

RESEÑA ANALÍTICA

Tendencias del desarrollo de patentes de productos antiandrógenos para el tratamiento de tumores prostáticos

Mayra Reyes, Luis Maqueira,* Pedro C. Rodríguez y José A. Ruiz.

Centro de Química Farmacéutica, Rpto. Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana. *Facultad de Química, Universidad de la Habana, Calzada de Zapata y Calle G, Código Postal 10400, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 12 de abril de 2004. Aceptado: 1ro de diciembre de 2004.

Palabras clave: antiandrógenos, tumores de próstata, patentes, mercado.
Key words: antiandrogens, prostate tumors, patents, market.

RESUMEN. Los tumores de próstata constituyen uno de los principales problemas de salud en los hombres mayores de 50 años, en particular la incidencia de las neoplasias de próstata tiende a incrementarse globalmente, acercándose en muchos países a la del cáncer de pulmón. Cuba no escapa a estas tendencias y la incidencia de las referidas patologías en nuestro medio es similar al resto del mundo. La búsqueda de opciones terapéuticas con fármacos que beneficien tanto a los hombres con diagnóstico de tumores benignos o malignos de la próstata es uno de los principales objetivos de la comunidad científica internacional, donde se destacan los esfuerzos por desarrollar moléculas que bloqueen o modulen el entorno androgénico que aporta el paciente. Para reducir el impacto de los andrógenos en la biología de estos tumores, se desarrollan y evalúan candidatos terapéuticos, cuyos mecanismos de acción se pueden agrupar en: inhibidores de la síntesis de andrógenos (agonistas y análogos de la LHRH), inhibidores de las 5α -reductasas y antagonistas de los receptores para andrógenos. El presente trabajo fue desarrollado con vistas a fundamentar la factibilidad de encaminar recursos en esta dirección y expone las principales tendencias en el desarrollo de los antiandrógenos, su comportamiento de patentes y de mercado. Se comprobó la ocurrencia de una tendencia global, acentuada significativamente desde hace 5 años, hacia el incremento de la protección con patentes de procedimientos y productos relacionados con los antiandrógenos. Asimismo, que Estados Unidos y Europa, se destacan como los principales generadores y también como los mercados prioritarios de esos productos. Las 5α -reductasas y los receptores para andrógenos son identificados como los principales blancos terapéuticos. Por todo lo cual, se considera factible encaminar recursos hacia la investigación y desarrollo de compuestos que tiendan a reducir o a bloquear la influencia de los andrógenos sobre los tumores de próstata.

ABSTRACT. The prostate tumors have been recognized as one of the main health problems in men since the 50 years of age, mainly the prostate cancer that is increasing worldwide and closely to the incidence of lung cancer in many countries. Cuba is not away from these problems and those trends have the same similarity. The searching for therapeutic choices with benefit both benign and malign tumors of such masculine gland is one of the main goals of the scientific community, taking an important place the development of molecules able to block or to modulate the androgenic behavior of the patient. In order to reduce the impact of the androgens in the tumor biology there are many therapeutic candidates grouped in the following mechanism of actions in developing or in biological testing: Blockers of androgen synthesis (such as LHRH agonists and analogs), 5α -reductasa inhibitors and androgenic receptor antagonists. This work was developed under the aim of justifying resources to be used in this research direction; here, some general matters of antiandrogen development, patents and market trends are exposed. The occurrence of a global tendency accentuated significantly for 5 years, was demonstrated toward the increase of the protection with patents of procedures and products related to antiandrogens. The United States and Europe stand out as the main generators and also as the high-priority markets of those products. The 5α -reductasas and

receptors for androgens are identified as the main therapeutic targets. For all these reasons, it is considered feasible to guide resources toward the research and development of compounds that spread to reduce or to block the influence of the androgens on the prostate tumors.

INTRODUCCION

La tendencia al envejecimiento de la población mundial y a prolongar la expectativa de vida en los países con gran desarrollo de los sistemas de salud, posee una singular repercusión en la población masculina después de los 50 años de edad, donde los tumores de próstata, fundamentalmente las hiperplasias benignas y las neoplasias, forman parte de los principales problemas de salud y pueden llegar a constituirse en una causa de muerte.

Las hiperplasias benignas de la próstata son diagnosticadas en el 80 % de los hombres mayores de 65 años y sus signos y síntomas afectan la micción y la función sexual, con una repercusión muy directa en la calidad de vida.¹

Las neoplasias por su parte, conforman el 13 % de todos los tumores que afectan al hombre, alcanzan en algunos países el segundo lugar en incidencia después del cáncer de pulmón y sus signos y síntomas son muy similares a los de las hiperplasias benignas en los primeros estados de la enfermedad. Según evolucionan hacia etapas avanzadas, las neoplasias de próstata se constituyen en causa de fracturas espon-

táneas, metástasis, emaciación y muerte, reportándose cifras de 85 000 defunciones al año por esta causa e incidencias de 35,2 casos por cada 100 000 habitantes.²

En Cuba, desde los años 2000 y 2001, se ha producido un incremento en las tasas de incidencia de los tumores de la próstata, cobrando una relevancia particular el aumento del número de defunciones por año, que ha transitado desde 520 fallecidos por esta causa en el año 1970, hasta 1 834 muertes en el año 1980 y se ha mantenido en una media de 1 900 defunciones por año a partir de 2000.³ Estas tendencias han sido correlacionadas hasta el momento, con el envejecimiento acelerado de la población, el posible incremento de factores etiológicos y la optimización de los medios de diagnóstico.

En ambos tipos de tumores de próstata, se ha evidenciado la correlación entre los antecedentes familiares directos y la incidencia de la enfermedad (5 a 10 veces más frecuente en pacientes con antecedentes familiares). Así como una relación entre la biología del tumor y la intensidad de los síntomas y signos, con el entorno androgénico que aporta el paciente.⁴

Si bien los medicamentos que actúan bloqueando selectivamente los receptores adrenérgicos alfa 1, la resección quirúrgica, los citostáticos y la radioterapia contribuyen a mejorar significativamente la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes afectados por estos tumores, cada día van ganando más espacio en los tratamientos, los llamados bloqueadores androgénicos que pueden beneficiar tanto a los pacientes que padecen tumores malignos, como a los que son afectados por las hiperplasias benignas de la próstata.⁵

En este artículo, se revisan de manera general, los mecanismos de acción de los antiandrógenos aprobados por agencias reguladoras o que se encuentran en alguna etapa de I+D. Se abordan de manera particular, las principales tendencias de patentes y el comportamiento en su mercado, con el objetivo de contribuir a fundamentar la destinación de recursos hacia la síntesis y desarrollo de candidatos terapéuticos similares en Cuba. Por otra parte, se pretende ofrecer a los profesionales de la salud y del sector biofarmacéutico, una primera aproximación y visión general, de este grupo de medicamentos que

han devenido en una nueva herramienta terapéutica de los tumores de próstata.

Con vistas a fundamentar el desarrollo en las condiciones cubanas de una línea de trabajo en el campo de la síntesis de moléculas con posibilidades antiandrogénicas, se estudió el comportamiento en la literatura científica y en la información de patentes, las tendencias de desarrollo de estos compuestos, en particular, los sitios o blancos hacia los cuales, se dirige su acción y los principales enfoques de patentes relacionadas.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIANDRÓGENOS.

La información correspondiente al estudio de las tendencias de desarrollo de los mecanismos de acción de los antiandrógenos, comprendió el análisis y la interpretación retrospectiva, de 166 artículos relacionados con el tratamiento de los tumores de próstata, así como los resúmenes de la bibliografía relacionada con las palabras claves del tema, utilizando las bases de datos automatizadas de información biomédica PUBMED y de síntesis y desarrollo de nuevos compuestos químicos, Chemical Abstracts. Se procesó información correspondiente al período enero de 1996 a diciembre de 2003.

INFORMACIÓN DE PATENTES

Se revisaron las reivindicaciones (*claims*) de 64 documentos de patentes relacionados con las palabras clave siguientes: antiandrógenos, andrógenos y cáncer de próstata en las bases de datos y períodos que se indican a continuación:

- Esp@cenet, 2002 a 2003.
- EPO, 2001-2003.
- PCT*, abril de 1978 a 2000.
- EE.UU., enero de 1975 a 2002.
- CA, 2000 a 2003.

*Tratado de Cooperación de Patentes.
CA Chemical Abstracts.

La búsqueda aportó 47 documentos de patentes con pertinencia sobre el tema.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Se operacionalizaron las variables asociadas a las palabras clave de cada documento y se establecieron las tendencias del desarrollo y el comportamiento en el tiempo en los casos requeridos. Los resultados se expresaron en gráficos de barras y series de tiempo.

LOS ANTIANDRÓGENOS Y SUS MECANISMOS DE ACCIÓN

Los andrógenos se definen como un grupo de compuestos esteroidales cuya actividad biológica en el hombre está directamente relacionada con la diferenciación sexual y con el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. El incremento de su síntesis en el organismo o su administración incontrolada, se asocia a estados patológicos muy diversos que comprenden desde efectos virilizantes como el hirsutismo, hasta efectos tóxicos como el desarrollo de carcinoma hepático.⁶

La testosterona que es sintetizada por las células de Leydig en los testículos es el principal andrógeno en el plasma de los varones. En las mujeres, tanto los ovarios como las suprarrenales, sintetizan pequeñas cantidades de testosterona. En el hombre adulto, los testículos secretan entre 2,5 y 10 mg diarios de testosterona, los que alcanzan en plasma concentraciones entre 350 y 1 000 ng/dL. En las mujeres, los andrógenos producidos por los ovarios y las suprarrenales alcanzan solo 0,25 mg que pueden llegar a concentraciones plasmáticas entre 15 y 65 ng/dL.

En la gran mayoría de los testos andrógeno-dependientes la testosterona no es la forma activa de la hormona. Dos isoenzimas (5 α -reductasa 1 y 2) en el retículo endoplásmico, la convierten en dihidrotestosterona (DHT) que es 1,5 a 2,5 veces más potente que la testosterona, pero su concentración plasmática es muy baja: 35 a 75 ng/dL.^{5,7}

La DHT unida a una proteína receptora de 917 aminoácidos en el citoplasma, que forma parte de la superfamilia de receptores de hormonas esteroides y tiroideas, modula en el núcleo celular la síntesis de RNA y proteínas específicas, para efectuar sus funciones biológicas a nivel de tejidos, órganos y organismo.⁸

La evidencia de que la acción de los antiandrógenos sobre las células diana, reduce el tamaño y la función de los órganos andrógeno-dependientes como la próstata, fundamenta que en los últimos años, estos compuestos hayan ganado un importante espacio para contribuir a reducir los síntomas y signos de las neoplasias y de la hiperplasia de la próstata. Por otra parte, estas sustancias constituyen una posibilidad terapéutica en el control del acné, de la calvicie con patrón masculino, de los síndromes virilizantes en las mujeres, de la pubertad temprana

en los varones y en la inhibición del impulso sexual en sujetos masculinos con tendencias a cometer delitos sexuales.

En los últimos 10 años, la búsqueda de compuestos que tiendan a reducir el entorno androgénico en los pacientes con tumores de próstata, es objeto de crecientes esfuerzos por parte de la comunidad científica internacional. La síntesis y evaluación de sustancias se encamina en casi todas las publicaciones, hacia alguno de los mecanismos siguientes:

- Inhibidores de la síntesis de andrógenos (agonistas y análogos de la LHRH).
- Inhibidores de las 5 α -reductasas.
- Antagonistas de los receptores para andrógenos.

Los antiandrógenos reportados hasta el momento son compuestos

sintéticos. Unos son de naturaleza esteroidea y otros no.

Inhibidores de la síntesis de andrógenos⁹⁻¹⁰

Cuando se administran de forma continua compuestos polipéptidos sintéticos que actúan como agonistas o análogos de la LHRH (GnRH), se reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de LH y testosterona, induciéndose una castración farmacológica. Lo cual, se explica por los mecanismos de retroalimentación que existen entre el hipotálamo, la neurohipófisis y las concentraciones en plasma de andrógenos (Fig. 1).

Entre los inhibidores de la síntesis de andrógenos por este mecanismo se refieren, la leuprolida (Lupron), la gonadorelina (Factrel), la nafarelina (Synarel), la histrelina

(Supprelin) y la goserelina (Zoladex), entre otros.¹¹

Inhibidores de las 5 α -reductasas¹²⁻¹⁷

La conversión de la testosterona a dihidrotestosterona por las isoenzimas 5 α -reductasas es esencial para lograr gran parte de los efectos androgénicos y su bloqueo selectivo ha demostrado que beneficia la evolución de los tumores dependientes de este entorno hormonal, aliviando los síntomas y signos respectivos y prolongando la supervivencia de los pacientes.

Las dos 5 α -reductasas poseen una homología de un 50 %, sus genes se localizan en cromosomas diferentes, poseen constantes de afinidad diferentes para la testosterona y difieren en los intervalos de pH en que actúan. Por otra parte, las isoenzimas del tipo 1 son las encargadas de actuar en la piel no genital y el hígado. Las del tipo 2 son las encargadas de actuar en la piel genital y vías urogenitales, incluida la próstata ventral y también, en el hígado.

Actúan donando directamente el hidruro del NADPH a la posición 5 de la testosterona, lo que trae consigo la formación de un enolato en C₃₋₄, el cual, se estabiliza por los residuos electrofílicos (E⁺) en el sitio. Este proceso pudiera mirarse como la activación de la enona por E⁺ o una especie absolutamente polarizada, la cual acepta un hidruro del NADPH en el C₅. La enzima mediadora desempeña un papel principal en la obtención de la dihidrotestosterona. En este proceso, se libera el NADPH (Fig. 2).

Existen varios ejemplos de inhibidores de las enzimas 5 α -reductasa como son los 17-N-monosustituidos carbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-onas, las 17 β -acil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-onas, la 6-bromo-17 α -ésteres-16 β -metil-4,6-pregnadien-3,20-diona y los 4-aza esteroides como el finasteride.

El finasteride [(5 α ,17 β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-aza-androst-1-ene-17-carboxamida] fue el primer inhibidor aprobado por los EE.UU. para el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata y presentó cien veces más afinidad por la isoenzima 2 que por la 1.¹⁸⁻¹⁹

Se ha evidenciado que este inhibidor reduce el contenido de dihidrotestosterona en la próstata de un 70 a un 90 %, reduciendo su volumen, mientras que la testosterona se mantiene en el tejido. Su eficacia máxima se obtiene a los 6 meses de tratamiento y su empleo se pue-

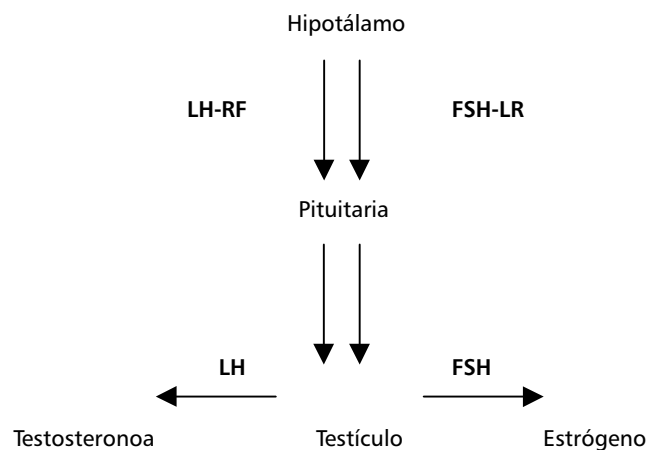


Fig. 1. Mecanismo de inducción de la síntesis de los andrógenos.

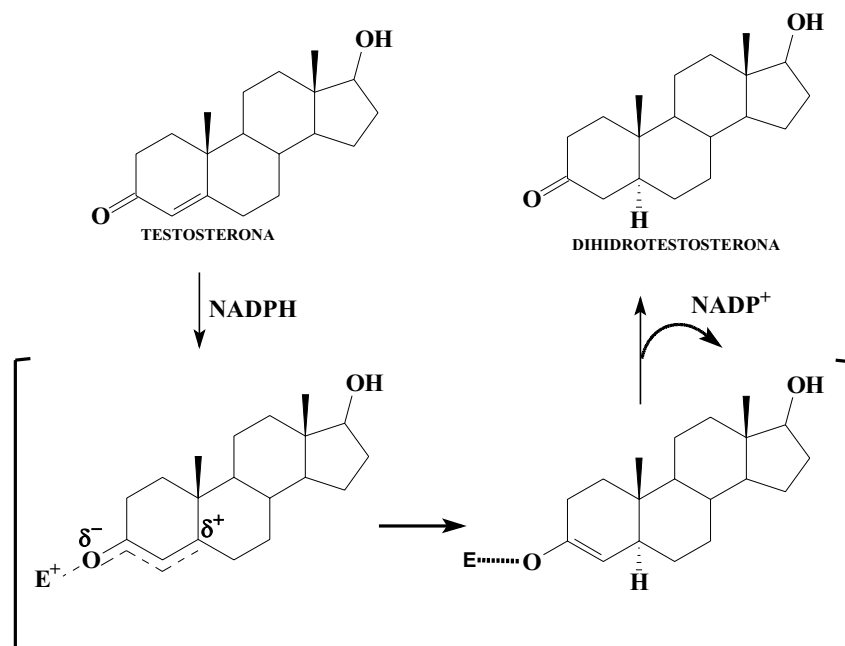


Fig. 2. Mecanismo de conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT).

de mantener durante 6 años. Su acción no solo beneficia la sintomatología obstructiva urinaria, sino que evita el sangrado en los grandes adenomas prostáticos. Se emplea además, en el control de la calcivie.

Los efectos adversos más frecuentes se presentan en la esfera sexual (reducción de la libido y en menor grado, retardo de la eyacuación). En ocasiones, se abandona el tratamiento por los efectos adversos, por la ausencia de mejoría y por el elevado costo del medicamento.²⁰⁻²¹

Antagonistas de los receptores para andrógeno²²⁻²³

La principal función de los antagonistas androgénicos es bloquear de forma específica la unión de los andrógenos a sus receptores en los tejidos que los expresan. Se pueden clasificar en esteroidales y no esteroidales.

En el primer caso, se utiliza como referencia el acetato de ciproterona, cuyo efecto progestágeno induce una disminución en la secreción de LH y FSH, así como un bloqueo periférico de los receptores para andrógenos en la próstata. Su empleo produce impotencia, entre otras reacciones adversas.²⁴

Los no esteroidales actúan sobre los receptores sin provocar efectos progestágenos por lo que se consideran antiandrogénicos puros. Con su empleo, las concentraciones sanguíneas de testosterona se conservan con los beneficios secundarios de la sexualidad. En el caso de la flutamida, se presenta como principal reacción adversa toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarreas) y utilizando la bicalutamida aparece hepatotoxicidad. En ambos casos, existe una mejor tolerancia al tratamiento cuando se emplean dosis únicas.²⁵⁻³⁰ Se trabaja en la evaluación de la actividad biológica *in vitro* e *in vivo* de otros bloqueadores de los receptores antiandrogénicos como la nilutamida, el casodex y la bilitamida.

COMPORTAMIENTO DE PATENTES

La información de patentes es un indicador muy preciso del interés de la comunidad científica y del flujo de recursos hacia la obtención de soluciones concretas a problemas de la práctica social. En este trabajo, se estudió el comportamiento de este instrumento aplicado a los tumores de la próstata.

Análisis de tendencias

El cáncer de próstata constituye la enfermedad maligna más frecuente que afecta al sexo masculino en los Estados Unidos de Norteamérica. En la Comunidad Europea esta enfermedad ha llegado a ocupar el segundo lugar en incidencia a continuación del cáncer de pulmón. Globalmente, esta neoplasia de la próstata constituye el 13 % de todos los tumores que presentan los hombres, provoca alrededor de 85 000 muertes al año, con una incidencia de 35,2 casos por cada 100 000 habitantes.

En países como España, la incidencia del cáncer de próstata entre los años 1990 y 2000 osciló en tasas de 39,8 a 49,1 por cada 100 000 habitantes y se pronostica que de sostenerse las tendencias actuales, en los años 2010 y 2020, esta enfermedad alcanzará tasas entre 51,7 y 59 por cada 100 000 habitantes.

Este comportamiento en la incidencia de la enfermedad a nivel mundial se corresponde con un incremento sostenido de las patentes publicadas, que se inicia entre los años 1975 y 1980, con una pendiente que se hace muy aguda entre los años 1995 y 2000 (Fig. 3), indicando el creciente interés de la comunidad científica en esta dirección, particularmente, en los últimos cuatro años. Estos resultados son también compatibles con la tendencia universal al envejecimiento de la población y la prolongación de la expectativa de vida en los países con gran desa-

rollo sanitario, donde la población masculina posee un espacio singular.

Objeto de las patentes

Las neoplasias e hiperplasias benignas de la próstata, se correlacionan directamente con la edad de la población masculina tras alcanzar los 50 de edad y no existe actualmente una terapia definitiva. Este hecho se revela en un incremento de la reivindicación de patentes hacia procedimientos y hacia productos, en detrimento de las reivindicaciones de formas terminadas (Fig. 4).

Este resultado puede ser interpretado en el sentido de que aún sigue abierto un espacio de innovación tecnológica en esa dirección, donde si bien son válidas todas las opciones, la obtención de formas terminadas puede ser el objetivo de proyectos a desarrollar en las condiciones cubanas.

Al observar el comportamiento en el tiempo del objeto de las reivindicaciones de patentes (Fig. 5), se observó que existen tres momentos: el primero, entre los años 1960 y 1975, en que prácticamente los objetos de las patentes se comportan de forma muy similar y paralelamente al eje de la serie de tiempo. El segundo, entre los años 1976 y 1990, en que comienzan a aumentar las pendientes, revelando un incremento de la tendencia a la protección de objetos y en el que la reivindicación de formas termina-

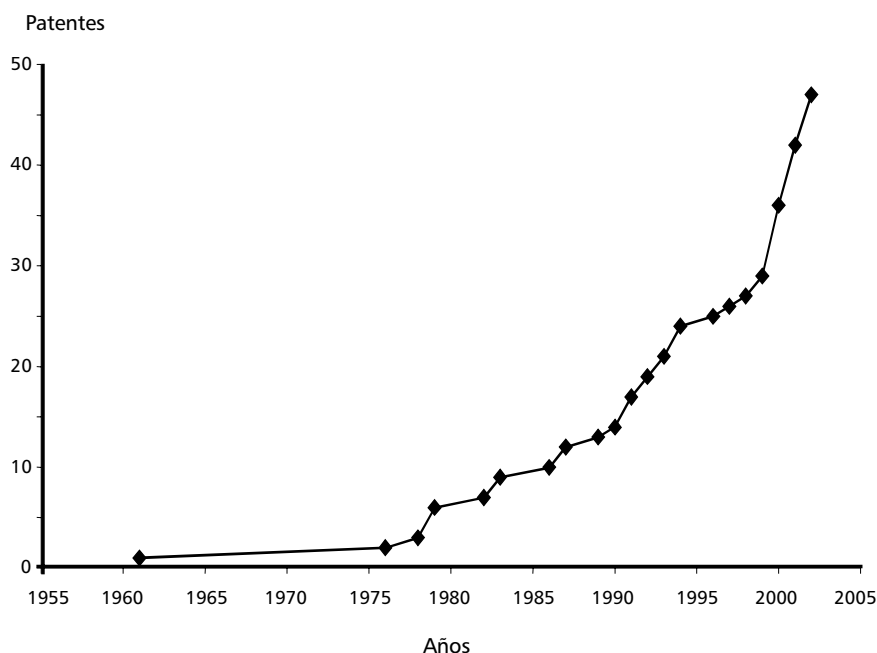


Fig. 3. Análisis de tendencia de la producción de patentes.

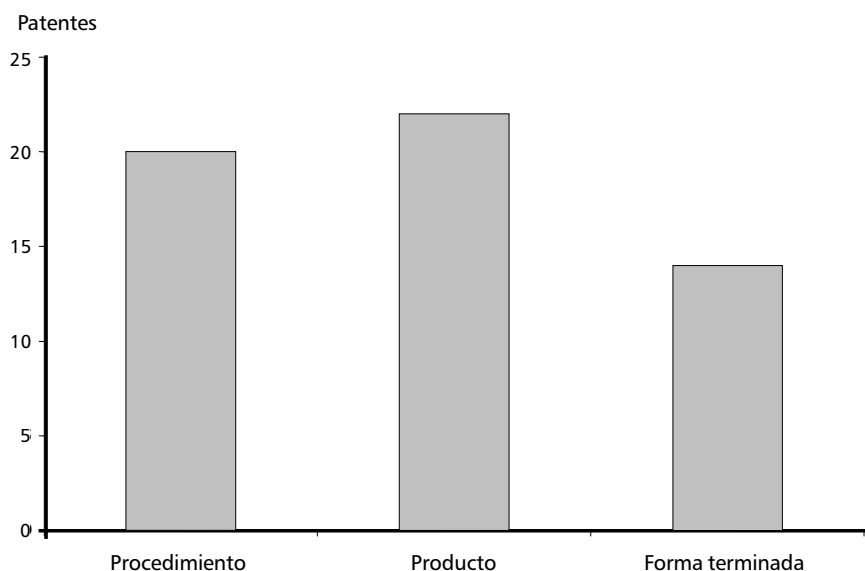


Fig. 4. Comportamiento por objeto de patente.

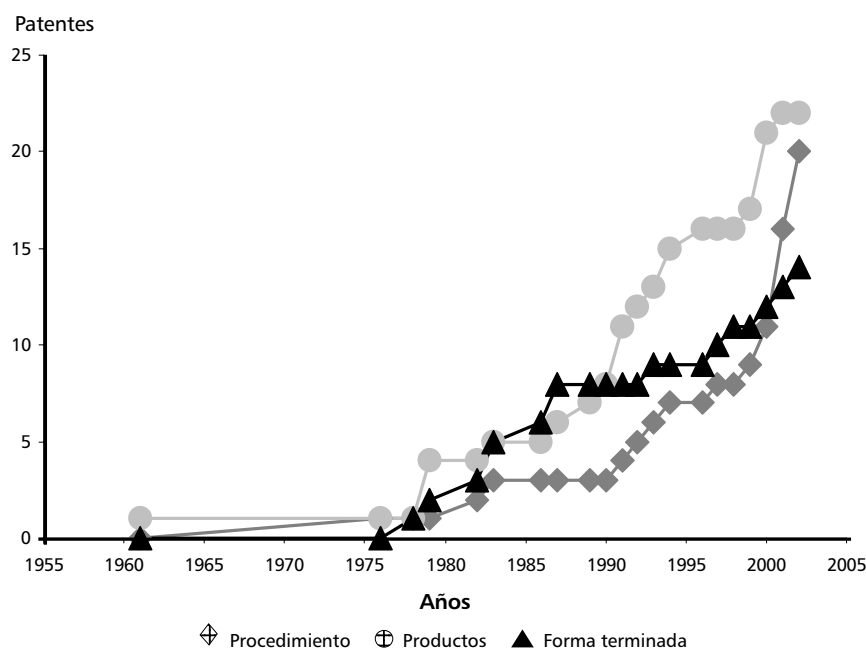


Fig. 5. Tendencia por objeto de patente.

das llega en algunos años a ser superior a las de procedimientos y productos. Y el tercero a partir de 1995, en que se hacen muy agudas las pendientes y se organiza en orden descendente la protección de productos, sobre la protección de procedimientos, quedando en un nivel inferior la protección de formas terminadas en los últimos nueve años.

En este comportamiento puede haber influido el impacto de las nuevas tecnologías de diagnóstico e investigación a partir de 1980, sobre el conocimiento de la enfermedad y su identificación como nicho de mercado por parte las

transnacionales que dedican recursos a la I+D. Este gráfico expresa en alguna medida el curso natural de estos estudios, que se desarrollan por etapas en las que se identifican procedimientos que permiten arribar a nuevos productos, los cuales una vez evaluados en la clínica y aprobados por las entidades reguladoras, transitan a formas terminadas. Este ciclo puede comprender entre 10 y 15 años por medicamento y una gran proporción de los productos protegidos, no emergen posteriormente en la práctica social como nuevos medicamentos.

Principales competidores

Como se ha referido, en los Estados Unidos de Norteamérica tumores de próstata poseen una incidencia elevada, en particular el cáncer de esta glándula afecta a la población masculina en una incidencia superior a la de los de las neoplasias de pulmón. Europa se acerca a esta tendencia y países como Canadá y Japón que poseen sistemas de salud con elevado desarrollo y permiten el diagnóstico y reporte riguroso de sus incidencias.

Este comportamiento es correspondido por los resultados (Fig. 6), los cuales demuestran que Estados Unidos, Alemania, Canadá, Italia y Japón constituyen los cinco principales competidores mundiales en la protección de procedimientos, productos y formas terminadas con patentes.

Países como Israel, Suiza, el Reino Unido y Rusia aparecen también entre los diez primeros competidores en este campo, lo cual debe ser considerado en el momento de identificar proveedores y(o) mercados, de nuevas tecnologías, conocimientos y potenciales medicamentos en el contexto de los tumores de próstata.

Existen actualmente, más de 20 firmas biofarmacéuticas transnacionales que marchan a la cabeza de la competencia global en la protección de objetos de patentes, relacionados con el diagnóstico, el seguimiento evolutivo y el tratamiento de los tumores de la próstata. Nueve firmas resultaron las más representativas (Fig. 7) y puede observarse que son entidades con origen y sedes en Estados Unidos de Norteamérica o en Europa, lo que se corresponde con el hecho de que en estos países, se reportan las mayores incidencias de estas enfermedades y existen sistemas de salud con elevado desarrollo que los convierten en el mercado natural de los nuevos avances diagnósticos o terapéuticos relacionados.

Tendencias del mercado

Lo expuesto anteriormente se confirma en los resultados (Figuras 8 y 9), en los que se evidencia que los Estados Unidos ocupan el mercado mayoritario (56 %) hacia el que se dirigen las patentes, seguidos a una considerable distancia por los países que integran el PCT, en el que participan países desarrollados como los propios Estados Unidos, con Europa y Japón, con países de América Latina como Cuba, México, Brasil conjuntamente con países africanos.

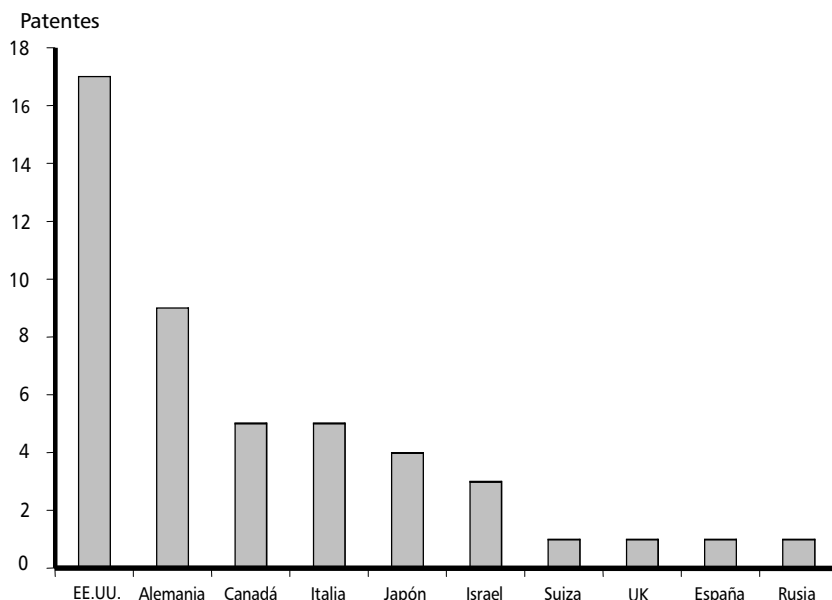


Fig. 6. Prioridades de países hacia donde van dirigidas las patentes.

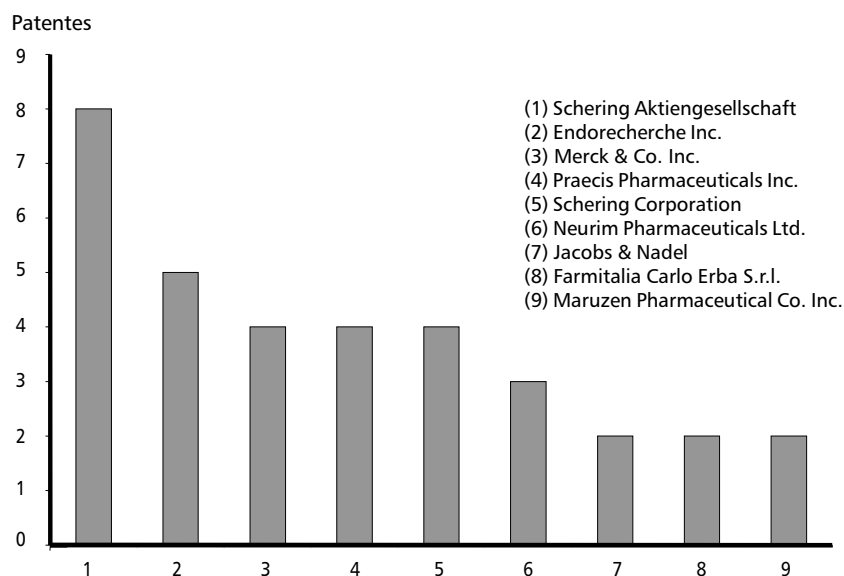


Fig. 7. Principales competidores farmacéuticos.

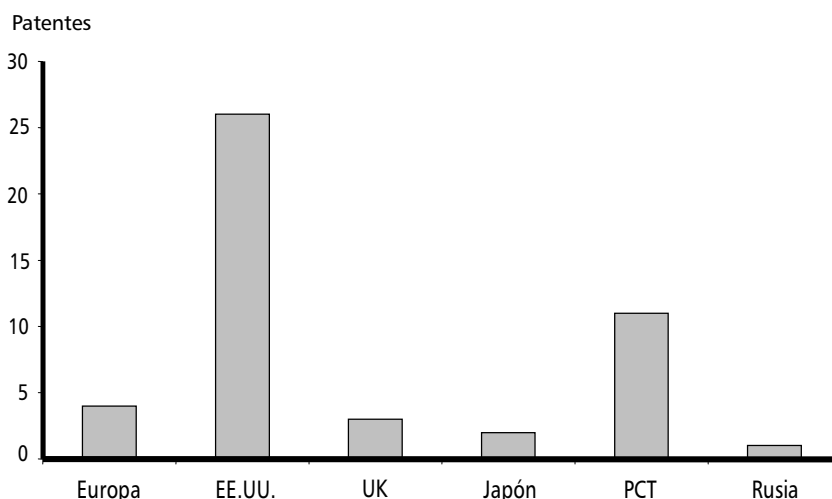


Fig. 8. Mercado al que se dirigen las patentes encontradas.

CONCLUSIONES

En los últimos 15 años ha existido un tendencia global, acentuada significativamente desde hace 5 años, hacia el incremento de la protección con patentes de procedimientos y productos relacionados con los antiandrogénos. Estados Unidos y Europa que reportan las más levadas incidencias de tumores de próstata, se destacan como los principales generadores y también como los mercados prioritarios. Esto puede ser interpretado como un posible espacio hacia donde encaminar la producción científica de algunas de las instituciones cubanas, en el que la competencia por desarrollar objetos de protección con patentes, debe ser correspondida con una posterior inserción de materias primas o formas terminadas en el mercado. Las 5 α -reductasas y los receptores para andrógenos son identificados como los principales blancos terapéuticos por gran parte de la comunidad científica internacional que trabaja en esta dirección. En este contexto, se considera factible evaluar la posibilidad de encaminar recursos hacia la investigación y desarrollo, en las condiciones cubanas, de compuestos que tiendan a reducir o a bloquear la influencia de los andrógenos sobre los tumores de próstata.

AGRADECIMIENTOS

Al Lic. Esteban Pérez por el apoyo brindado en el desarrollo de este trabajo, mediante su revisión y oportunas sugerencias realizadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Mdspain. http://www.medspace.com/ant/n10_mar00/revision.htm, 2001.
2. Cáncer de próstata. <http://www.laboratorioacuna.com.mx/susalud.htm>, 2002.
3. Infomed Red Telemática de Salud en Cuba. <http://www.infomed.sld.cu>, Anuario 2000.
4. Cáncer de próstata. <http://www.urologia-andrologia.com/cancer.html>, 2000.
5. Goodman G.A., Goodman L.S., Gilman A. Farmacología. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, Ed. Editorial Interamericana. 8a ed. 1996.
6. Bratoeff E.T., The Pharmacology of the Antiandrogens. *Chimica OGGI/chemistry today*, 67-69, August, 1997.
7. Flórez J. Farmacología Humana. 3ra Edición. Masson S.A., 867-885, 1997.
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/P10275>. *Androgen receptor*[gi:113830], October, 2004.
9. Witiak D.T., Millar D.D., Andrógenos sintéticos y agentes anabólicos. En Principios de la Química Farmacéutica. Foye W.O., Reverté, S. A., España, 575-578, 1984.

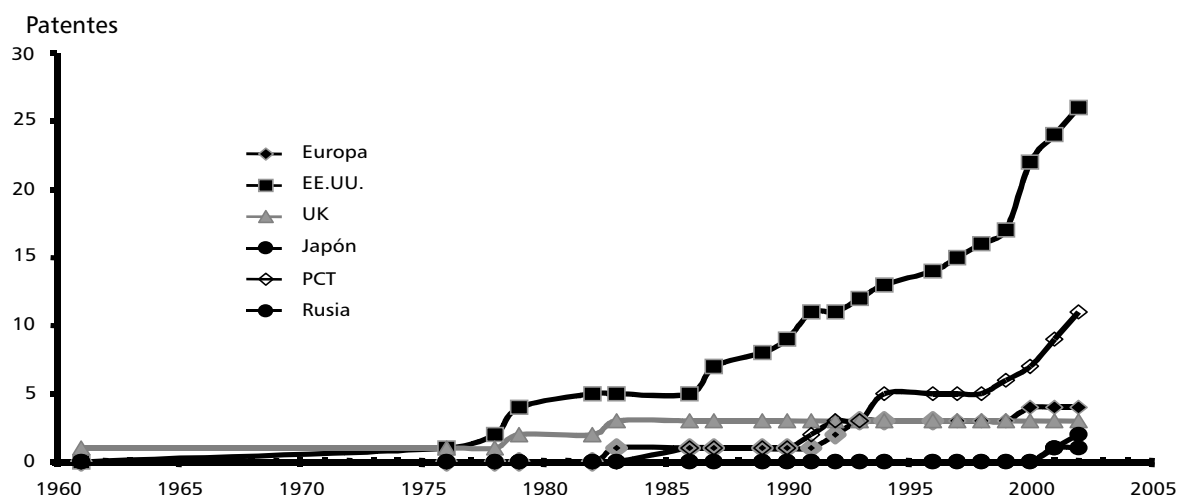


Fig. 9. Tendencia del mercado de patentes relacionadas con Europa, el PCT, entre otros.

10. Murad F., Robert C. y Haynes Jr., Andrógenos y esteroides anabólicos. En Goodman L.S. y Gilman A., Las bases farmacológicas de la terapéutica, III, 1413-1429, Ed. Revolucionaria, La Habana, 1984.
11. Rodríguez Carballido J.A., Cáncer de próstata avanzado. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud, Madrid Vol. 33, No. 3, 34-43, 1995.
12. Bratoeff E., Ramirez E., Steroidal antiandrogens and 5 α -reductase inhibitors, **Current Medicinal Chemistry**, **6**, 1107-1123, 1999.
13. Cabeza M., Androgenic and antiandrogenic effects of progesterone derivatives with different halogens as substituents at the C-6 position, **Steroids**, **64**, 413-421, 1999.
14. Kurata H. y col. Synthesis and testosterone 5 α -reductase-inhibitory activity of 4-aza-5 α -androstane-17-carboxamide compound with an aromatic moiety in the C-17 Carbamyl Group, **Chem. Pharm. Bull.**, **44**, 115-121, 1996.
15. Cabeza M., Synthesis and pharmacological effect of 6-halo-16 β -methylpregnane derivatives, *Proc. West. Pharmacol. Soc.*, **41**, 87-88, 1998.
16. Finasteride-Propecia, http://www.cof.es/pam220/n_med/finast.htm, 2003
17. Inhibidores de la 5 α -reductasa, <http://www.encolombia.com/medicina/urologia/rev-urologia001-n1-obstrucción4.htm>, Publicación de la Sociedad Colombiana de Urología, Vol. X, mayo 2001.
18. Rittmaster R.S., Finasteride, **NEJM**, **330**, 120-125, 1994
19. Thompson Ian.M. y col. Finasteride. **The New England Journal of Medicine**, **349**, 25, 2003.
20. <http://www.buy.avodart.com>, 2003.
21. Finasteride. Efectos adversos, <http://www.manes.com.ar/paginas/104039>, 2001.
22. <http://www.drogueria-saporoti.com.ar/novedades0108.html>, 2003.
23. Avendaño López María del Carmen. A la Química Farmacéutica Parte II, 505-507, Ed. Interamericana, McGraw-Hill, 1953.
24. Reyes M., Tesis en opción al título de Maestro en Ciencias. Síntesis del 17 α -acetoxo-16 β -metil-4,6-pregnadien-3,20-diona, 1996.
25. Abad J.I., Robles J.E., Carrera-Hueso E.J., Toxicidad hepática por flutamida. **Farm. Hosp.**, **19**, 57-58, 1995.
26. Reynolds: Martindale: The Extra Pharmacopoeia (thirtieth edition). The Pharmaceutical Press, London, 482, 1993.
27. Caballería, Aragón y Sanchos. Hepatotoxicidad por flutamida. **Med. Clin.**, **26**, 434, 1994.
28. Dankoff J.S., Near fatal liver dysfunction secondary to administration of flutamide for prostate cancer, **J. Urol.**, **148**, 1914, 1992.
29. Martínez Bruna M.S., Hepatotoxicidad y flutamida. **Med. Interna**, **10**, 566, 1993.
30. Estévez Carrizo Francisco, Hormonoterapia del cáncer de próstata, **Rev. Med., Uruguay**, **17**, 10-16, 2001.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

4. CONFERENCIA INTERNACIONAL MEDIO AMBIENTE SIGLO XXI

Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas, del 8 al 11 de noviembre de 2005.

Temáticas

- Energía, recursos y medio ambiente.
- Desarrollo sostenible y tecnologías limpias.
- La educación ambiental y la comunicación.
- La gestión ambiental y la biodiversidad.

Comité Organizador:

Dra Guiselda Fernández Levi
 Tel.: (5342) 281630; Fax: (5342) 281608
 email: gfernan@fim.uclv.edu.cu
 sitio web: <http://www.uclv.edu.cu>