrategia LOCF se usará en el valor perdido. La evaluación de seguridad se basará en las poblaciones ITT y PP, pero el análisis final se derivará de la población ITT.

Evaluación de seguridad: la seguridad se evaluará usando lo siguiente:

- 40 1. Examen físico
2. Signos vitales
3. Evaluación de laboratorio
4. Monitorización de eventos adversos

45 La evaluación de seguridad incluirá cambios en los datos de laboratorio, signos vitales, parámetros del examen físico y todos los eventos adversos que pueden haberse producido durante el estudio.

Resultados del ensayo clínico

Se incluyeron en el estudio cuarenta y un (41) sujetos. Durante los periodos del estudio, varios sujetos abandonaron el estudio debido a una razón personal, unos pocos sujetos abandonaron el estudio debido a una razón administrativa, y se reemplazaron porque el número esperado de sujetos para completar el estudio completo (al menos 36) debería ser suficiente. Por lo tanto, el número total de sujetos que completó el estudio completo es 36. Los sujetos se aleatorizaron en una relación 1:1 para recibir el Umooze complementario (es decir, la Composición 1) o placebo con su propia medicación. Solo se reportan los datos obtenidos de los sujetos que completaron el estudio completo.

El objetivo primario es evaluar el cambio medio en IPSS y en el índice QoL en la visita de punto final desde la línea base después de la terapia complementaria de Umooze.

Para el grupo de Umooze, la media de la diferencia es -3,39 (SD: 6,11), y para el grupo de placebo, la media de la diferencia es -5,94 (SD: 8,11). Cuando se ensaya su diferencia por el ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon y el ensayo de la t de Student, los valores P de estos dos ensayos estadísticos son 0,4752 y 0,2935, respectivamente. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de Umooze y el grupo de placebo.

El producto del estudio (Umooze o placebo) se proporciona como terapia complementaria en BPH, por lo tanto, la evaluación del beneficio puede verse afectada por la medicación original. En los registros de CRF, cada sujeto recibió distintos fármacos o dosis que dependía de la prescripción de su investigador. Para el historial médico de todos los sujetos en este estudio, hay un sujeto que recibe 0,1 mg de Harnalidge® (hidrocloruro de tamsulosina) una vez al día (QD), cinco sujetos que reciben 0,2 mg de Harnalidge® QD, veintidós sujetos que reciben 0,4 mg de Harnalidge® QD y ocho sujetos que reciben 4 mg de Doxaben® (mesilato de doxazosina) o 4 mg de Doxaben® XL QD para el tratamiento de la BPH.

Con el fin de descartar el impacto de los distintos fármacos en el beneficio de la terapia complementaria, se evalúa de nuevo el cambio medio en IPSS en la visita de punto final desde la línea base solo en veintidós (22) sujetos que recibieron tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge® QD para la BPH. Se analiza el cambio medio en IPSS en cada visita desde la línea base en estos veintidós (22) sujetos (11 en el grupo de Umooze y 11 en el grupo de placebo). De forma similar, con el fin de descartar el impacto de los distintos fármacos en el beneficio de la terapia complementaria, se evalúa de nuevo el cambio medio en el índice QoL en cada visita desde la línea base solo en 22 sujetos que recibieron tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge® QD para la BPH. Se analiza el cambio medio en el índice QoL en cada visita desde la línea base en estos veintidós (22) sujetos (11 en el grupo de Umooze y 11 en el grupo de placebo).

El objetivo secundario es medir el cambio medio en Q_{máx}, PVR, volumen de la próstata y PSA sérico en la visita de punto final desde la línea base después de la terapia complementaria de Umooze.

La IPSS de todos los sujetos en cada visita se transfirió al grado de síntomas de acuerdo con la clasificación de lo siguiente: ≤7 levemente sintomático; 8~19 moderadamente sintomático; 20~35 gravemente sintomático. El número de sujetos de los tres grados de síntomas en cada visita en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo podría expresarse como porcentaje (%) y evaluarse. El porcentaje (%) de levemente y moderadamente sintomático en la visita 1 (línea base) en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo es 38,9% y 25,0%, respectivamente. Después de la terapia complementaria durante 28 días, el porcentaje (%) de levemente y moderadamente sintomático en la visita 4 (día 28) en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo es 50,0% y 44,4%, respectivamente. Después de la terapia complementaria durante 42 días, el porcentaje (%) de levemente y moderadamente sintomático en la visita 5 (día 42) en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo es 50,0% y 38,9%, respectivamente. Después de la terapia complementaria durante 56 días, el porcentaje (%) de levemente y moderadamente sintomático en la visita 6 (día 56) en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo es 47,2% y 41,7%, respectivamente.

Los cuantiles de diferencia en IPSS, índice QoL, Q_{máx}, PVR, volumen de la próstata y PSA sérico después de la administración de la terapia complementaria de Umooze dos veces al día en pacientes con BPH también se representó en la forma de gráfico de cajas. El gráfico de cajas es una manera conveniente de representar gráficamente grupos de datos numéricos a través de sus cuantiles (25%, 50% y 75%). Los cuantiles 25%, 50% y 75% de diferencia en IPSS, mostrados en las FIG. 1~6, fueron ligeramente mayores en el grupo de Umooze comparado con el grupo de placebo excepto para la FIG. 4. La mediana (cuantil de 50%) de la diferencia en el índice QoL, mostrada en las FIG. 7~12, fue ligeramente menor en el grupo de Umooze comparado con el grupo de placebo excepto para las FIG. 9 y 12. La mediana (cuantil de 50%) de la diferencia en Q_{máx}, mostrada en las FIG. 13~14, fue ligeramente menor en el grupo de Umooze comparado con el grupo de placebo excepto para la FIG. 14. Los cuantiles de 25%, 50% y 75% de diferencia en PVR, mostrados en la FIG. 15, fueron menores en el grupo de Umooze comparado con el grupo de placebo. El gráfico de cajas del volumen de la próstata y PSA se muestran en las FIG. 16 y 17, respectivamente.

En el objetivo primario de este estudio, el resultado del cambio medio en IPSS y en el índice QoL en la visita de punto final desde la línea base, se describió como anteriormente. La diferencia media del índice QoL en la visita de punto final desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-0,61 \pm 1,20$ y $-0,56 \pm 1,20$, respectivamente. Por lo tanto, se pone de manifiesto que la diferencia media del índice QoL después de la terapia complementaria con Umooze en la visita de punto final (día 56) desde la línea base tuvo una mejor tendencia a la disminución comparado con la terapia complementaria con placebo. Además, la diferencia media del índice QoL en la

visita 5 desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-0,50 \pm 1,29$ y $0,44 \pm 1,29$, respectivamente. Se pone de manifiesto que la diferencia media del índice QoL después de la terapia complementaria con Umooze en la visita 5 (día 42) desde la línea base tuvo una tendencia a la disminución comparado con la terapia complementaria con placebo.

5 La diferencia media de IPSS en la visita 5 desde la línea base en sujetos con la misma medicación para el tratamiento de la BPH del grupo de Umooze y del grupo de placebo fue $-4,18 \pm 5,93$ y $-2,82 \pm 6,81$, respectivamente. Por lo tanto, puede concluirse que la diferencia media de IPSS después de la terapia complementaria con Umooze en la visita 5 (día 42) desde la línea base tuvo una mejor tendencia a la disminución comparado con la terapia complementaria con placebo.

10 La diferencia media del índice QoL en la visita de punto final desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-0,82 \pm 0,87$ y $-0,09 \pm 0,70$, respectivamente. La diferencia media del índice QoL en la visita 5 desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-0,91 \pm 1,04$ y $-0,09 \pm 0,94$, respectivamente. De acuerdo con el resultado del análisis estadístico del ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon, el cambio medio en el índice QoL después de la terapia complementaria con Umooze en la visita 6 (día 56) y en la visita 5 (día 42) en sujetos con la misma medicación para el tratamiento de la BPH disminuyó significativamente (el valor P fue 0,0350 y 0,0384, respectivamente) desde la línea base (visita 1) comparado con la terapia complementaria con placebo. Esto indica una mayor mejoría en el índice QoL después de la terapia complementaria con Umooze durante 42~56 días en sujetos con la misma medicación para el tratamiento de la BPH comparado con la terapia complementaria con placebo.

20 En el objetivo secundario de este estudio, el resultado del cambio medio en la medición de UFR de Q_{máx}, PVR, volumen de la próstata y nivel de PSA sérico en la visita de punto final desde la línea base, se describió como anteriormente. La diferencia media de Q_{máx} en la visita de punto final desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $2,88 \pm 3,77$ y $2,49 \pm 5,46$, respectivamente. Por lo tanto, puede concluirse que la diferencia media de Q_{máx} después de la terapia complementaria con Umooze en la visita de punto final (día 56) desde la línea base tuvo una mayor tendencia al incremento comparado con la terapia complementaria con placebo.

25 La diferencia media del volumen de la próstata en la visita de punto final desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-5,07 \pm 6,1$ y $-1,17 \pm 7,14$, respectivamente. Por lo tanto, puede concluirse que la diferencia media del volumen de la próstata después de la terapia complementaria con Umooze en la visita de punto final (día 56) desde la línea base tuvo una mayor tendencia a la disminución comparado con la terapia complementaria con placebo.

30 La diferencia media de PVR en la visita de punto final desde la línea base en el grupo de Umooze y en el grupo de placebo fue $-8,39 \pm 31,9$ y $14,8 \pm 32,8$, respectivamente. Por lo tanto, puede concluirse que la diferencia media de PVR después de la terapia complementaria con Umooze en la visita de punto final (día 56) desde la línea base tuvo una mayor tendencia a la reducción comparado con la terapia complementaria con placebo. De acuerdo con el resultado del análisis estadístico por el ensayo de la suma de rangos de Wilcoxon, el cambio medio en PVR después de la terapia complementaria con Umooze en la visita 6 (día 56) se redujo significativamente (el valor P fue 0,0314) desde la línea base (visita 1) comparado con la terapia complementaria con placebo. Esto indica una mayor mejoría en PVR después de la terapia complementaria con Umooze durante 56 días en pacientes con BPH comparado con la terapia complementaria con placebo.

40 En resumen, se muestra claramente el beneficio de la terapia complementaria con Umooze en la gestión de la BPH. El cambio medio en el índice QoL en el día 42 y en el día 56 se disminuyó significativamente después de la terapia complementaria con Umooze en pacientes con tratamiento de 0,4 mg de Harnalidge® QD para la BPH. Por lo tanto, la calidad de vida para los pacientes con BPH pudo mejorarse después de la terapia complementaria con Umooze durante 42~56 días. El cambio medio en PVR en el día 56 se redujo significativamente después de la terapia complementaria con Umooze en pacientes con BPH. La disminución en el volumen residual después de la micción sugiere un efecto positivo en la obstrucción. Por lo tanto, la terapia complementaria con Umooze podría ayudar a la evacuación efectiva de la vejiga en pacientes con BPH.

50 La seguridad de la terapia complementaria con Umooze se monitorizó a lo largo del estudio. Durante la evaluación clínica, se midieron el ritmo cardiaco, presión sanguínea sistólica y diastólica y temperatura corporal y se registraron en la posición sentada. Los valores de los signos vitales medidos de todos los sujetos estuvieron dentro del rango normal. No se reportó ninguna reacción adversa grave durante el estudio.

Brevemente, como se resume en la Tabla 1, se muestra claramente que las eficacias de UMooze en pacientes con BPH fueron:

1. Mejoró el cambio medio desde la línea base en IPSS en el Día 28 (visita 4, todos los pacientes).
2. Mejoró el cambio medio desde la línea base en IPSS en el Día 28 (visita 4, pacientes que se ajustan a los criterios de Q_{máx} ≤ 15 mL/seg).
3. Mejoró el cambio medio desde la línea base en IPSS en el Día 28 (visita 4, los pacientes toman el fármaco de BPH menos de 6 meses, $p \leq 0,05$).

4. Mejoró el cambio medio desde la línea base en IPSS en el Día 28 (visita 4, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día durante hasta 6 meses, $p \leq 0,05$).
5. Mejoró el cambio medio desde la línea base en IPSS en el Día 28 (visita 4, pacientes sin tratamiento de 0,4 mg de Harnalidge).
- 5 6. Mejoró la nocturia en pacientes con $Q_{\text{máx}} \leq 15\text{mL/seg}$ en cualquier estadio del estudio.
7. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 56 (visita 6, pacientes que se ajustan a los criterios de IPSS).
8. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 56 (visita 6, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día, $p \leq 0,05$).
- 10 9. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 56 (visita 6, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día y se ajustan a los criterios de IPSS, $p \leq 0,05$).
10. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 56 (visita 6, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día y se ajustan a los criterios de $Q_{\text{máx}}$).
- 15 11. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 42 (visita 5, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día).
12. Mejoró el cambio medio desde la línea base en QoL en el Día 42 (visita 6, los pacientes toman 0,4 mg de Harnalidge una vez al día y se ajustan a los criterios tanto de $Q_{\text{máx}} \leq 15\text{mL/seg}$ como de IPSS).
13. Mejoró el cambio medio desde la línea base en PVR en el Día 56 (visita 6, todos los pacientes, $p \leq 0,05$).
- 20 14. Mejoro el cambio medio desde la línea base en PVR en el Día 56 (visita 6, pacientes que se ajustan a los criterios de IPSS).
15. Mejoró el cambio medio desde la línea base en PVR en el Día 56 (visita 6, pacientes que se ajustan a los criterios de $Q_{\text{máx}} \leq 15\text{mL/seg}$, $p \leq 0,001$).
16. Redujo el volumen de la próstata en el Día 56 (visita 6, todos los pacientes).
17. Redujo el volumen de la próstata en el Día 56 (visita 6, pacientes que se ajustan a los criterios de IPSS).
- 25 18. Redujo el volumen de la próstata en el Día 56 (visita 6, pacientes que se ajustan a los criterios de $Q_{\text{máx}} \leq 15\text{mL/seg}$, $p \leq 0,05$).

La Tabla 1 resume los resultados del ensayo clínico.

Investigación sobre el beneficio de Umooze como terapia complementaria en la hiperplasia prostática benigna		
Efectividad	Moderada	Significativa
Diferencia de IPSS entre V1 y V4 (D28)	P=0,068	
Diferencia de IPSS entre V1 y V4 en el ajuste de $Q_{\text{máx}}$	p=0,093	
Diferencia de IPSS entre V1 y V4 en el tratamiento de la BPH durante < 6ms		p=0,012
Diferencia de IPSS entre V1 y V4 en el tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge durante < 6ms		p=0,0459
Diferencia de IPSS entre V1 y V5 (D42) en el tratamiento sin 0,4 mg de Harnalidge	p=0,091	
Diferencia de IPSS entre V1 y V4 en el tratamiento sin 0,4 mg de Harnalidge	p=0,070	
Diferencia de nocturia en IPSS de cada visita a V1 en el ajuste de $Q_{\text{máx}}$	p=0,086	

Investigación sobre el beneficio de Umooze como terapia complementaria en la hiperplasia prostática benigna		
Efectividad	Moderada	Significativa
Diferencia de QoL entre V1 y V6 (D56) en el ajuste de IPSS	p=0,084	
Diferencia de QoL entre V1 y V6 en el tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge una vez al día		p=0,044
Diferencia de QoL entre V1 y V6 en el tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge en el ajuste de IPSS		p=0,028
Diferencia de QoL entre V1 y V6 en el tratamiento con 0,4 mg de Harnalidge en el ajuste de Qmáx	p=0,056	
Diferencia de QoL entre V1 y V5 en 0,4 mg de Harnalidge una vez al día	p=0,068	
Diferencia de QoL entre V1 y V5 en 0,4 mg de Harnalidge en el ajuste de IPSS	p=0,056	
Diferencia de QoL entre V1 y V5 en 0,4 mg de Harnalidge en el ajuste de Qmáx	p=0,085	
Diferencia de PVR entre V1 y V6		p=0,0314
Diferencia de PVR entre V1 y V6 en el ajuste de IPSS	p=0,062	
Diferencia de PVR entre V1 y V6 en el ajuste de Qmáx		p=0,00000129
Diferencia del volumen de la próstata entre V1 y V6	p=0,0518	
Diferencia del volumen de la próstata entre V1 y V6 en el ajuste de IPSS	p=0,079	
Diferencia del volumen de la próstata entre V1 y V6 en el ajuste de Qmáx		p=0,047

IPSS: Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos

QoL: Calidad de vida

Qmáx: medición de uroflujometría (UFR) de la tasa de flujo máxima

5 PVR: volumen residual después de la micción

Aunque se han mostrado y descrito en la presente memoria realizaciones preferidas de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan solo como ejemplo.

También se describen las siguientes realizaciones preferidas:

- 10 1. Una composición para tratar la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*, y un agente anti-BPH.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2, en donde dichos polisacáridos comprenden polisacárido-1 de alfalfa (APS-1), polisacárido-1 de alfalfa (APS-2), o combinaciones de los mismos.
4. La composición de la reivindicación 2, en donde dichas saponinas triterpenoides comprenden acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, astramembranina II, o combinaciones de los mismos.

5. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho extracto o polvo de *Glycine max* comprende Genisteína, Daidzeína, o una combinación de los mismos.
6. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 1:2 a 24:1 en peso.
- 5 7. La composición de la reivindicación 1, en donde el agente anti-BPH es un bloqueante alfa, un inhibidor de la 5 α -reductasa, o una combinación de los mismos.
8. La composición de la reivindicación 7, en donde dicho bloqueante alfa es doxazosina, terazosina, alfuzosina, fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, tamsulosina, y silodosina, o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.
- 10 9. La composición de la reivindicación 7, en donde dicho inhibidor de la 5 α -reductasa es dutasterida, epristerida, finasterida, izonsterida, turosterida, Ácido ganodérico A, AS-601811, FK143, TF-505, o su sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo.
- 10, La composición de la reivindicación 1, en donde el agente anti-BPH se selecciona del grupo que consiste en doxazosina, terazosina, alfuzosina, tamsulosina, silodosina, finasterida, dutasterida, fenoxibenzamina, prazosina, tolterodina, citrato de sildenafil, tadalafilo, dutasterida, epristerida, finasterida, izonsterida, turosterida, Ácido ganodérico A, AS-601811, FK143, TF-505, sus sales farmacéuticas, o solvatos de los mismos, y combinaciones de los mismos.
- 15 11. La composición de la reivindicación 1, donde dicha composición reduce el volumen de la próstata o la gravedad de la BPH sobre la base de la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) o el índice de Calidad de Vida (QoL).
- 20 12. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición mejora la tasa de flujo urinario o la nocturia del sujeto.
13. Un método para tratar la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende una etapa de administrar un extracto o polvo de una mezcla herbal como una terapia complementaria a dicho sujeto en donde dicha mezcla herbal comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*.
- 25 14. El método de la reivindicación 13, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos.
- 30 15. El método de la reivindicación 14, en donde se administra a dicho sujeto un agente anti-BPH con dicha terapia complementaria.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición adecuada para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal que comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*, y un agente anti-BPH, en donde dicho agente anti-BPH es tamsulosina o doxazosina, o su sal farmacéutica, o solvato del mismo.
2. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos.
- 10 3. La composición de la reivindicación 2, en donde dichos polisacáridos comprenden polisacárido-1 de alfalfa (APS-1), polisacárido-1 de alfalfa (APS-2), o combinaciones de los mismos.
4. La composición de la reivindicación 2, en donde dichas saponinas triterpenoides comprenden acetilastragalósido I, astragalósido I, astragalósido II, astragalósido IV, astramembranina II, o combinaciones de los mismos.
5. La composición de la reivindicación 2, en donde dicho extracto o polvo de *Glycine max* comprende Genisteína, Daidzeína, o una combinación de los mismos.
- 15 6. La composición de la reivindicación 1, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* y *Glycine max* está en una relación de 1:2 a 24:1 en peso.
7. La composición de la reivindicación 1, donde dicha composición reduce el volumen de la próstata o la gravedad de la BPH sobre la base de la Puntuación Internacional de Síntomas Prostáticos (IPSS) o el índice de Calidad de Vida (QoL).
- 20 8. La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición mejora la tasa de flujo urinario o la nocturia del sujeto.
9. Una composición para uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto que comprende un extracto o polvo de una mezcla herbal como una terapia complementaria a dicho sujeto que toma tamsulosina o doxazosina, o su sal farmacéutica, o solvato del mismo, en donde dicha mezcla herbal comprende *Astragalus membranaceus* y *Glycine max*.
- 25 10. La composición de la reivindicación 9, en donde dicho extracto o polvo de *Astragalus membranaceus* comprende al menos uno, dos, tres, o cuatro componentes seleccionados del grupo que consiste en polisacáridos, saponinas triterpenoides, flavonoides, y aminoácidos.

FIG. 1

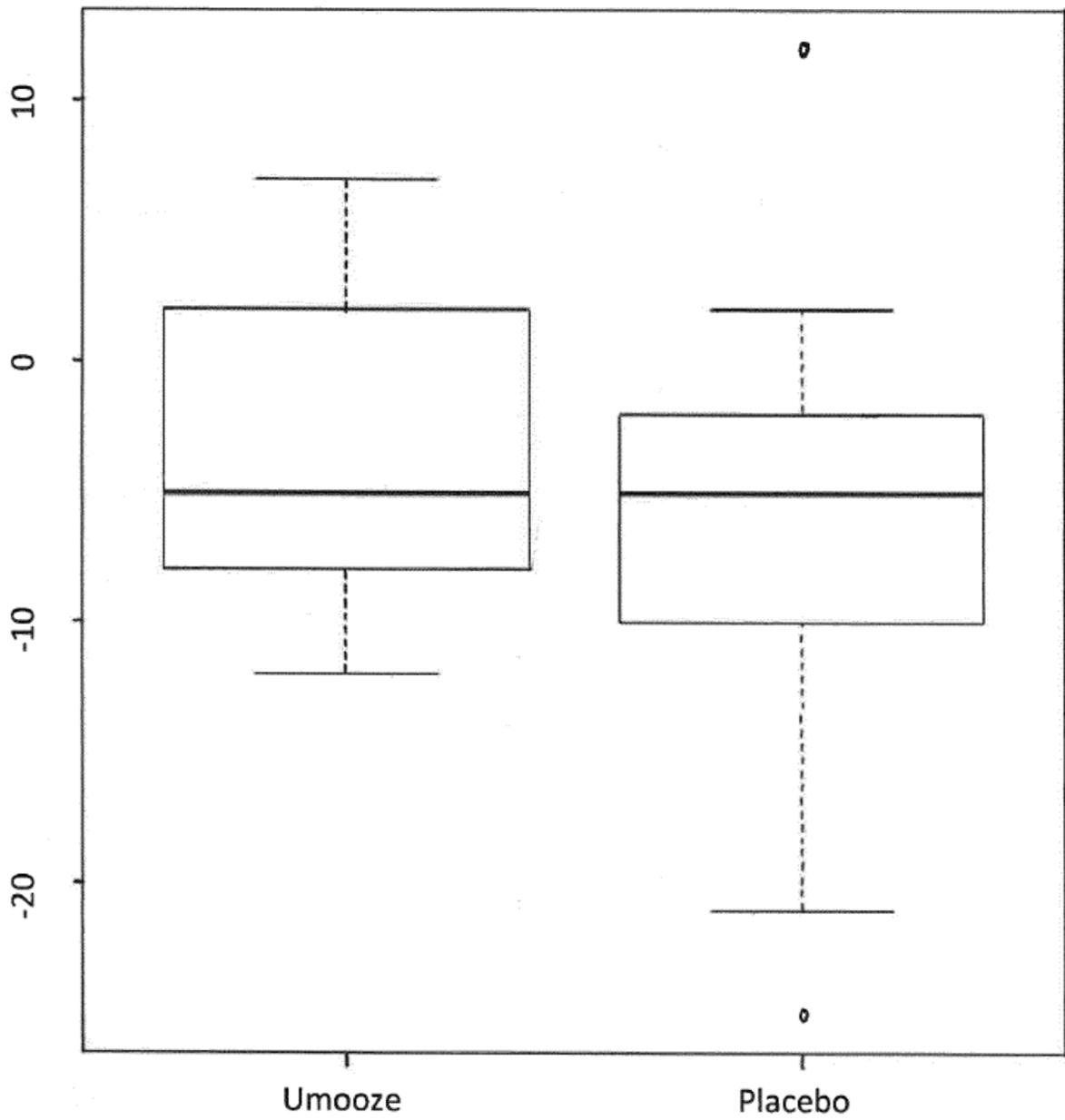


FIG. 2

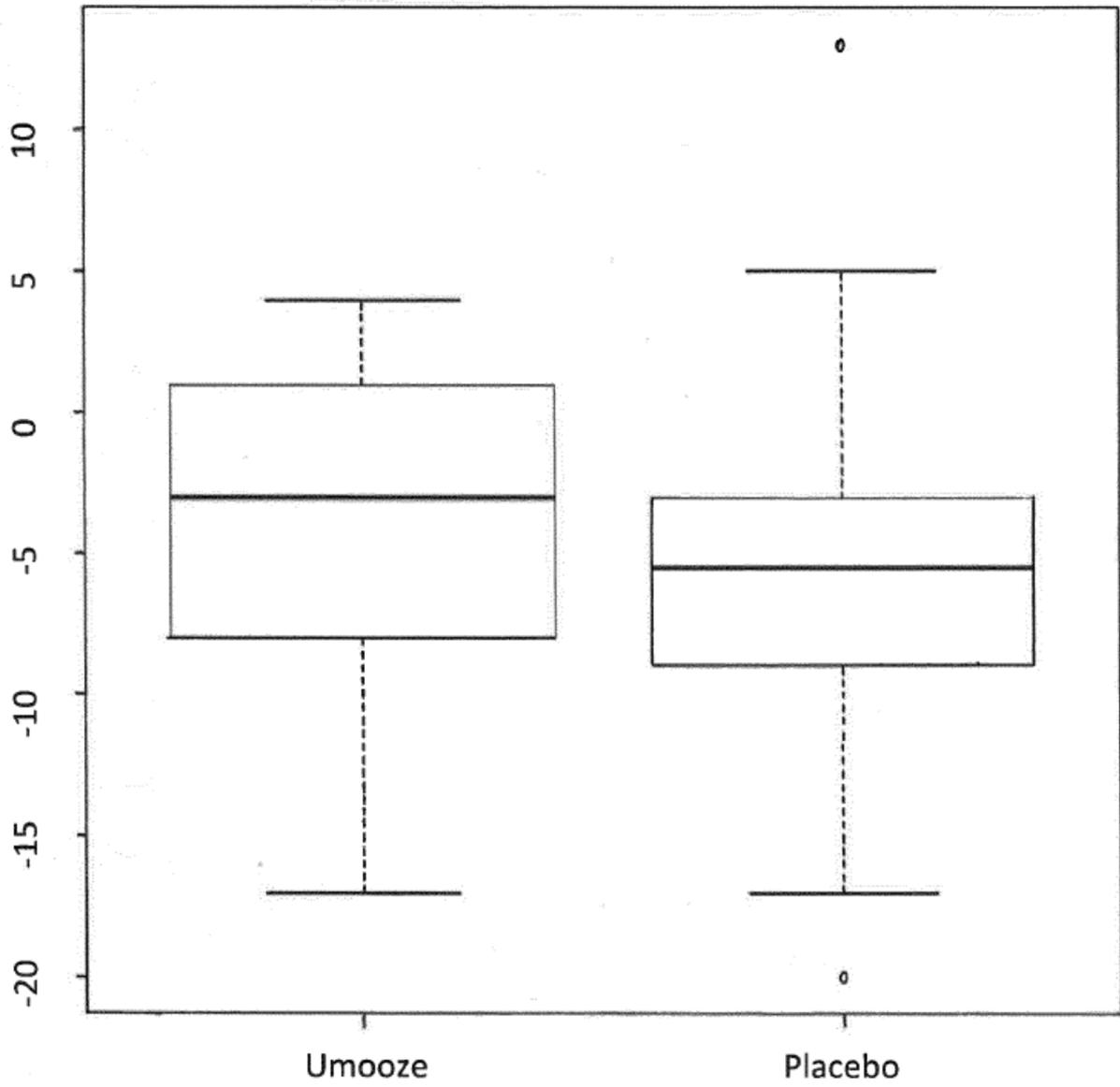


FIG. 3

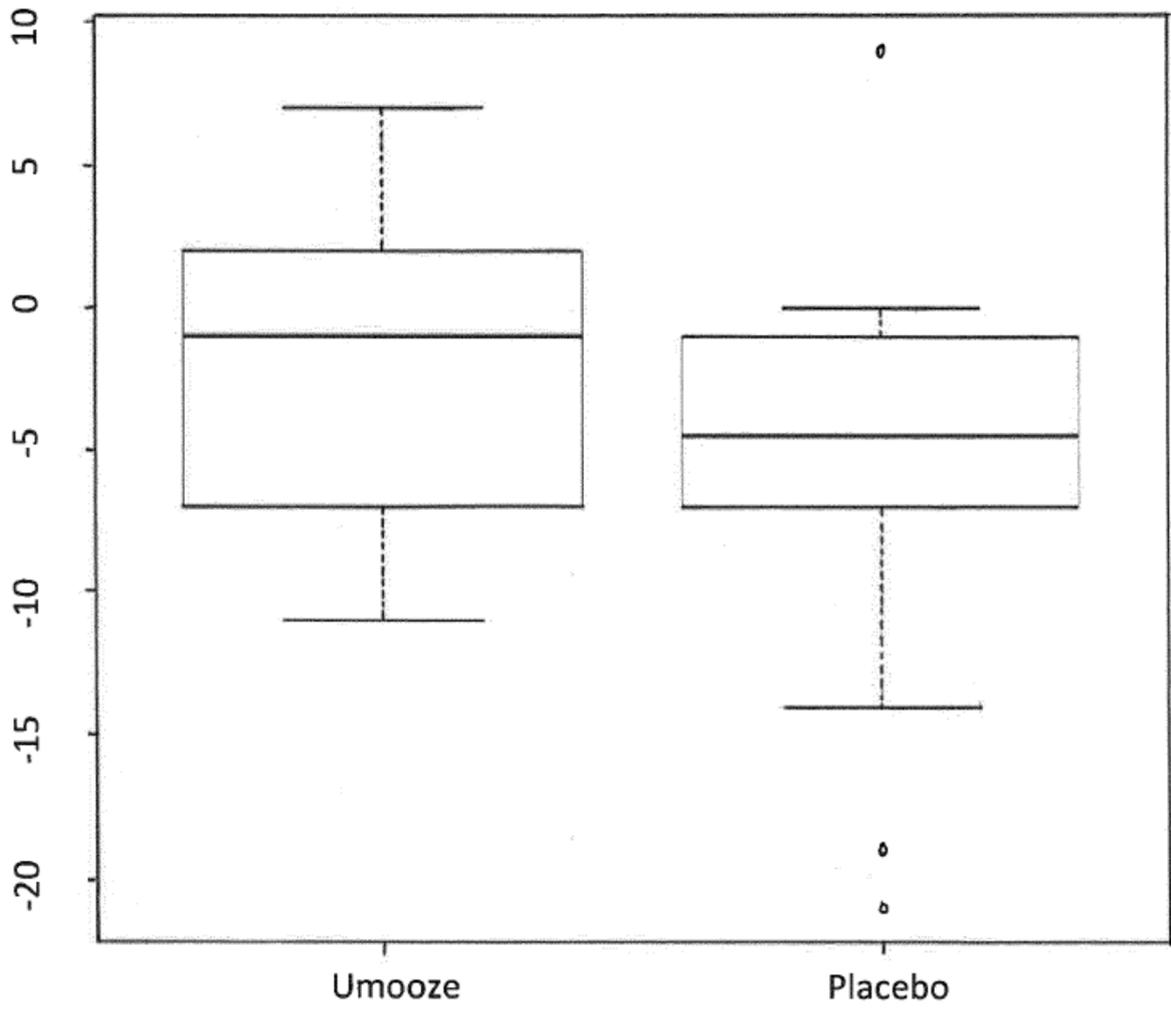


FIG. 4

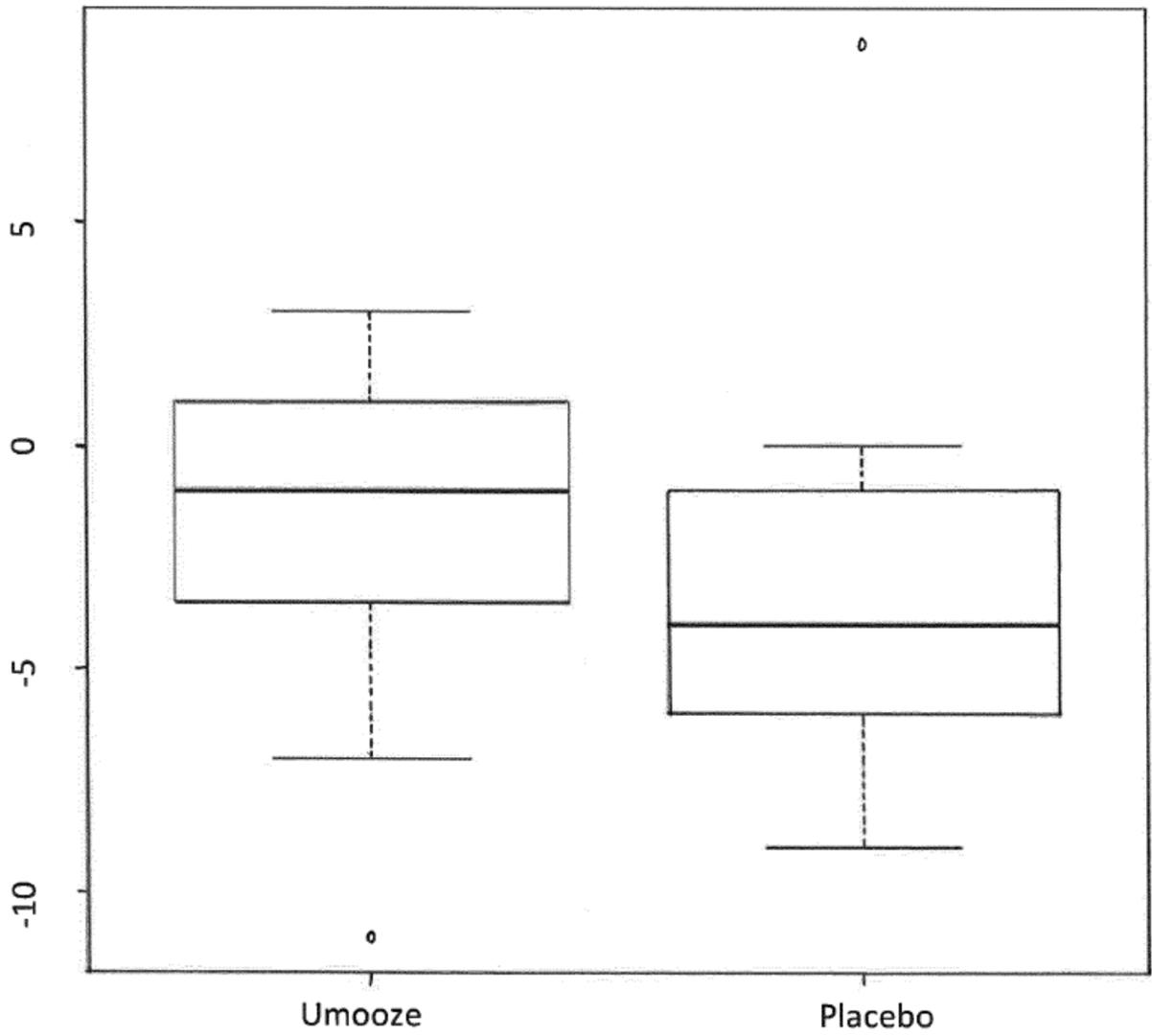


FIG. 5

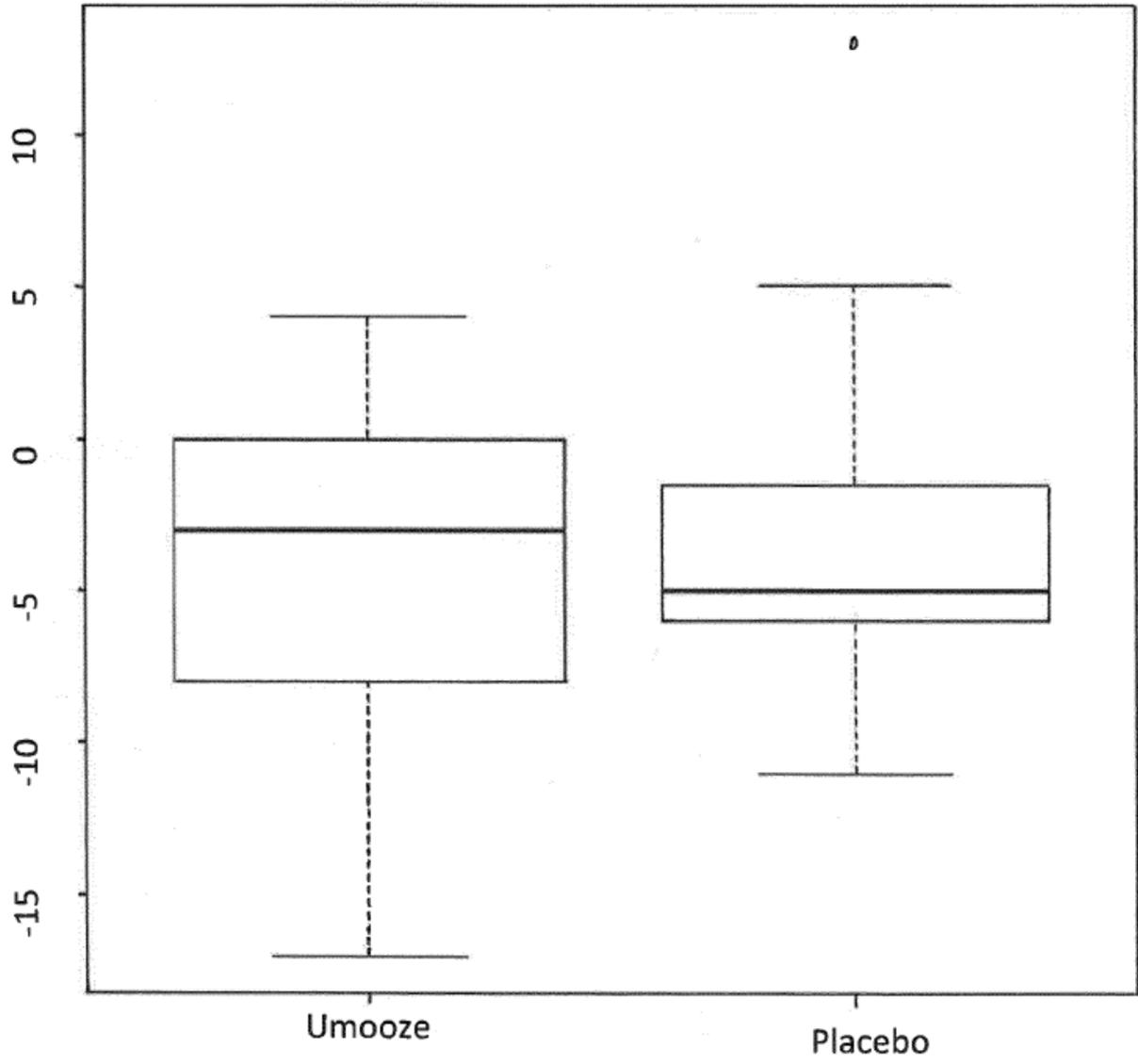


FIG. 6

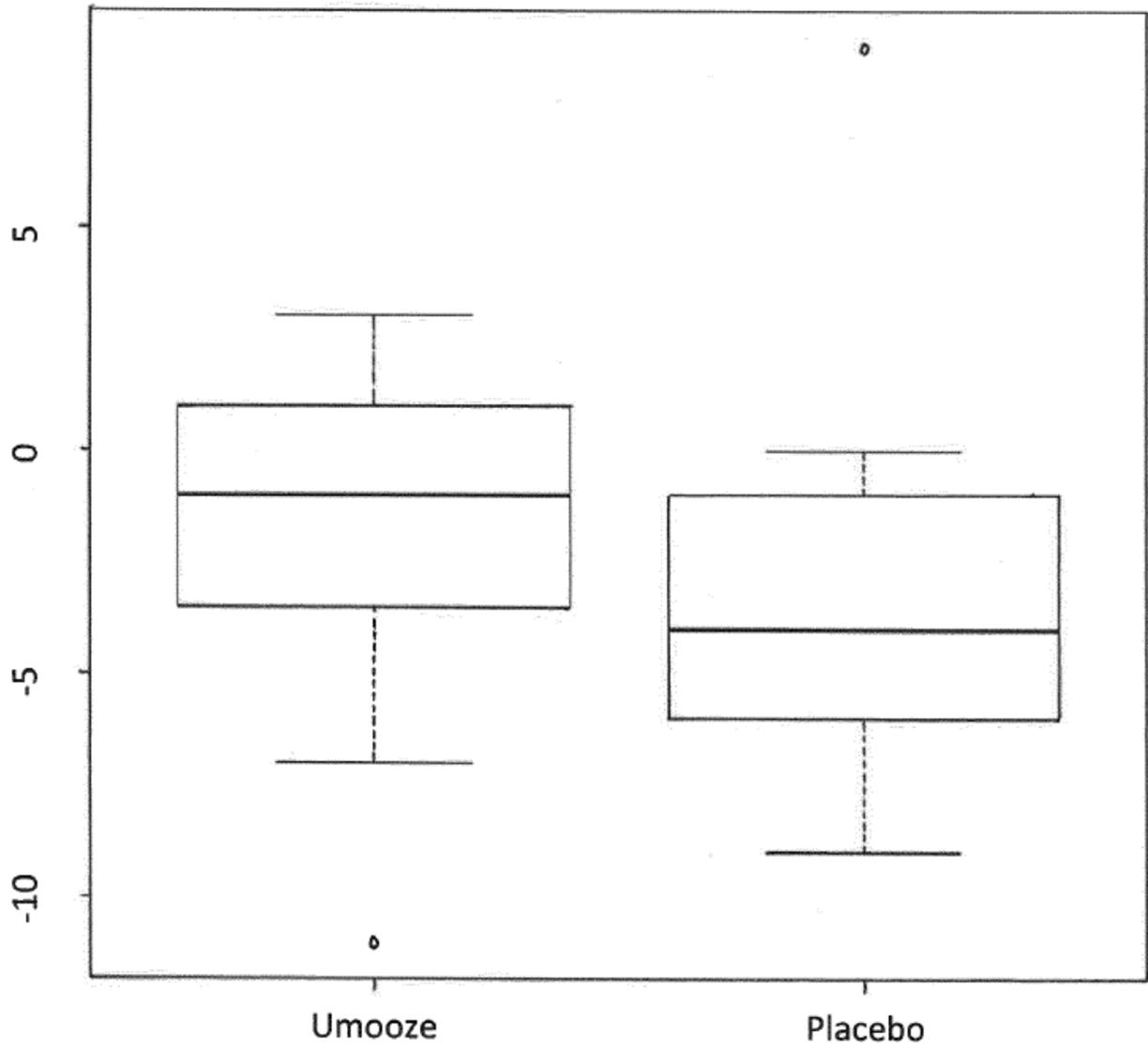


FIG. 7

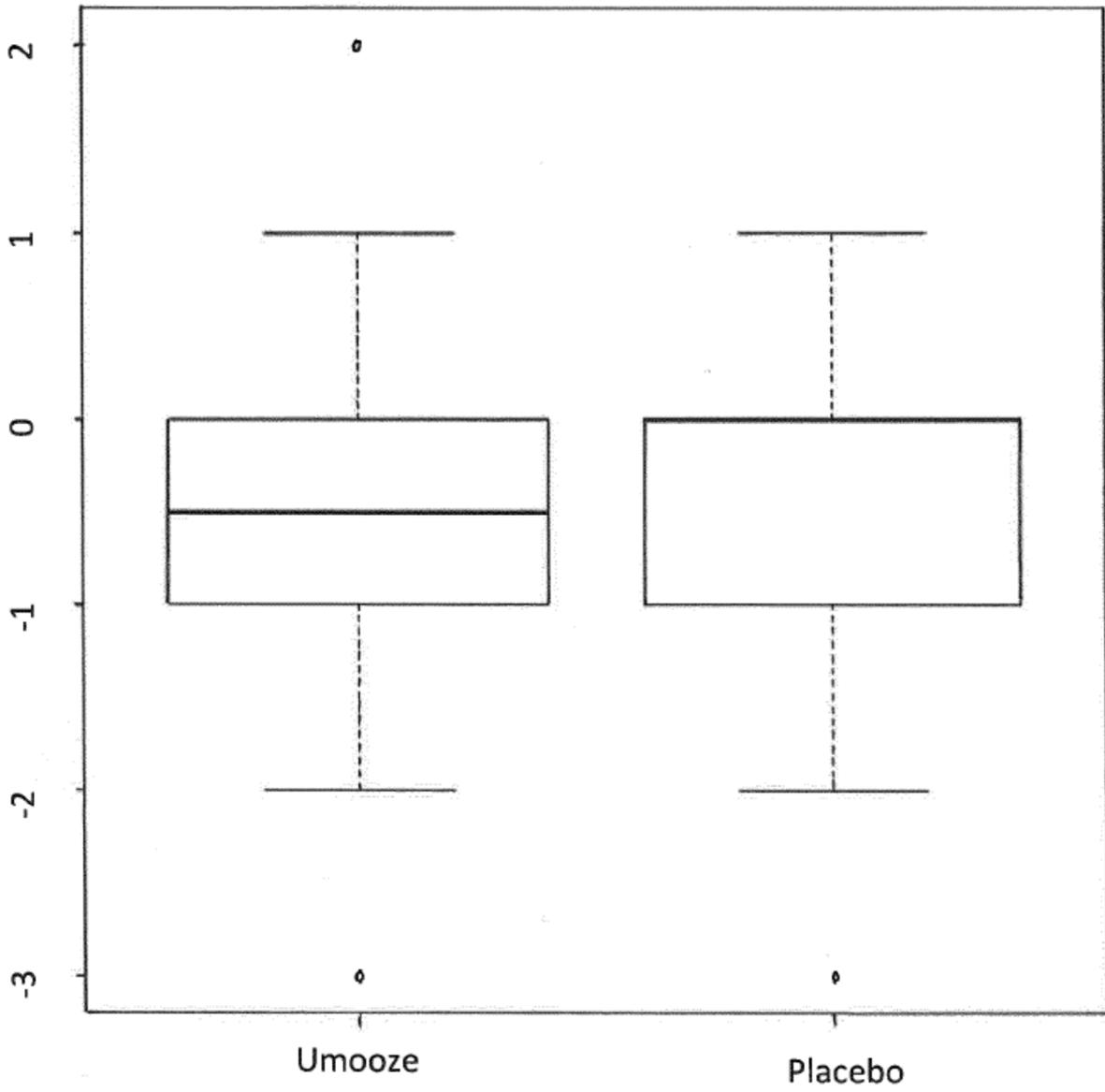


FIG. 8

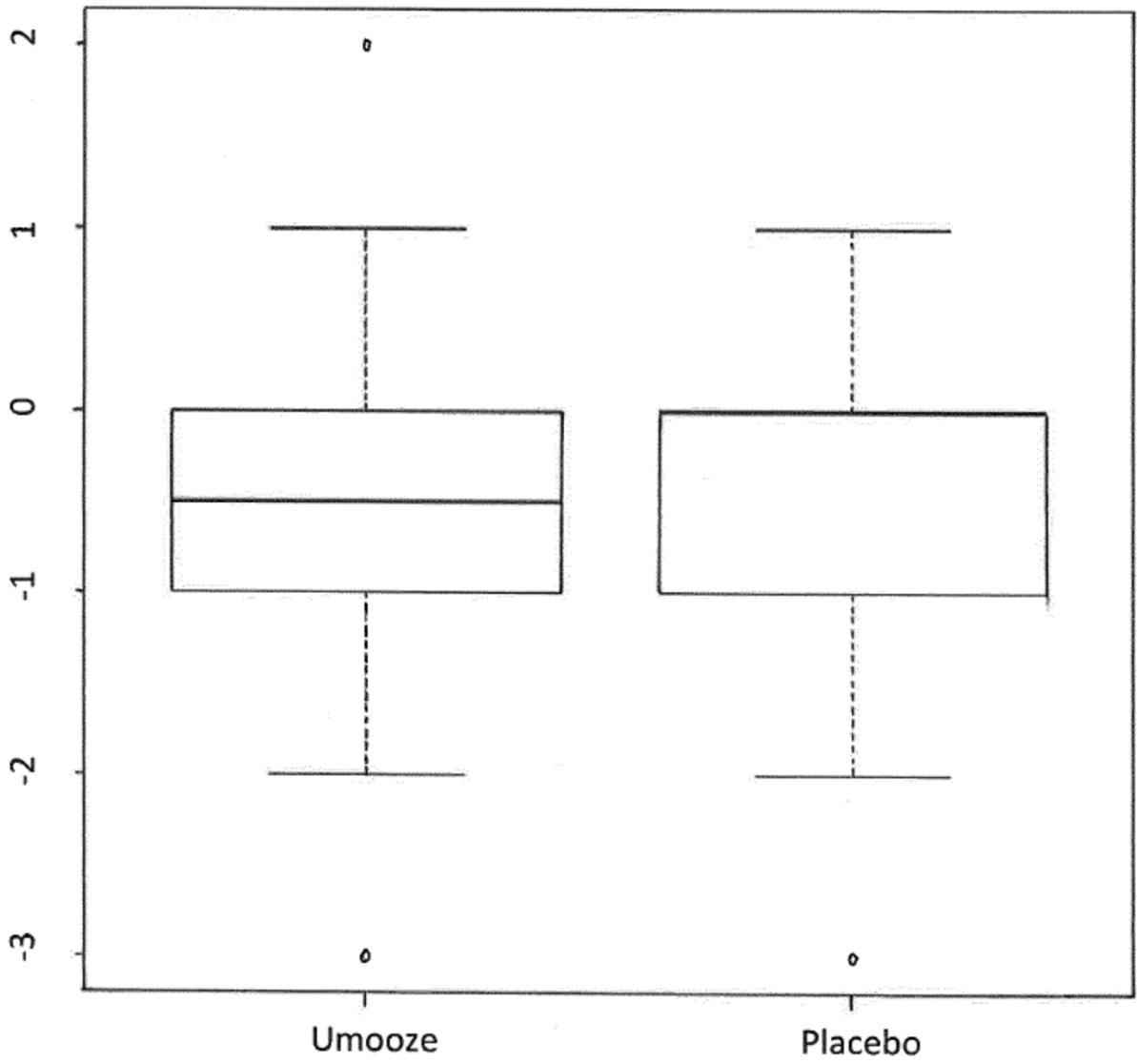


FIG. 9

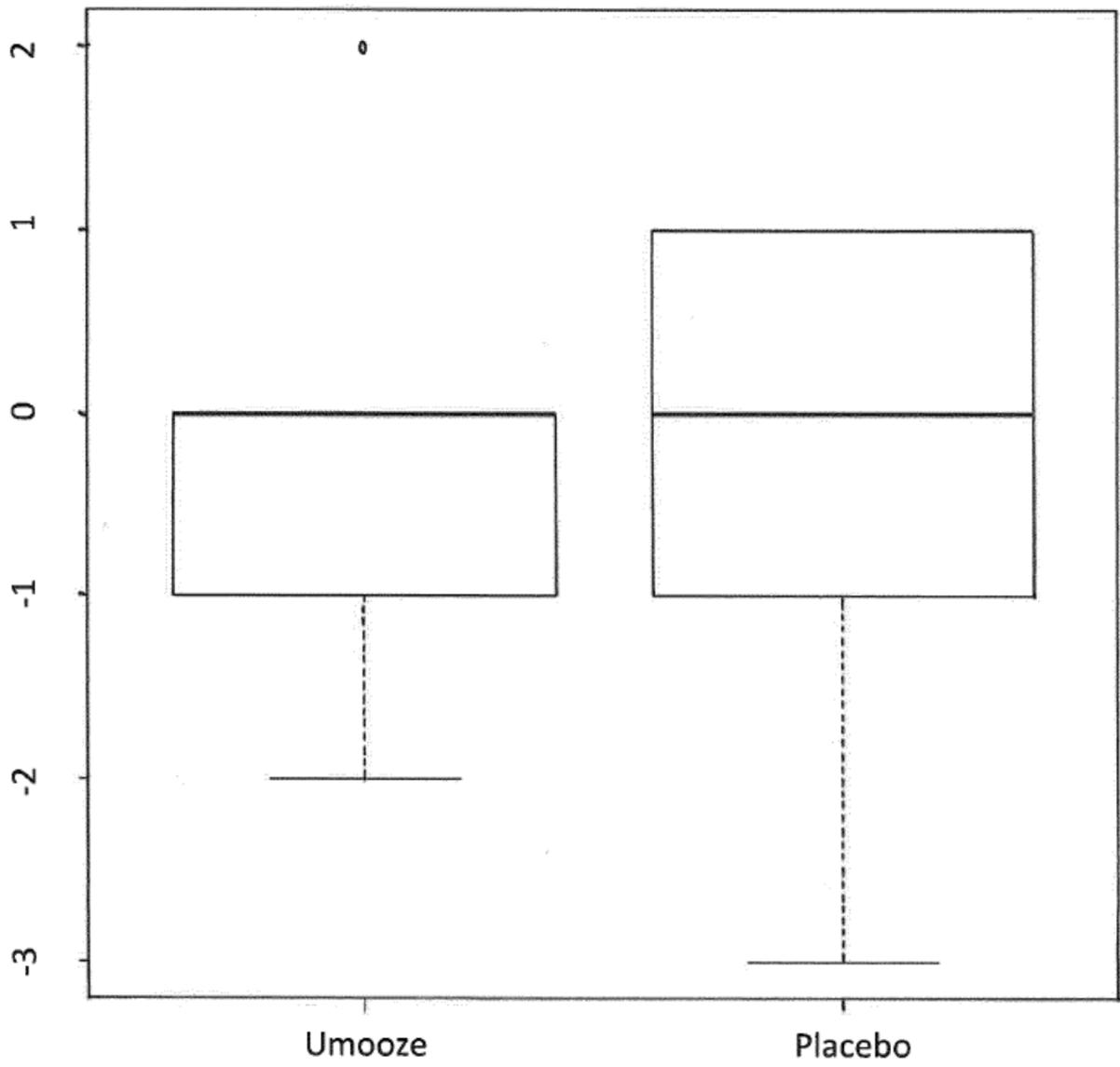


FIG. 10

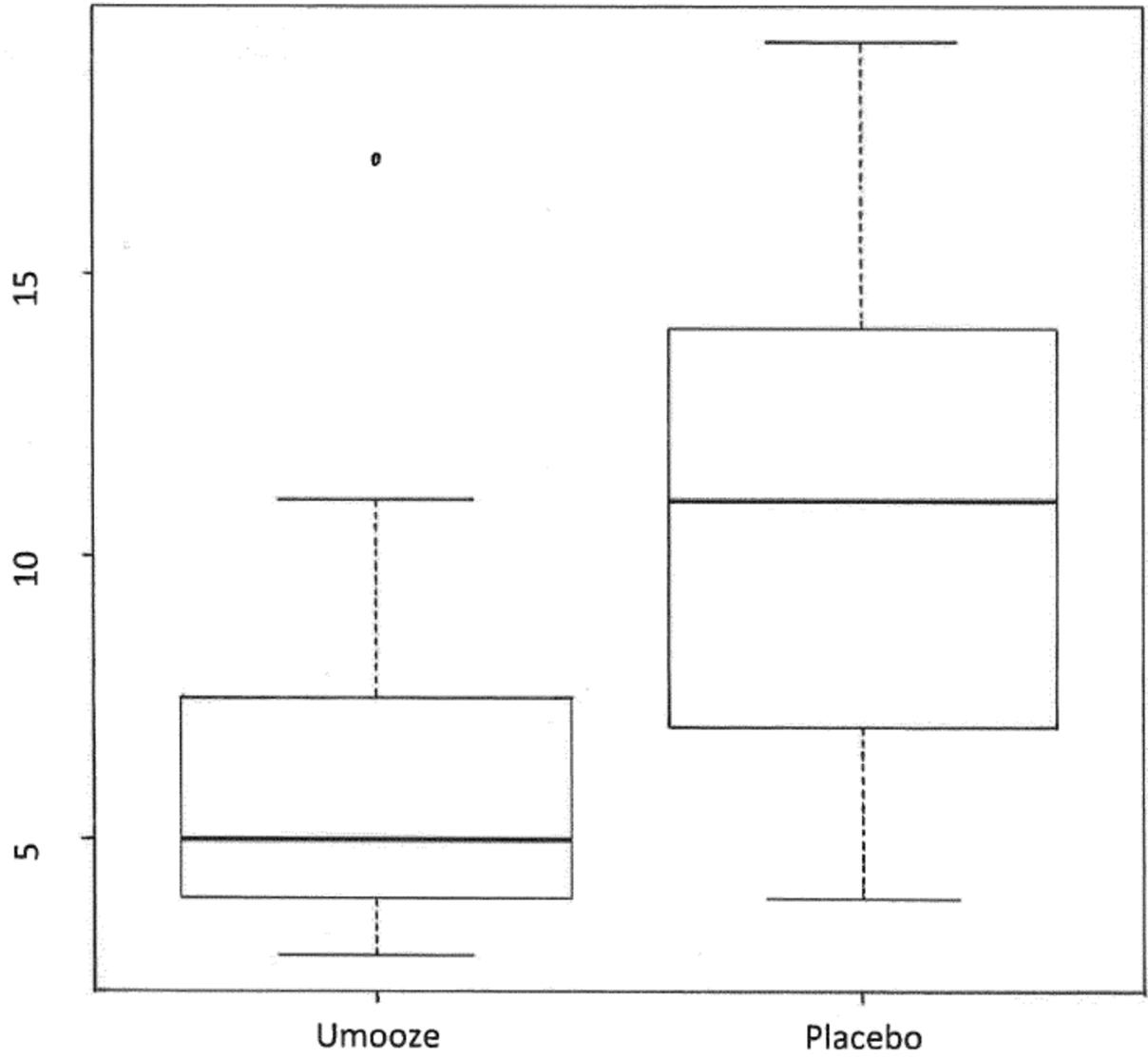


FIG. 11

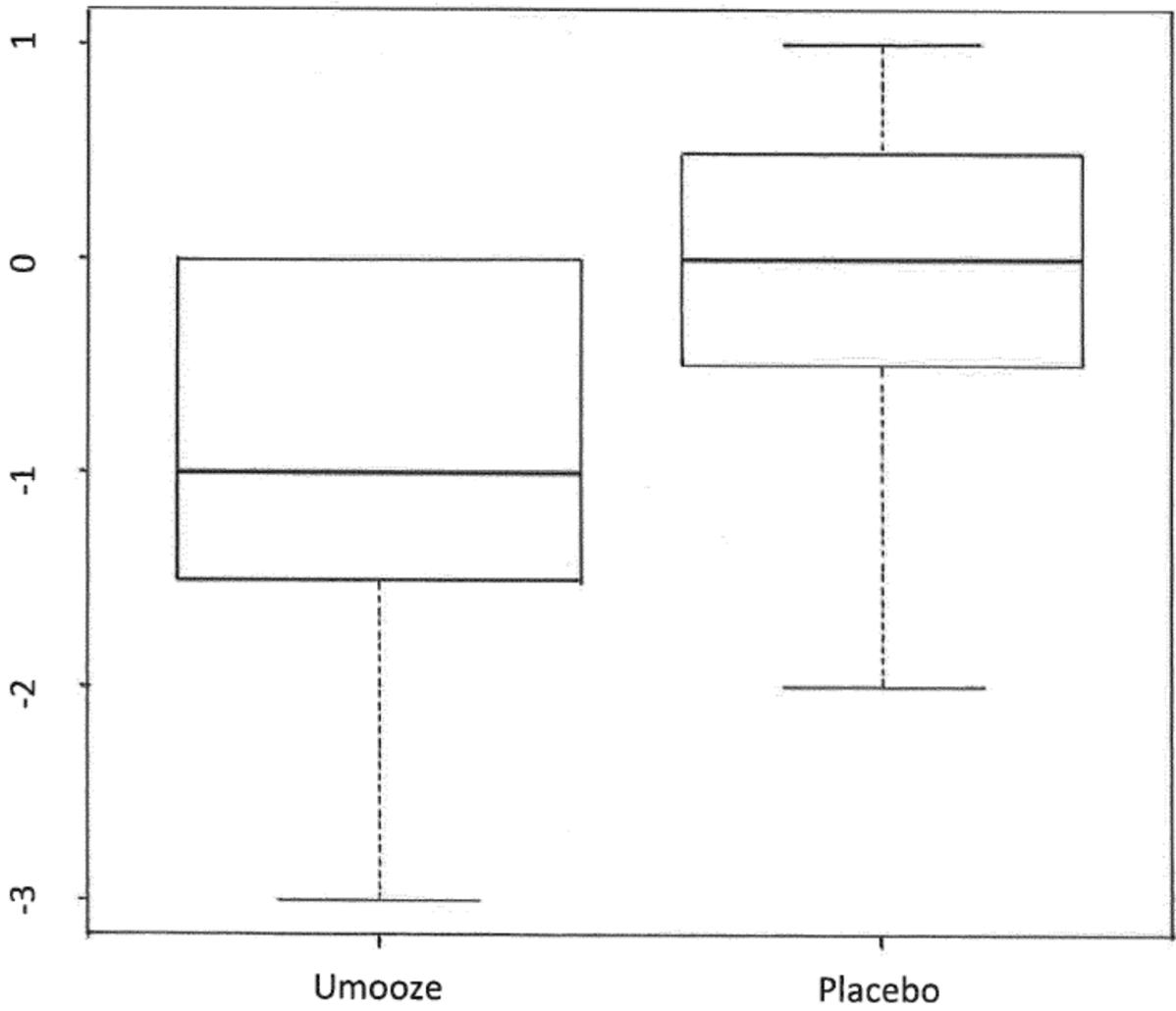


FIG. 12

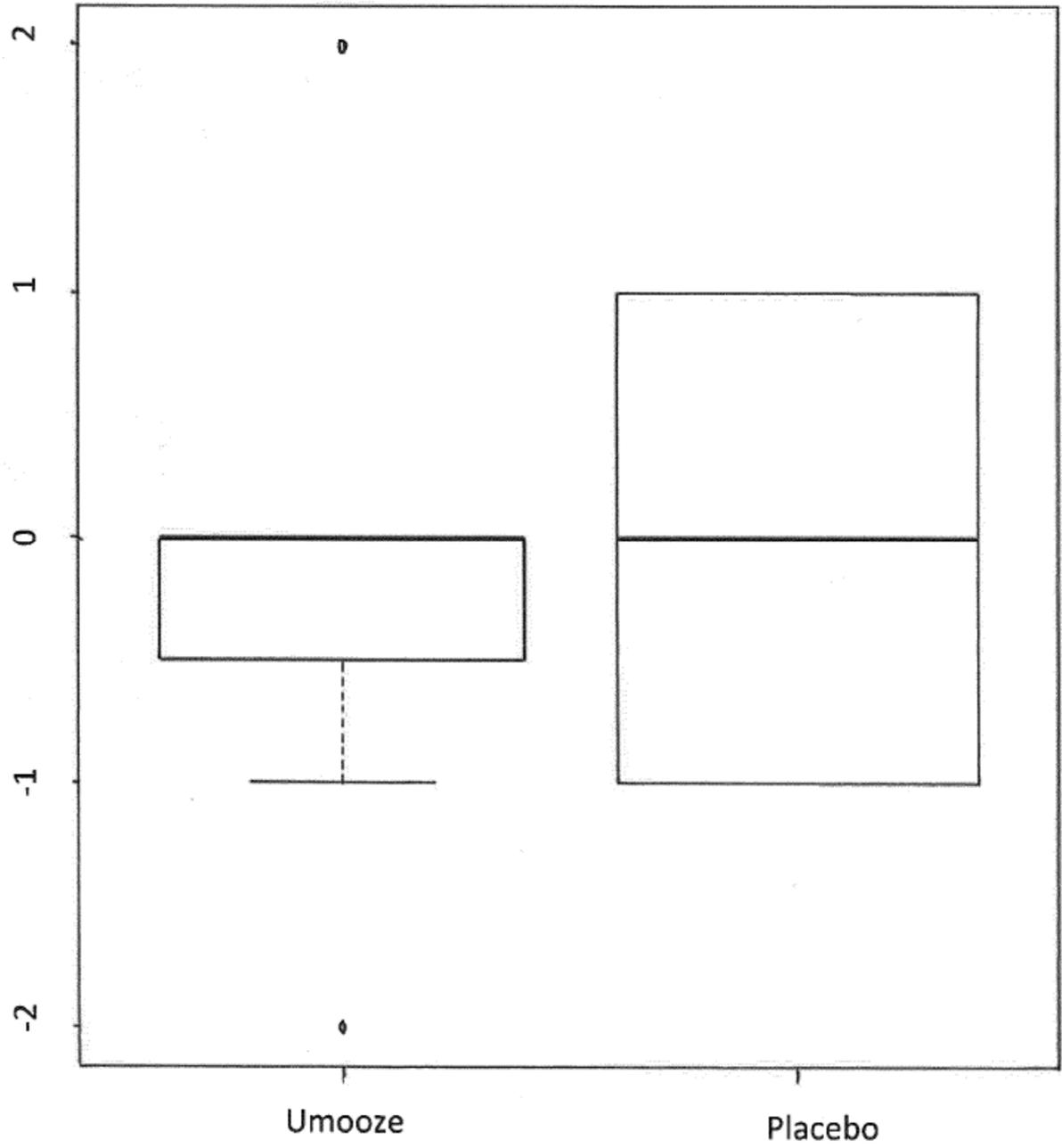


FIG. 13

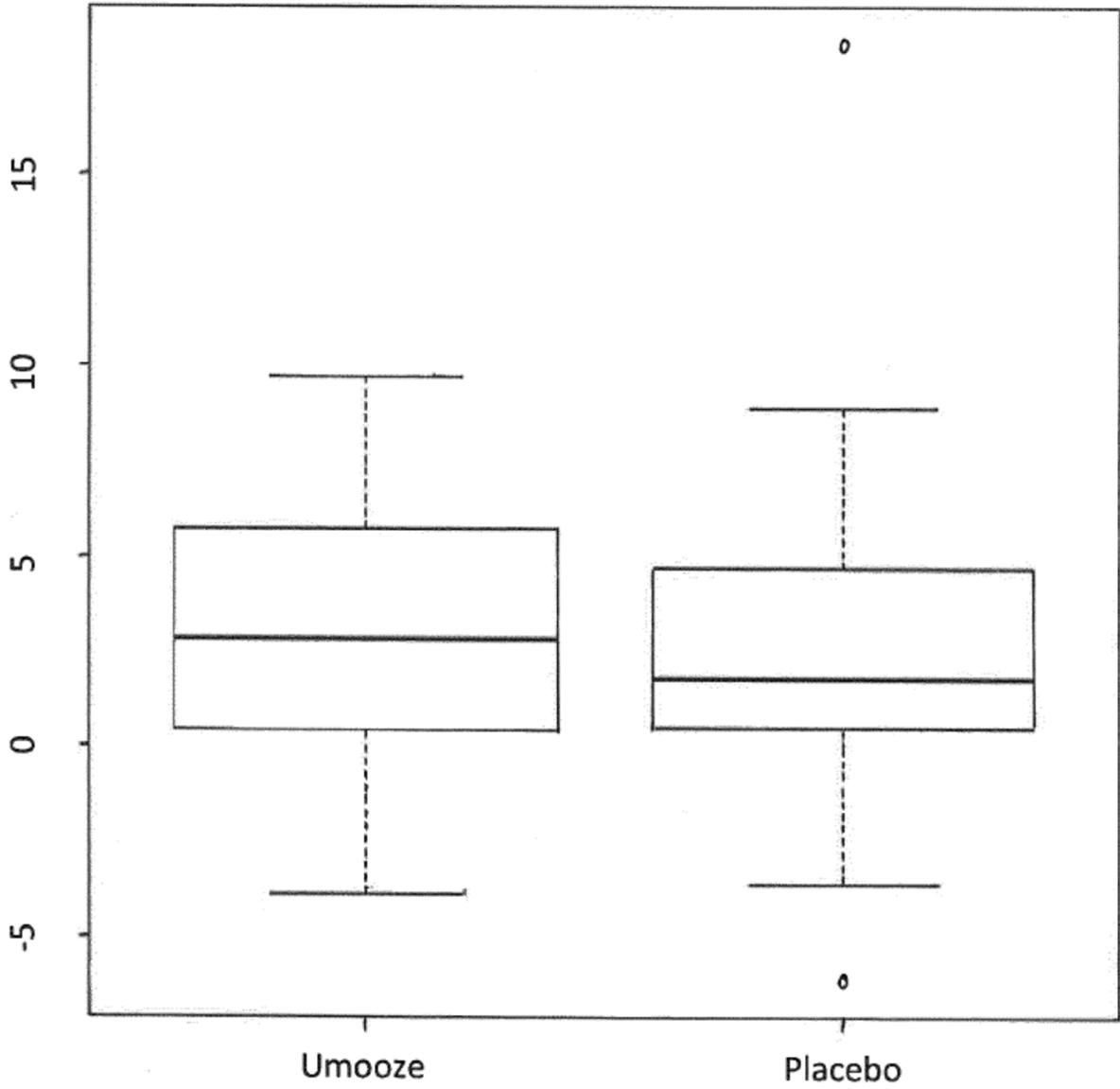


FIG. 14

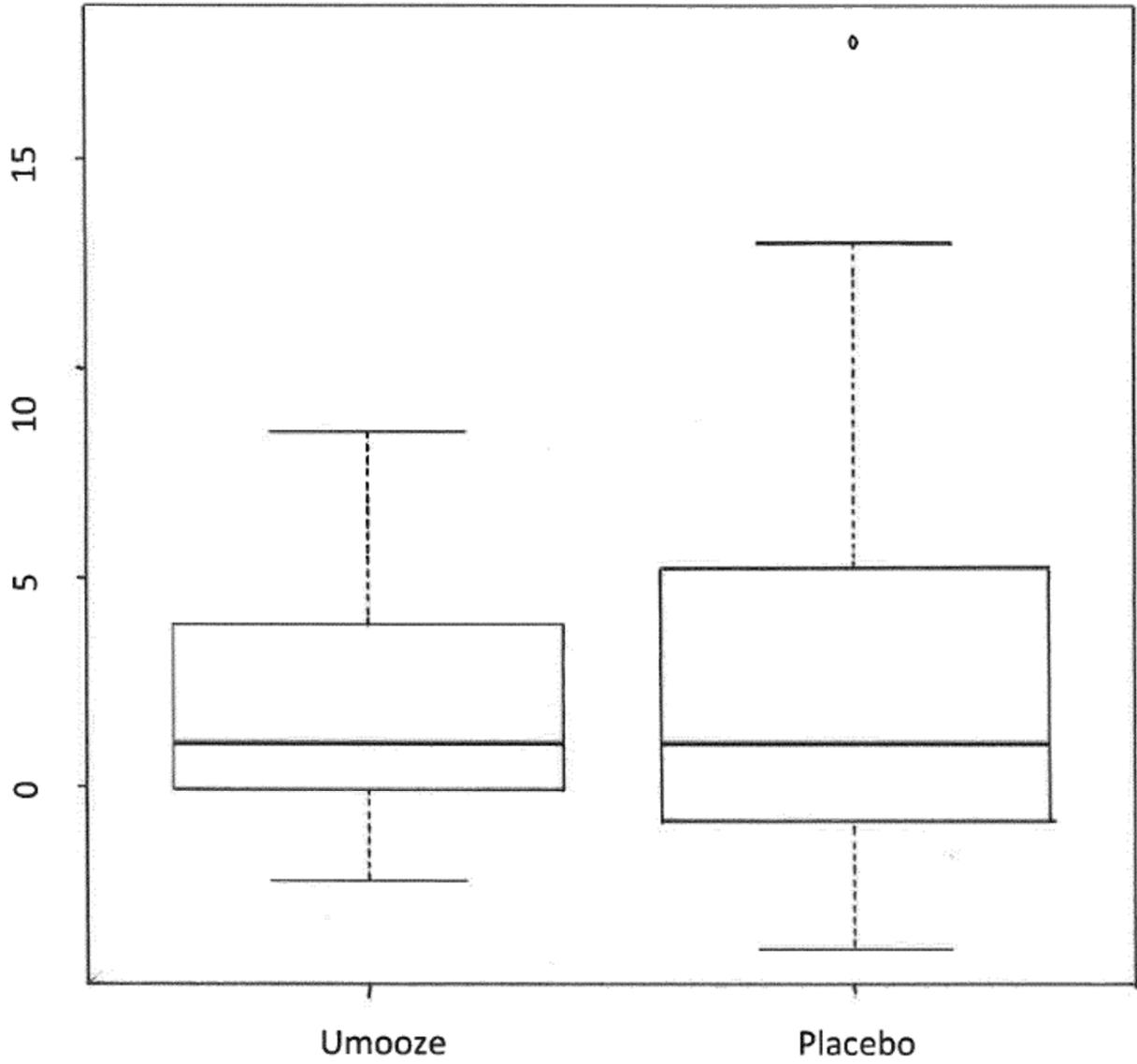


FIG. 15

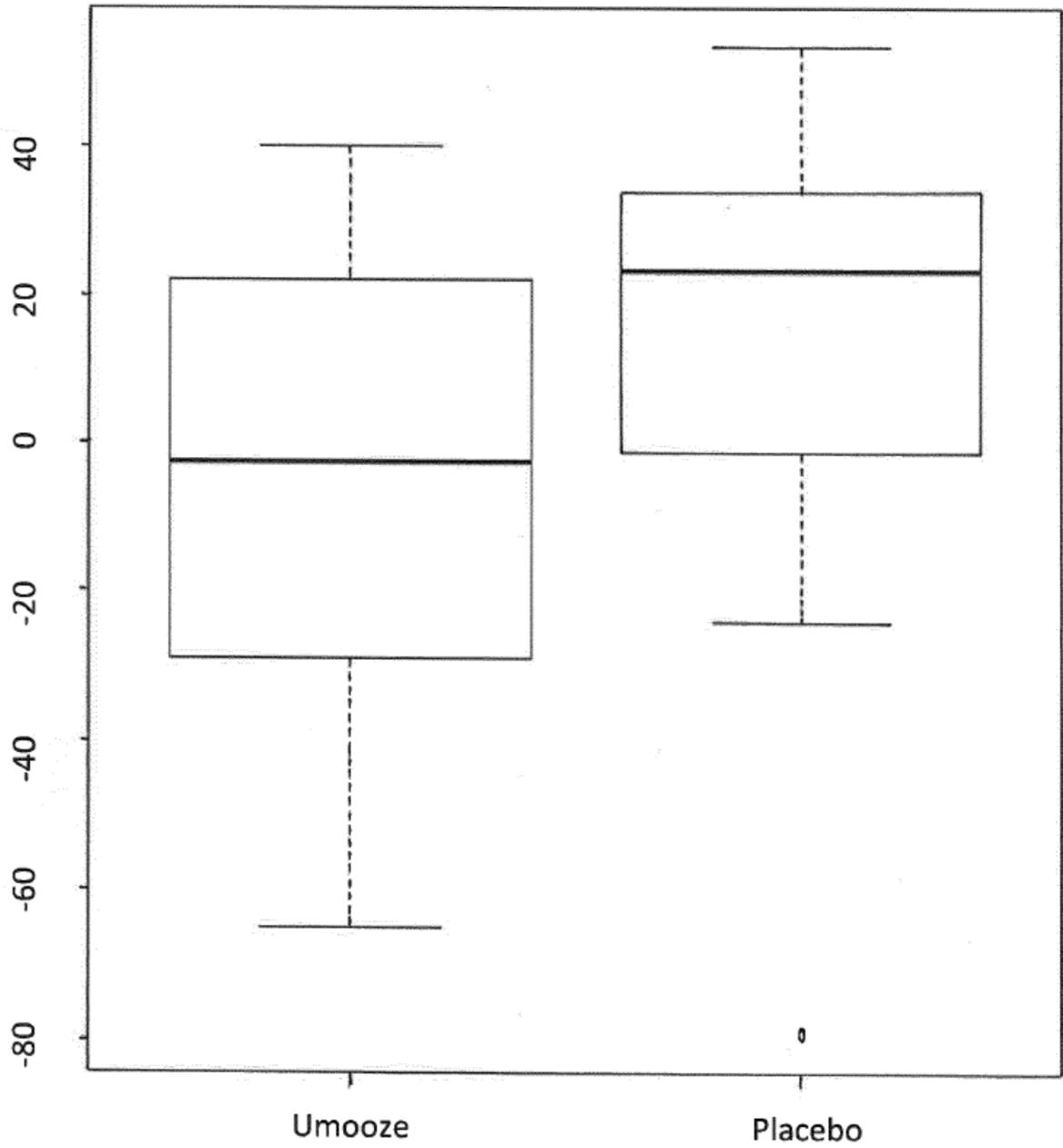


FIG. 16

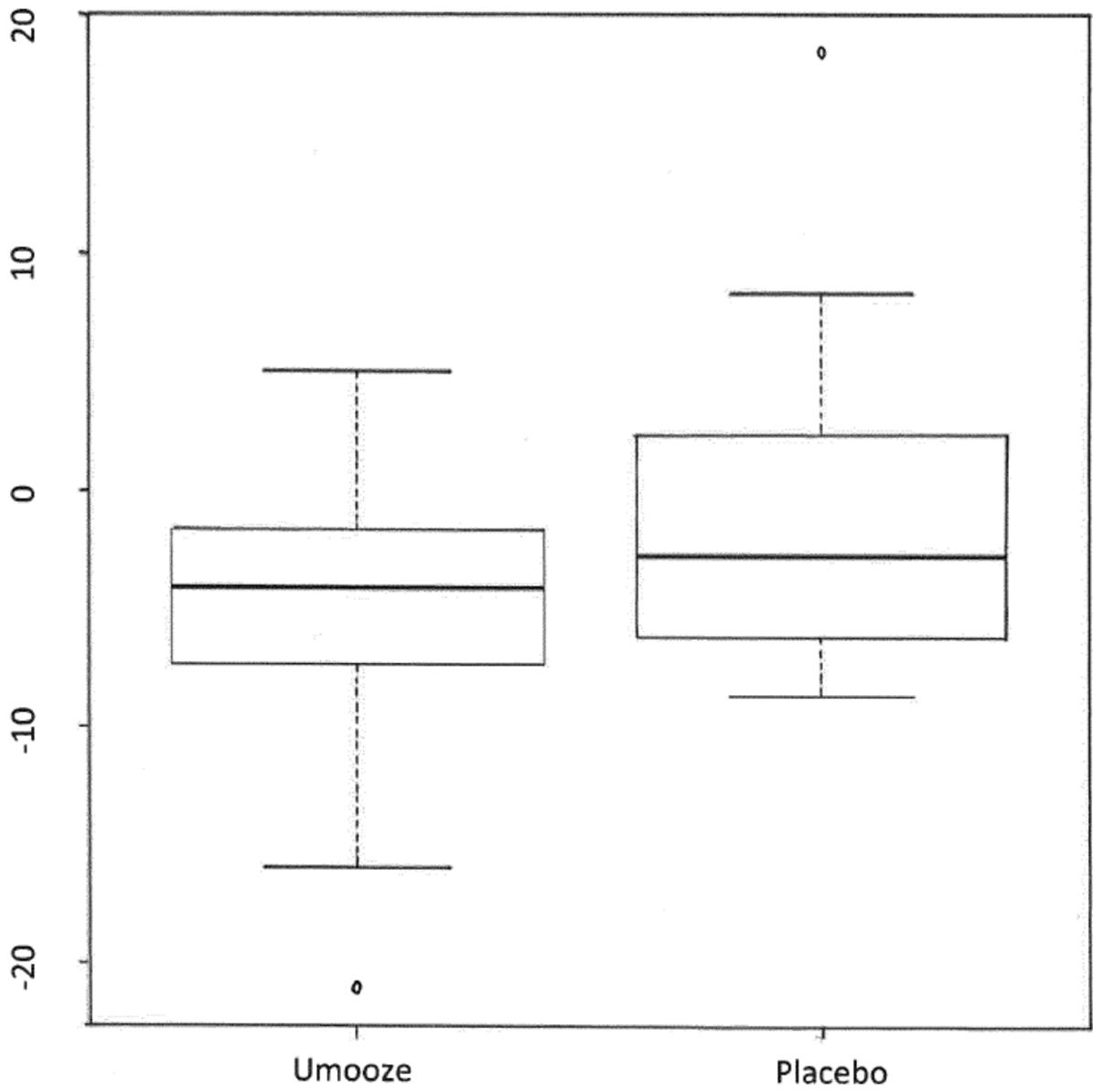


FIG. 17

