



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 002 857**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/513 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2017** PCT/EP2017/074849

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018** WO18060463

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017** E 17823017 (3)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2024** EP 3518932

⑮ Título: **Tratamiento del cáncer de próstata**

⑩ Prioridad:

30.09.2016 US 201662402150 P
30.09.2016 US 201662402004 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.03.2025

⑬ Titular/es:

SUMITOMO PHARMA SWITZERLAND GMBH (50.00%)
Aeschengraben 27, Floor 22
4051 Basel, CH y
TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (50.00%)

⑭ Inventor/es:

RAJASEKHAR, VIJAYKUMAR REDDY;
JOHNSON, BRENDAN MARK;
MACLEAN, DAVID B.;
SEELY, LYNN;
MUDD, PAUL, N. y
FAESSEL, HÉLÈNE M.

⑮ Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 3 002 857 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

Tratamiento del cáncer de próstata

5 **Referencia a solicitudes relacionadas**

Campo

10 La presente divulgación se refiere a métodos para tratar el cáncer de próstata, incluyendo el cáncer de próstata avanzado y el cáncer de próstata dependiente de hormonas o sensible a hormonas, en un sujeto mediante una formulación oral. También incluye el tratamiento de hombres con cáncer de próstata resistente a la castración. En particular, la presente divulgación se refiere a métodos para suprimir una o más hormonas sexuales en un sujeto, mediante la administración oral una vez al día de una forma farmacéutica. La presente divulgación también se refiere a un envase de dosificación que tiene una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral separadas.

Antecedentes

20 El cáncer de próstata es la segunda forma más prevalente de cáncer en hombres y la segunda causa principal de muerte por cáncer en hombres en los Estados Unidos. De acuerdo con el National Cancer Institute, aproximadamente 2,9 millones de hombres viven actualmente con cáncer de próstata en los Estados Unidos, y aproximadamente 180.000 hombres son diagnosticados por primera vez en los Estados Unidos cada año.

25 Después del diagnóstico de cáncer de próstata, los tratamientos generalmente incluyen combinaciones de cirugía y radioterapia, pero también se usan terapias de privación de andrógenos, o TPA. El cáncer de próstata responde a la castración quirúrgica y la eficacia de esta terapia es resultado de la eliminación de andrógenos. Un andrógeno puede referirse a cualquier compuesto natural o sintético, normalmente una hormona esteroidea, que estimula o controla el desarrollo y mantenimiento de las características masculinas en vertebrados mediante la unión a los receptores de andrógenos. Los andrógenos incluyen testosterona, dihidrotestosterona (DHT), dehidroepiandrosterona y 30 androstenediona. La mayoría de los cánceres de próstata dependen de los andrógenos y los andrógenos, tales como testosterona, promueven el crecimiento de células neoplásicas de próstata. La TPA reduce drásticamente los niveles de testosterona sérica, bloquea la señalización del receptor de andrógenos y retrasa la progresión del cáncer de próstata. La TPA sirve como alternativa a la castración quirúrgica y es valiosa en el tratamiento del cáncer de próstata.

35 La castración por orquiektomía o un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (agonista del receptor de GnRH) es el principal modo de terapia para cánceres localizados progresivos y metastásicos, y los agonistas de GnRH, tales como acetato de leuprolida, se usan ampliamente. Cuando se administran múltiples dosis de un agonista de GnRH, se produce un aumento temporal en la secreción de gonadotropina. Esto va seguido de una disminución en la capacidad de respuesta (desensibilización) en la glándula pituitaria y una disminución en la secreción 40 de las hormonas sexuales hipofisarias, tales como la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH), lo que da como resultado la disminución de las hormonas sexuales producidas por los testículos, tales como la testosterona y la DHT. El aumento inicial de hormonas provocado por los agonistas de GnRH conduce a un empeoramiento temporal de los síntomas conocido como brote clínico, tal como un aumento en el dolor óseo y, más grave, la compresión de la médula espinal. La eficacia de la terapia con agonistas de GnRH no comienza a 45 manifestarse hasta aproximadamente 3 a 4 semanas después de la dosis inicial. Además, los agonistas de GnRH conocidos son péptidos que no se pueden administrar por vía oral y deben administrarse por vía subcutánea (SC), intravenosa (IV), intramuscular o intranasal. A menudo, estos agonistas de GnRH se administran como formulación de depósito una vez cada 1-3 meses. En consecuencia, es necesario desarrollar un nuevo tratamiento que sea fácil y conveniente de administrar, que no cause brotes clínicos y que permita la suspensión del tratamiento durante diversos 50 períodos de tiempo y un aumento de los niveles de testosterona sérica en un corto período de tiempo una vez que se suspende el tratamiento.

Shore *et al.*, Journal of Urology, 2016, 195 (4S), 654 se refieren a dos ensayos: TAK-385, 120 mg diarios (CD) frente a degarelix para pacientes (pts) que requieren neoadyuvante/adyuvante a la EBRT durante 6 meses (NCT02135445) 55 y TAK-385 continuo, 80 o 120 mg CD frente a leuprolerina (LEU) para PC avanzado (recidiva posterior al tratamiento local o M1; NCT02083185).

Shore *et al.*, European Journal of Cancer, 2015, 51 (Suplemento 3), S474 se refieren al perfil de seguridad y eficacia de TAK-385.

60 El documento CA2978223A1 se refiere a un comprimido que comprende no menos del 25 % en masa de N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)methyl)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea.

65 Maclean *et al.*, J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100 (12), 4579-4587 se refieren a un estudio de aumento de dosis de fase 1, de tres partes, aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo de TAK-385 en 176 voluntarios

varones sanos del Reino Unido.

Miwa *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 54 (14), 4998-5012 se refieren al descubrimiento de 1-[4-[1-(2,6-difluorobencil)-5-[(dimetilamino)methyl]-3-(6-metoxipiridazin-3-il)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il]fenil]-3-metoxiurea (TAK-385).

Nakata *et al.*, European Journal of Pharmacology, 2014 (723), 167-174 se refieren a la supresión del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal por TAK-385 (relugolix).

10 Saad *et al.*, Journal of Clinical Oncology, 2016, 34 (2), 200 se refieren al ensayo clínico número NCT02083185.

Los ensayos clínicos relacionados con relugolix/TAK-385 se analizan en ClinicalTrials.gov con los números de ensayo clínico NCT02135445, NCT02083185 y NCT02396147.

15 **Breve sumario de la divulgación**

Un aspecto de la divulgación se refiere a un compuesto para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)methyl)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el método comprende:

20 administrar al sujeto una formulación de dosis de carga oral que comprende 360 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez el día 1 del período de tratamiento; y

25 administrar al sujeto una formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende 120 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez empezando el día 2 del período de tratamiento.

30 En determinadas realizaciones, el método comprende además suspender la administración de la formulación oral durante un período de suspensión para permitir un aumento de los niveles de testosterona sérica.

En determinadas realizaciones, el nivel de testosterona sérica del sujeto aumenta a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 30 días del comienzo del período de suspensión.

35 En determinadas realizaciones, el nivel de testosterona sérica del sujeto aumenta a más de aproximadamente 280 ng/dl en el plazo de 85 días del comienzo del período de suspensión.

40 En determinadas realizaciones, la administración se suspende después de 24 semanas consecutivas de tratamiento, preferentemente, después de al menos 36 semanas consecutivas de tratamiento, más preferentemente, después de al menos 52 semanas consecutivas de tratamiento.

45 En determinadas realizaciones, el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una enfermedad intercurrente, a recibir radioterapia, a estar postrado en cama, a haber padecido una lesión, a haberse sometido a una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, o a desear un período de recuperación de la función sexual.

50 En determinadas realizaciones, después de la administración de la dosis de mantenimiento durante 48 semanas consecutivas, se logra un nivel de castración médica inferior o igual a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica al comienzo de la semana 5 y se mantiene hasta el final de la semana 48.

55 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un compuesto para su uso en un método para suprimir una o más hormonas sexuales en un sujeto que tiene cáncer de próstata dependiente de hormonas, en donde el compuesto es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)methyl)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprendiendo el método:

60 administrar al sujeto una vez al día durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, una formulación de dosis de carga oral que tiene 360 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

65 administrar al sujeto una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, una formulación de dosis de mantenimiento oral que tiene 120 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En determinadas realizaciones, la hormona sexual es FSH.

- En determinadas realizaciones, después de la administración de la formulación de dosis de carga oral una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de la formulación de dosis de mantenimiento oral empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, se logran niveles de castración profunda inferiores o iguales a 20 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración.
- 5 En determinadas realizaciones, el método comprende además administrar enzalutamida.
- En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, después del período de suspensión, no 10 se reanuda la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación.
- En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica aumenta 15 por encima del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, el nivel de testosterona sérica aumenta a más de aproximadamente 55 ng/dl o más de aproximadamente 350 ng/dl. En determinadas realizaciones, el nivel de testosterona sérica aumenta de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl.
- En algunas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica aumenta al nivel 20 de testosterona sérica del sujeto antes de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación. En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica aumenta al nivel de testosterona sérica del sujeto antes de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación en el plazo de 7 días del comienzo del período de suspensión. En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica aumenta al nivel de testosterona sérica del sujeto antes de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación en el plazo de 45 días del comienzo del período de suspensión.
- 25 En algunas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de hormonas. En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata avanzado. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es metastásico, no metastásico, localmente avanzado, avanzado sensible a hormonas, avanzado resistente a la castración o recurrente. En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata 30 es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. En determinadas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer de próstata es cáncer de próstata no metastásico sensible a hormonas.
- 35 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, dicha administración comprende la administración una vez al día de una formulación de dosis de carga oral de 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1-3 días al comienzo del tratamiento. En algunas realizaciones, dicha administración comprende la administración una vez al día de una formulación de dosis de carga oral de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 480 mg del Compuesto 1, o una cantidad 40 correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después del período de suspensión. En determinadas realizaciones, dicha administración comprende la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la administración una vez al día de la 45 formulación de dosis de mantenimiento oral comienza el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral una vez al día.
- En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el período de suspensión es de hasta 50 52 semanas, hasta 36 semanas, hasta 24 semanas, hasta 12 semanas, hasta 8 semanas o hasta 4 semanas.
- En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el período de suspensión se interrumpe 55 cuando el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) del sujeto es $\geq 20\%$ del nivel de PSA del sujeto del nadir durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es $\geq 50\%$ del nivel de PSA del sujeto antes del tratamiento. En determinadas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es mayor que el nivel de PSA del sujeto al comienzo del período de suspensión. En determinadas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el sujeto experimenta el regreso de los síntomas del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede interrumpirse cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 3 ng/ml, ≥ 10 ng/ml, ≥ 20 ng/ml o ≥ 30 ng/ml.
- 60 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la formulación oral se administra una vez al día durante 12 semanas consecutivas o más, durante 24 semanas consecutivas o más, durante 48 semanas consecutivas o más, durante 52 semanas consecutivas o más, durante 72 semanas consecutivas o más, o durante 96 semanas consecutivas o más.
- 65 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación se suspende después de al menos 24 semanas consecutivas de tratamiento, al

menos 36 semanas consecutivas de tratamiento, o al menos 52 semanas consecutivas de tratamiento.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una enfermedad intercurrente, a recibir radioterapia, a estar postrado en cama, a haber padecido una lesión, a haberse sometido a una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, o a desear un período de recuperación de la función sexual. En algunas realizaciones, el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una enfermedad intercurrente o intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo con un tiempo de recuperación total proyectado de al menos dos semanas. En determinadas realizaciones,

la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende antes de una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende después o durante la intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, una lesión o radioterapia. En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación tiene lugar antes de y durante la intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia y la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende después de la intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia. En algunas realizaciones, la intervención quirúrgica es una cirugía cardíaca, reemplazo de rodilla, reemplazo de cadera,

cirugía abdominal, cirugía pélvica, cirugía vascular, cirugía de columna o un procedimiento de emergencia debido a una lesión. En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el sujeto se identifica como en riesgo de padecer fragilidad posoperatoria aguda. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende durante la enfermedad intercurrente o mientras el sujeto está postrado en cama. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende después de un accidente o lesión que quiere una recuperación prolongada. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se suspende tras un accidente cerebrovascular,

hemorragia cerebral, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, fractura de cadera u otro acontecimiento que dé como resultado una movilidad limitada y que requiera una recuperación prolongada. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación se reanuda después de que el sujeto se recupere de la enfermedad intercurrente, que ya no esté postrado en cama, que haya reanudado sus actividades normales de la vida diaria o haya recuperado un nivel normal de función. En algunas realizaciones, el procedimiento invasivo es una colonoscopia, angioplastia, colocación de endoprótesis, colocación de bobinas endovasculares, reparación endovascular de aneurisma, endoscopia, laparoscopia, artroscopia, cateterización coronaria u otro procedimiento basado en catéter.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica está por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 7 días de la suspensión de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación.

La formulación de dosis de carga oral comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se administra una vez el día 1 del tratamiento, y la formulación de mantenimiento oral comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se administra una vez al día.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la administración es preprandial. En algunas realizaciones, la administración se realiza al menos 1 hora antes de comer o al menos 2 horas después de comer. En determinadas realizaciones, la administración se realiza al menos 30 minutos antes de comer o mientras el sujeto está en ayunas.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la formulación oral, formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral son formulaciones de liberación inmediata.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, la formulación de dosis de mantenimiento oral comprende de 102 mg a 204 mg de manitol, de 6 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón, y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio.

Un aspecto de la divulgación se refiere a cualquiera de los métodos o usos anteriores o posteriores que comprenden además la administración de un antiandrógeno. En determinadas realizaciones de este tipo, el antiandrógeno se selecciona del grupo que consiste en flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drosiprenona, ketoconazol, topilutamida (fluridilo) y cimetidina.

En determinadas realizaciones de cualquiera de los métodos o usos anteriores o posteriores, los métodos o usos comprenden además administrar un inhibidor de liasa CYP17. En determinadas realizaciones de este tipo, el inhibidor de liasa CYP17 es abiraterona.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el nivel de testosterona sérica del sujeto se suprime antes y después de la suspensión de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el método o uso no comprende la administración de un antiandrógeno.

- 5 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el método o uso no comprende la administración de prednisona. En algunas realizaciones, el método o uso comprende además la administración de prednisona.
- 10 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, el método o uso comprende además suspender la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación durante un período de suspensión posterior después de la finalización del período de suspensión y la reanudación de la administración una vez al día de la formulación oral de la divulgación. En algunas realizaciones, el período de suspensión posterior tiene lugar al menos 12 semanas después de reanudar la administración una vez al día de la formulación oral que comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 480 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En determinadas realizaciones de cualquiera de las anteriores o posteriores, en el plazo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 días de la primera administración una vez al día de la formulación oral, o la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral, los niveles de testosterona sérica en el sujeto están en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 4 días de la primera administración una vez al día de la formulación oral, o la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral, los niveles de testosterona sérica en el sujeto están en o por debajo del nivel de castración médica.
- 25 Otros objetos y ventajas de la presente divulgación resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

- 30 La figura 1 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de testosterona durante un período de tratamiento de 28 días de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 35 La figura 2 es una tabla de cambios individuales en la concentración sérica de testosterona de cada nivel de dosis del Compuesto 1 de acuerdo con el Ejemplo 6 en el que las concentraciones de testosterona sérica se representan gráficamente en las figuras 1 y 7.
- 40 La figura 3 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de LH durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 45 La figura 4 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de FSH durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 50 La figura 5 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de dihidrotestosterona (DHT) durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 55 La figura 6 representa gráficamente concentraciones séricas medias de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 60 La figura 7 representa gráficamente concentraciones séricas medias de testosterona durante un período de tratamiento (Parte B) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- 65 Las figuras 8A y 8B representan gráficamente concentraciones séricas medias de testosterona durante un período de tratamiento (Parte B) para 80 mg del Compuesto 1 y 120 mg del Compuesto 1 de acuerdo con el Ejemplo 6.
- La figura 9 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de LH durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- La figura 10 representa gráficamente las concentraciones séricas medias de FSH durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- La figura 11 representa gráficamente concentraciones séricas medias de DHT durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.
- La figura 12 representa gráficamente concentraciones séricas medias de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) a dosis de mantenimiento de 80 mg o 120 mg o un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.

La figura 13 es una tabla del antígeno específico de próstata (PSA) sérico y el cambio del nivel de PSA sérico del paciente antes del comienzo del tratamiento con cada nivel de dosis del Compuesto 1 (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.

5 La figura 14 es una tabla del PSA sérico y cambio del nivel de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento con cada nivel de dosis del Compuesto 1 (Parte B) de acuerdo con el Ejemplo 6.

10 Las figuras 15A, 15B y 15C representan gráficamente concentraciones plasmáticas medias del Compuesto 1 inalterado durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.

15 La figura 16 es una tabla de los parámetros farmacocinéticos (PK) plasmáticos del Compuesto 1 durante un período de tratamiento (Parte A) de acuerdo con el Ejemplo 6.

Las figuras 17A y 17B representan gráficamente concentraciones valle plasmáticas medias del Compuesto 1 inalterado durante un período de tratamiento (Parte B) de acuerdo con el Ejemplo 6.

15 Las figuras 18A y 18B representan gráficamente los perfiles de concentración plasmática media-tiempo del Compuesto 1 después de una única administración de dosis oral (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

20 La figura 19 representa gráficamente los perfiles de concentración plasmática media-tiempo del Compuesto 1 después de una única administración de dosis oral (Parte 1) en condiciones en ayunas y posprandiales de acuerdo con el Ejemplo 7.

25 La figura 20 es una tabla de los parámetros farmacocinéticos (PK) plasmáticos y urinarios medios después de una única administración de dosis del Compuesto 1 oral (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

Las figuras 21A y 21B representan gráficamente los perfiles de concentración plasmática media-tiempo del Compuesto 1 después de una administración de dosis oral única y múltiple (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

30 La figura 22 es una tabla de los parámetros farmacocinéticos (PK) plasmáticos y urinarios medios del Compuesto 1 obtenidos después del día 1 después de la administración oral del Compuesto 1 (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

35 La figura 23 es una tabla de los parámetros farmacocinéticos (PK) plasmáticos y urinarios medios del Compuesto 1 obtenidos después del día 14 después de la administración oral múltiple del Compuesto 1 (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

40 La figura 24 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 25 representa gráficamente la evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una única administración de dosis del Compuesto 1 (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

45 La figura 26 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 27 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

50 La figura 28 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de dihidrotestosterona (DHT)-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) de acuerdo con el Ejemplo 7.

55 La figura 29 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 30 representa gráficamente la evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una administración de dosis múltiple del Compuesto 1 (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

60 Las figuras 31A y 31B son una tabla de los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 32 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

65 La figura 33 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de dihidrotestosterona (DHT)-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 34 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) de acuerdo con el Ejemplo 7.

5 La figura 35 representa gráficamente la evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una administración de dosis múltiple del Compuesto 1 (Parte 3) de acuerdo con el Ejemplo 7.

10 La figura 36 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) de acuerdo con el Ejemplo 7.

10 La figura 37 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) de acuerdo con el Ejemplo 7.

15 La figura 38 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de dihidrotestosterona (DHT)-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) de acuerdo con el Ejemplo 7.

La figura 39 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

20 La figura 40 representa gráficamente la evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una administración de dosis múltiple del Compuesto 1 (Parte 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

25 La figura 41 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

25 La figura 42 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

30 La figura 43 es una tabla de los datos de la concentración sérica media de dihidrotestosterona (DHT)-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

35 Las figuras 44A, 44B, 44C y 44D representan gráficamente la evolución temporal de la supresión de testosterona sérica después del tratamiento (Parte 2) con el Compuesto 1 en hombres sanos durante 14 días de acuerdo con el Ejemplo 7.

35 La figura 45 representa gráficamente la correlación entre la supresión de testosterona sérica y la exposición en estado estable al Compuesto 1 en hombres sanos (Parte 2) de acuerdo con el Ejemplo 7.

40 Las figuras 46A, 46B, 46C y 46D representan gráficamente la evolución temporal de la supresión de testosterona sérica después del tratamiento (Partes 3 y 4) con el Compuesto 1 en hombres sanos durante 28 días de acuerdo con el Ejemplo 7.

45 Las figuras 47A y 47B representan gráficamente el porcentaje de sujetos que alcanzan niveles de testosterona sérica por debajo de los de castración después de 28 días de tratamiento (Partes 3 y 4) con el Compuesto 1 de acuerdo con el Ejemplo 7.

50 La figura 48 representa gráficamente la correlación entre la supresión de testosterona sérica y la exposición en estado estable al Compuesto 1 en hombres sanos (Partes 3 y 4) de acuerdo con el Ejemplo 7.

50 La figura 49 es una tabla de los datos de la tasa de castración y castración profunda para el Compuesto 1 en comparación con degarelix de acuerdo con el Ejemplo 9. IC = intervalo de confianza, C4S = una vez cada 4 semanas, CD = diariamente. (a) La tasa de castración se definió como la proporción estimada de pacientes que tienen concentraciones séricas de testosterona <50 ng/dl en todas las visitas programadas desde la Semana 5, Día 1 hasta el punto temporal específico (Semana 25, Día 1). (b) El IC del 95 % bilateral se calculó usando el método de aproximación a la normal, si el número de pacientes sin castración era = 5 en cualquier grupo de tratamiento, se presentaba el IC exacto. (c) La tasa de castración profunda se definió como la proporción estimada de pacientes que tenían concentraciones séricas de testosterona <20 ng/dl en todas las visitas programadas desde la Semana 13, Día 1 hasta el punto temporal específico (Semana 25, Día 1).

60 La figura 50 representa gráficamente una curva de supervivencia de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la recuperación de testosterona sérica (es decir, el nivel de testosterona sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento o >280 ng/dl) de acuerdo con el Ejemplo 9. TPA = terapia de privación de andrógenos, CD = diariamente, SC = subcutánea. (a) El tiempo hasta la recuperación de testosterona sérica se definió como el tiempo desde 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix hasta la recuperación de testosterona sérica. La recuperación de testosterona sérica se definió como el regreso al nivel de testosterona sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento o >280 ng/dl, lo que ocurra

primero. Se censuró para pacientes que comenzaron una TPA alternativa sin recuperación en la última evaluación de laboratorio de testosterona sérica antes del inicio de la TPA.

5 La figura 51 es una tabla del tiempo hasta la recuperación de testosterona sérica (es decir, el nivel de testosterona sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento o >280 ng/dl) de acuerdo con el Ejemplo 9. IC = intervalo de confianza, Máx = máxima, Mín = mínima, NE = no estimable, C4S = una vez cada 4 semanas, CD = diariamente. * indica una observación censurada. (a) El tiempo hasta la recuperación de testosterona sérica se definió como el tiempo desde 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix hasta la recuperación de testosterona sérica. La recuperación de testosterona sérica se definió como el regreso al nivel de testosterona sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento o >280 ng/dl, lo que ocurra primero. Se censuró para pacientes que comenzaron una TPA alternativa sin recuperación en la última evaluación de laboratorio de testosterona sérica antes del inicio de la TPA. (b) Probabilidad del acontecimiento (n = número de sujetos en riesgo). (c) 4, 8 o 12 semanas a partir de 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4, 8 o 12 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix. (d) El IC del 95 % bilateral para la proporción se calculó usando el método de aproximación a la normal.

10 La figura 52 representa gráficamente la reducción del PSA proporcionada en el Ejemplo 8.

15 La figura 53 representa gráficamente la recuperación de los niveles de testosterona sérica proporcionada en el Ejemplo 9.

20 La figura 54 representa gráficamente el ensayo clínico detallado en el Ejemplo 11. El Compuesto 1 se dosificará diariamente (Día 1 a Semana 48, Día 7). El acetato de leuprolida se dosificará cada 12 semanas (Día 1; Semana 13, Día 1; Semana 25, Día 1; y Semana 37, Día 1). *Las visitas de recuperación de testosterona de +60 días y +90 días se realizarán con un subconjunto de pacientes.

Descripción detallada

25 Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o diagnóstico *in vivo* se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

30 En el presente documento se divulan métodos para usar un antagonista de GnRH activo por vía oral (antagonista del receptor de GnRH), el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día para el tratamiento del cáncer de próstata. El cáncer de próstata puede ser cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata avanzado, cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas, metastásico, no metastásico, localmente avanzado, avanzado dependiente de hormonas, avanzado resistente a la castración, recurrente, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas o cáncer de próstata no metastásico sensible a hormonas. Después de la administración a un sujeto, las formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, inhiben rápidamente la producción de hormonas sexuales, tales como la testosterona, LH y FSH, y no están asociadas con un agravamiento inicial de los síntomas, también conocido como brotes clínicos u hormonales.

35 A diferencia de los agonistas de GnRH, tales como acetato de leuprolida, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una formulación oral y no es una formulación de depósito o de liberación lenta y, una vez que se suspende el tratamiento, los niveles hormonales aumentan y pueden volver a los niveles hormonales séricos del sujeto antes del comienzo del tratamiento (es decir, niveles iniciales) después de que se interrumpe la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionando así un mayor control para los pacientes y sus médicos. Por lo tanto, en contraste con un tratamiento que usa inyecciones de depósito, los métodos de tratamiento y los usos de esta divulgación permiten períodos de suspensión en los que los sujetos pueden detener el tratamiento durante un período de tiempo y a continuación reiniciar el tratamiento sin efectos adversos. La suspensión del tratamiento puede planificarse (por ejemplo, antes, durante o después de una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo programado (por ejemplo, cirugía de reemplazo de rodilla o colonoscopia)) o se puede implementar después de que el sujeto experimente, por ejemplo, una enfermedad o lesión intercurrente. En cualquier escenario (planificado o no planificado), aumentar los niveles de testosterona sérica facilita la recuperación o ayuda a mantener la salud física del sujeto.

40 Además, en algunos pacientes que reciben antagonistas de GnRH o agonistas de GnRH, incluso después de interrumpir el tratamiento durante períodos de tiempo significativos, no se alcanzan los niveles de testosterona sérica previos al tratamiento. Miranda *et al.*, The Journal of Urology, 16 de mayo de 2017, Volumen 197, Número 4, e1221 - e1222 (observaron que el 23 % de los pacientes que recibieron TPA con un agonista de GnRH mantuvieron los niveles de testosterona de castración médica 24 meses después del cese de la TPA); Tsumura *et al.*, World J. Radiol., 28 de diciembre de 2015; 7(12): 494-500 (observaron que cinco años después del cese de la terapia con agonistas de GnRH, aproximadamente una quinta parte de los pacientes todavía tenían niveles de testosterona de castración médica). Una de las ventajas del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es que, como se muestra en el

Ejemplo 9 y las figuras 50 y 53, el 43 % de los sujetos alcanzan niveles de testosterona sérica previos al tratamiento o un nivel de testosterona sérica igual o superior a 280 ng/dl en 12 semanas, frente a solo el 5,3 % con degarelix.

5 La divulgación proporciona métodos y usos para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite que comprenden administrar, una vez al día, formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los sujetos tratados una vez al día con formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, experimentan un aumento en los niveles de testosterona sérica después de la última dosis de la formulación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, la divulgación proporciona métodos para usar formulaciones orales que comprenden el

10 Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica a un nivel por encima de 50 ng/dl. La administración una vez al día de formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede suspender durante un período de suspensión, lo que conduce a un aumento en los niveles de testosterona sérica del sujeto poco después del comienzo del período de suspensión. Por ejemplo, para la mayoría de los sujetos,

15 los niveles de testosterona sérica aumentarán en el plazo de 1 semana del comienzo de un período de suspensión. Un aumento del nivel de testosterona sérica de un sujeto puede ser muy beneficioso para sujetos que experimentan una enfermedad intercurrente, que reciben radioterapia, que están postrados en cama, que han padecido una lesión, que han tenido una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, o que desean un período de recuperación de la función sexual (por ejemplo, el 25.º aniversario de bodas). Los niveles más altos de testosterona sérica pueden

20 ser beneficiosos en estos sujetos porque la testosterona tiene un efecto anabólico, que ayuda a reconstruir los tejidos, aumentar el peso y la masa muscular y promover el crecimiento y la mineralización de los huesos. El tratamiento también se puede suspender para mejorar la calidad de vida y los niveles de energía del sujeto; para ayudar a la curación después de una lesión, enfermedad, cirugía o radioterapia; para ayudar a los sujetos a mantener el control de sus estilos de vida; y para ayudar a recuperar la fuerza y la movilidad después de una enfermedad intercurrente.

25 Incluso antes de que los niveles de testosterona sérica alcancen el nivel de testosterona sérica del sujeto antes de comenzar el tratamiento, el beneficio de un aumento de testosterona sérica en comparación con un nivel de castración médica puede ser importante en la recuperación de un sujeto de, por ejemplo, una cirugía, tal como un reemplazo de rodilla o una cirugía de cadera (ya sea planificada o no planificada). La contribución de la testosterona a la reconstrucción del tejido y al aumento de la masa muscular puede ser un factor para el éxito de la fisioterapia

30 posoperatoria y la recuperación del rango de movimiento, la movilidad y la fuerza. La administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede reanudar al final del período de suspensión. Como alternativa, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se reanuda necesariamente después de la suspensión de la administración una vez al día, por ejemplo, si los niveles de antígeno específico de

35 próstata (PSA) permanecen a un nivel aceptable durante el período de suspensión.

Tras el tratamiento inicial o la reanudación de la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica típicamente descienden hasta o por debajo de los niveles de castración médica en el plazo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación. Esto contrasta con la leuprolida y otros agonistas de GnRH. Si un sujeto detiene y reinicia el tratamiento con leuprolida u otros agonistas de GnRH, puede llevar hasta un mes observar una disminución en los niveles de testosterona sérica del sujeto. Además, la disminución máxima del PSA, o nadir del PSA, tiene lugar más rápidamente con la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que con los agonistas de GnRH. La administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, también da como resultado una supresión rápida (en cuestión de días) y completa de la FSH a diferencia de los agonistas de GnRH. Existe una correlación entre niveles más elevados de FSH y la progresión del cáncer de próstata, ya que la FSH estimula los receptores de FSH expresados en las células endoteliales de los vasos sanguíneos tumorales en especímenes de cáncer de próstata. Además, los pacientes con niveles bajos de FSH tienen un tiempo significativamente más largo hasta la resistencia a la castración.

Estas ventajas de los métodos y usos actuales son importantes en el ámbito del tratamiento, por ejemplo, cuando un sujeto puede estar recibiendo un tratamiento de radiación o cuando hay una afección o un procedimiento no relacionado con el tratamiento contra el cáncer de próstata. Por ejemplo, como se ha indicado previamente, se considera un sujeto sometido a un tratamiento contra el cáncer de próstata que está implicado en un accidente de tráfico. Tanto si se requiere una intervención quirúrgica para facilitar la recuperación del accidente de tráfico como si no, unos niveles de testosterona sérica más elevados ayudarán a la recuperación del sujeto, tal como en la reconstrucción de los tejidos dañados o en la promoción de la mineralización de los huesos en el caso de fracturas. A diferencia de una pauta de tratamiento que implica una formulación de depósito, que se inyecta y requiere un largo período de tiempo para que los niveles de testosterona sérica de un sujeto aumenten incluso después de que se haya completado el período de tratamiento nominal, los presentes métodos y usos permiten la suspensión del tratamiento deteniendo la administración una vez al día de las formulaciones orales, lo que conduce a un aumento inmediato de los niveles de testosterona sérica, sin efectos adversos en respuesta a acontecimientos inesperados. Además, cuando se planifiquen cirugías futuras, por ejemplo, un reemplazo de cadera o rodilla, el tratamiento se puede suspender poco antes o en el momento de la cirugía para garantizar una recuperación óptima del paciente después de la cirugía y potencialmente mejores resultados debido a niveles más altos de la hormona anabólica testosterona. Los métodos y

usos divulgados en el presente documento pueden permitir la reanudación de la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante la etapa de recuperación posoperatoria si el cáncer de próstata de un sujeto comienza a empeorar o diseminarse. Tras la reanudación de la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión para una 5 cirugía, los niveles de testosterona sérica típicamente descienden hasta o por debajo de los niveles de castración médica en el plazo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación. Dado que puede llevar hasta un mes observar una disminución en los niveles 10 de testosterona sérica de un sujeto después de administrar formulaciones de depósito de agonistas de GnRH, los tratamientos que implican estos agonistas pueden no tener tanta flexibilidad como los tratamientos que implican la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La disminución máxima del PSA, o nadir del PSA, también puede tener lugar más rápidamente con la administración una vez al día 15 del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión que con agonistas de GnRH. La administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, puede dar como resultado una supresión rápida (en cuestión de días) y completa de la FSH a diferencia de los agonistas de GnRH.

La terapia intermitente permitida por los métodos, usos y formulaciones de esta divulgación puede prevenir el cambio 20 del cáncer de próstata dependiente de hormonas a independiente de andrógenos. La independencia de los andrógenos puede ser una propiedad intrínseca, pero latente, de algunas células de cáncer de próstata que se activa en respuesta a la privación de andrógenos. La terapia intermitente con el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, divulgada en el presente documento, podría dosificarse de modo que no se produzca una privación completa y continua de andrógenos, lo que posiblemente impida la independencia de los andrógenos. En lugar de tener un nivel bajo y estable de testosterona sérica, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable 25 del mismo, puede permitir fluctuaciones variables (muchos picos y valles) con la testosterona. "Tratamiento intermitente", "terapia intermitente" o "dosificación intermitente" pueden referirse a un tratamiento que se interrumpe y se reanuda o a un "descanso farmacológico". Un ejemplo de tratamiento intermitente es detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación una vez que el PSA desciende a un nivel muy bajo y si el nivel de PSA comienza a aumentar, reiniciar la administración una vez al día. Otra forma de terapia intermitente que usa los 30 métodos y usos reivindicados puede emplear la terapia durante períodos de tiempo fijos, por ejemplo, 6 meses seguidos de 6 meses sin tratamiento.

El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene un inicio de acción más rápido que los 35 agonistas de GnRH actualmente disponibles y, a diferencia de los agonistas peptídicos de GnRH disponibles que se administran por vía subcutánea o intranasal, el Compuesto 1 es una preparación no peptídica que puede administrarse por vía oral y una vez al día. En comparación con los agonistas de GnRH, tales como acetato de leuprolida, que típicamente se administra como una formulación de depósito, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ofrece varias ventajas. Dichas ventajas pueden incluir, pero sin limitación, administración oral, inicio rápido de la supresión de testosterona sérica en cuatro días, inicio rápido de la supresión de FSH sérica, descenso rápido del PSA, ausencia de brote clínico, carencia de necesidad de terapia antiandrógena para proteger al paciente de los 40 síntomas de brotes clínicos. La capacidad de suspender el tratamiento durante períodos de tiempo puede conducir a un aumento de los niveles de testosterona sérica poco después de suspender el tratamiento y también puede hacer que la testosterona sérica vuelva al nivel de testosterona sérica del sujeto antes de comenzar el tratamiento después de suspender el tratamiento, dependiendo del período de suspensión, y cada uno de estos resultados puede dar como resultado rápidamente mejoras en la calidad de vida, la curación y los niveles de energía.

45 El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también ofrece ventajas sobre otros antagonistas de GnRH. La administración oral una vez al día de formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, permite que los niveles hormonales, tales como los niveles de testosterona sérica, regresen a los niveles hormonales séricos del sujeto antes de comenzar el tratamiento más rápidamente que una formulación de depósito de antagonista de GnRH, tal como degarelix, después de la interrupción. La opción de niveles de testosterona sérica aumentados, incluyendo un retorno al nivel de testosterona sérica del sujeto antes de comenzar el tratamiento, es deseable para los pacientes que desean eliminar cualquier efecto no deseado de la supresión hormonal. El retorno más rápido de los niveles hormonales a los niveles hormonales séricos del sujeto antes del comienzo del tratamiento también es ventajoso en la restauración de los niveles de energía y fuerza en los 50 hombres, por ejemplo, por las razones tales como las descritas anteriormente. Sin embargo, cuando los síntomas o marcadores (por ejemplo, los niveles de PSA) del cáncer de próstata indican que es aconsejable reanudar el tratamiento, la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede reanudarse en poco tiempo, con un inicio de acción rápido y sin un brote clínico.

60 En el presente documento se proporciona el uso de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. También se proporcionan formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

65 En lo sucesivo en el presente documento se describen realizaciones adicionales de la presente divulgación, en las

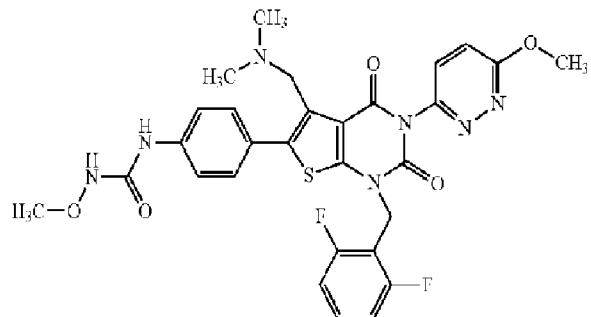
que se ilustran algunas, pero no todas, las realizaciones de la divulgación.

Cada realización divulgada en el presente documento puede usarse de forma individual o junto con cualquier otra realización divulgada en el presente documento.

5

Compuestos

Como se usa en el presente documento, el Compuesto 1, concretamente N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, se representa por la fórmula:



15 El Compuesto 1 y las composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto 1 se pueden producir mediante métodos descritos en la Patente de EE. UU. 7.300.935, Patente de EE. UU. N.º 8.058.280, Patente de EE. UU. N.º 9.346.822, Patente de EE. UU. N.º 9.758.528, Patente de EE. UU. N.º 8.735.401 y documento WO 2016136849.

20 En algunas realizaciones, el Compuesto 1 es una sal farmacéuticamente aceptable. Los compuestos y composiciones "fisiológicamente aceptables", "farmacéuticamente aceptables" o "farmacológicamente aceptables" pueden incluir materiales que no son biológicamente, o de otro modo, no deseables. Por ejemplo, el material puede administrarse a un individuo sin causar ningún efecto biológico sustancialmente no deseable ni interactuar de manera perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido. En determinadas realizaciones de este tipo, la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Dichas sales incluyen, pero sin limitación, sales con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares), y sales con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares).

30 A lo largo de la presente divulgación, las cantidades de Compuesto 1 divulgadas se refieren a la cantidad de forma libre del Compuesto 1 presente en la formulación. Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad correspondiente" se refiere a la cantidad de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 requerida para obtener la cantidad de forma libre del Compuesto 1 indicada en la formulación. Resultará evidente para un experto en la técnica cómo calcular la "cantidad correspondiente" de la sal de un compuesto, tal como la cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1, teniendo en cuenta la diferencia de peso molecular entre la forma libre de un compuesto y una forma de sal. Por ejemplo, 80,0 mg de base libre del compuesto corresponderían a 84,7 mg de la sal de HCl.

40 El Compuesto 1 se ha caracterizado como un antagonista de GnRH no peptídico, activo por vía oral. Se ha demostrado que el Compuesto 1 antagoniza GnRH a través de los receptores de GnRH, que están presentes en los basófilos del lóbulo anterior de la pituitaria (células secretoras), e inhibe la secreción estimulada por GnRH de LH y FSH de estas células. Como resultado, el fármaco disminuye las concentraciones sanguíneas de hormonas, incluyendo testosterona. El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mejora los síntomas clínicos observados en pacientes con cáncer de próstata. La administración de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también provoca una rápida disminución de los niveles de PSA sérico. Dado que el Compuesto 1 es un antagonista de GnRH, no provoca un brote clínico y tiene un inicio de acción más rápido que los agonistas de GnRH. A diferencia de los agonistas de GnRH, el compuesto 1 no es una preparación peptídica.

Usos terapéuticos y métodos de tratamiento

50 En el presente documento se divultan métodos para usar un antagonista de GnRH activo por vía oral, administrado una vez al día, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer de próstata.

La presente divulgación proporciona formulaciones orales que comprenden 120 mg o 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede emplear en métodos y usos para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite. "Cáncer de próstata" puede incluir cualquier cáncer de próstata, tales como los descritos en el presente documento. La mayoría de los cánceres de próstata son adenocarcinomas, pero en raras ocasiones también pueden incluir cáncer de células transicionales (uroteliales), escamocelulares, microcíticos, carcinoides o sarcomas. El cáncer de próstata puede diseminarse más allá de la próstata (por ejemplo, cáncer de próstata avanzado) o puede ser no metastásico. "Cáncer de próstata no metastásico" puede referirse al cáncer de próstata que no se ha diseminado desde el sitio primario de la próstata y puede ser sensible a las hormonas. Se usa terapia hormonal para reducir los niveles de testosterona sérica en el cáncer de próstata. La terapia hormonal también se puede usar para reducir los niveles séricos de PSA y FSH en el cáncer de próstata. Un "paciente" o un "sujeto" puede referirse a un mamífero o a un no mamífero. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, cualquier miembro de la clase *Mammalia*: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja, tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de animales que no son mamíferos incluyen, pero sin limitación, aves, peces y similares. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el mamífero es un ser humano. En algunas realizaciones de la presente divulgación, el paciente o sujeto es un hombre humano.

En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de hormonas. "Cáncer de próstata dependiente de hormonas", "cáncer de próstata sensible a hormonas", "cáncer de próstata dependiente de andrógenos" o "cáncer de próstata sensible a andrógenos" puede referirse a un cáncer de próstata que necesita niveles relativamente altos de andrógenos para crecer temprano en su desarrollo. Tal cáncer de próstata puede denominarse dependiente de andrógenos/hormonas o sensible a andrógenos/hormonas porque los tratamientos que disminuyen los niveles de andrógenos o bloquean la actividad de los andrógenos pueden inhibir eficazmente su crecimiento.

En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata avanzado. El cáncer de próstata se considera típicamente "avanzado" si se ha diseminado más allá de la glándula prostática y el área alrededor de la próstata. Puede diseminarse a tejidos cercanos, ganglios linfáticos, huesos u otras partes del cuerpo. Cuando se disemina a tejidos directamente adyacentes a la glándula prostática, a menudo se denomina "cáncer de próstata localmente avanzado". Cuando se disemina más allá de los tejidos directamente adyacentes a la glándula prostática, típicamente se denomina "cáncer de próstata metastásico". Típicamente, el cáncer de próstata metastásico puede haberse diseminado típicamente al hueso, pulmón, hígado, cerebro, ganglios linfáticos fuera de la pelvis u otros órganos, y puede ser sensible a las hormonas. Los siguientes tipos de cáncer de próstata también se consideran generalmente "avanzados": Recaída bioquímica del PSA después de una cirugía primaria o radioterapia con intención curativa; cáncer de próstata metastásico recién diagnosticado; enfermedad localizada avanzada para la que no está indicada la radioterapia o la cirugía inmediatas, u hombres cuya enfermedad progresó después de una prostatectomía o radiación. La recidiva clínica del cáncer de próstata avanzado se produce cuando está asociado con síntomas. Por lo tanto, el cáncer de próstata "avanzado" puede estar presente con o sin evidencia en pruebas de diagnóstico por imagen y con o sin síntomas clínicos. Los métodos de tratamiento y usos de esta divulgación incluyen el tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado.

En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas. "Cáncer de próstata avanzado dependiente de hormonas", "cáncer de próstata avanzado sensible a hormonas", "cáncer de próstata avanzado dependiente de andrógenos" o "cáncer de próstata avanzado sensible a andrógenos", como se usan en el presente documento, pueden referirse a cáncer de próstata que se ha diseminado más allá de la glándula prostática y el área alrededor de la próstata. El crecimiento del cáncer de próstata se suprime o el cáncer puede incluso encogerse cuando se suprinen los niveles de andrógenos (por ejemplo, terapia hormonal que reduce la testosterona sérica por debajo de los niveles de castración <50 ng/dl).

En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es localmente avanzado, avanzado resistente a la castración o recurrente. "Cáncer de próstata localmente avanzado" puede referirse a un cáncer que ha comenzado a salir de la próstata o se ha diseminado al área justo fuera o cerca de la próstata. También puede caracterizarse como cáncer de próstata en estadio T3 o T4. Puede haberse diseminado a uno o más de, por ejemplo, la cápsula prostática, las vesículas seminales, los ganglios linfáticos pélvicos, la vejiga y el recto. "Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración" o "cáncer de próstata avanzado resistente a hormonas" puede referirse a un cáncer de próstata resistente a la castración que se ha diseminado más allá de la glándula prostática y el área que rodea la próstata. Este tipo de cáncer continúa creciendo y progresando incluso cuando los niveles de andrógenos en el cuerpo son extremadamente bajos o indetectables. "Cáncer de próstata recurrente" puede referirse a un cáncer de próstata que se ha detectado o que ha regresado después del tratamiento inicial, tal como después de una cirugía, radioterapia o terapia hormonal. El cáncer de próstata recurrente puede tener una recidiva bioquímica o clínica. Algunos pacientes pueden tener solo un aumento en el nivel de PSA como evidencia del cáncer de próstata recurrente (recidiva bioquímica) y otros tendrán evidencia de cáncer de próstata recurrente en radiografías y exploraciones (recidiva clínica). "Recidiva bioquímica" puede referirse al regreso del cáncer de próstata después del tratamiento inicial, pero el regreso no puede medirse mediante métodos de diagnóstico por imagen estándar. Por lo tanto, el cáncer de próstata puede estar presente con o sin evidencia en pruebas de diagnóstico por

- 5 imagen y con o sin síntomas clínicos. El regreso del cáncer de próstata se identifica por un aumento en el PSA según se determina mediante un análisis de sangre. Los criterios para la recurrencia bioquímica pueden incluir un aumento del PSA de "hadir + 2 ng/ml" en caso de recaída después de la radioterapia, >0,2 ng/ml si es recurrente después de la prostatectomía y >2 ng/ml si es recurrente después de todos los demás tratamientos. "Recidiva clínica" puede referirse al regreso de los síntomas clínicos asociados con el crecimiento o la diseminación del cáncer de próstata después del tratamiento inicial del cáncer de próstata.
- 10 En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata resistente a la castración. En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. "Cáncer de próstata resistente a la castración" o "cáncer de próstata resistente a hormonas" puede referirse al cáncer de próstata que continúa creciendo incluso cuando los niveles de andrógenos en el cuerpo son extremadamente bajos o indetectables. Por ejemplo, con el cáncer de próstata resistente a la castración, el PSA puede aumentar o el cáncer puede mostrar otros signos de crecimiento incluso después de usar terapia hormonal para llevar la testosterona sérica a niveles de castración (<50 ng/dl). Para el cáncer de próstata resistente a la castración, se continúa con la terapia hormonal (por ejemplo, supresión de los niveles de testosterona sérica) y se añaden terapias adicionales al protocolo de tratamiento además de la administración continua de fármacos usados para reducir la testosterona sérica. El cáncer de próstata resistente a la castración puede ser cáncer de próstata metastásico (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración) o no metastásico (cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración). "Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración" o "cáncer de próstata metastásico resistente a la castración" puede referirse a un cáncer de próstata que se ha diseminado más allá de la próstata y continúa creciendo y progresando (incluyendo, pero sin limitación, un aumento del PSA) en el contexto de niveles de andrógenos suprimidos (es decir, terapia hormonal que reduce la testosterona sérica por debajo de los niveles de castración <50 ng/dl). En algunas realizaciones, la administración una vez al día de una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce los niveles de FSH sérica y, por lo tanto, puede reducir la tasa de sujetos que desarrollan cáncer de próstata resistente a la castración. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, reduce los niveles de FSH sérica y, por lo tanto, puede retrasar el desarrollo del cáncer de próstata resistente a la castración. En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas. En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata no metastásico sensible a hormonas.
- 15 30 35 40 45 50 55
- 30 35 40 45 50 55
- 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55
- 60 65
- En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el cáncer de próstata es cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo. El "cáncer de próstata avanzado sin tratamiento hormonal previo" se puede subdividir en dos patologías: Recidiva bioquímica o cáncer de próstata metastásico tradicional y puede caracterizarse por no haber recibido terapia hormonal o terapia de privación de andrógenos (TPA) previa.
- Como se usa en el presente documento, "formulación oral" abarca las expresiones "formulación de dosis de carga oral", "dosis de carga oral", "dosis de carga oral", "formulación de dosis de mantenimiento oral", "dosis de mantenimiento oral", y similares, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Una "formulación de dosis de carga oral", "dosis de carga oral", o "dosis de carga oral" es una dosis inicial de un Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede administrarse al comienzo de un ciclo de tratamiento antes de cambiar a una dosis de mantenimiento diferente. Como se describe en el presente documento, típicamente es una dosis inicial más alta del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una serie de dosis de este tipo administradas para alcanzar rápidamente una cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco en el cuerpo. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede referirse a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar un trastorno o enfermedad específicos o uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. Por ejemplo, una dosis terapéuticamente eficaz para el tratamiento del cáncer de próstata incluye cuando el tratamiento produce una mejora de uno o más síntomas del cáncer de próstata, ralentiza la progresión del cáncer de próstata, da como resultado la remisión, etc. Una "formulación de dosis de mantenimiento oral", "dosis de mantenimiento oral", o "dosis de mantenimiento oral" es la dosis del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada después de un determinado período de toma de la dosis de carga y es típicamente una cantidad menor del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que la dosis de carga pero mantiene el efecto terapéutico deseado.
- En algunas realizaciones, las formulaciones orales de los métodos y usos descritos en el presente documento comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, las formulaciones orales de los métodos y usos descritos en el presente documento comprenden aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En determinadas realizaciones, la formulación oral comprende aproximadamente 120 mg o aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los métodos y usos descritos en el presente documento también incluyen tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite

administrando al sujeto una vez al día durante al menos 4 semanas consecutivas, al menos 8 semanas consecutivas, al menos 12 semanas consecutivas, al menos 16 semanas consecutivas, al menos 20 semanas consecutivas, o al menos 24 semanas consecutivas una formulación oral que comprende aproximadamente 120 mg o aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Varios beneficios pueden ser resultado del tratamiento del cáncer de próstata mediante la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suprimiendo así una o más hormonas sexuales, a un sujeto que necesita el tratamiento como se describe en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "supresión" puede producirse inhibiendo la producción de la hormona luteinizante (LH) y la hormona folículo estimulante (FSH) por la glándula pituitaria, una hormona que los testículos necesitan para producir testosterona y otros andrógenos u hormonas sexuales. La hormona folículo estimulante (FSH) estimula los receptores de FSH expresados en las células endoteliales de los vasos sanguíneos tumorales en especímenes de cáncer de próstata. La señalización de FSH en el cáncer de próstata puede contribuir a la progresión del cáncer de próstata resistente a la castración. La supresión de los niveles de testosterona sérica puede significar que los testículos no están produciendo testosterona en los niveles que se observan normalmente en ausencia de tratamiento para una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El grado de supresión se mide por los niveles de testosterona sérica u otras hormonas sexuales en la sangre. Las hormonas sexuales pueden referirse a cualquier secreción glandular que sea responsable de controlar el desarrollo sexual y la función reproductora en los hombres. Tales hormonas sexuales incluyen, por ejemplo, testosterona, dihidrotestosterona, hormona folículoestimulante (FSH), LH, GnRH, androsterona e inhibina. De acuerdo con esta divulgación, una o más hormonas sexuales, incluyendo testosterona, FSH y LH, pueden suprimirse por la administración una vez al día del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que tiene cáncer de próstata. En particular, pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica y mantenerse desde el día 14 al día 28 después de comenzar la administración una vez al día. Además, después de la administración una vez al día de una formulación oral de 180 mg el día 1 del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas. Además, después de la administración una vez al día de una única formulación de dosis de carga oral de 360 mg y la administración una vez al día de formulaciones de dosis de mantenimiento orales de 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 48 semanas consecutivas, se logran niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica al comienzo de la semana 5 y se mantienen hasta el final de la semana 48. Además, después de la administración una vez al día de una única formulación de dosis de carga oral de 240 mg y la administración una vez al día de formulaciones de dosis de mantenimiento orales de 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 48 semanas consecutivas, se logran niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica al comienzo de la semana 5 y se mantienen hasta el final de la semana 48. Como se usa en el presente documento, "castración médica" generalmente se refiere a niveles de testosterona sérica de aproximadamente ≤50 ng/dl y "castración profunda" generalmente se refiere a niveles de testosterona sérica de aproximadamente ≤20 ng/dl.
- 10 40 De acuerdo con esta divulgación, se proporcionan métodos y usos para suprimir una o más hormonas sexuales, incluyendo testosterona, LH y FSH, en un sujeto que tiene cáncer de próstata. Además, de acuerdo con esta divulgación, se proporcionan métodos y usos para suprimir los niveles de PSA sérico. En algunas realizaciones, los métodos y usos incluyen: administrar al sujeto una vez al día durante al menos un día, una forma farmacéutica oral que incluye al menos una formulación de dosis de carga oral, en donde la formulación de dosis de carga oral comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y administrar una vez al día al sujeto durante al menos 4 semanas consecutivas, al menos 8 semanas consecutivas, al menos 12 semanas consecutivas, al menos 16 semanas consecutivas, al menos 20 semanas o al menos 24 semanas consecutivas, una formulación de dosis de mantenimiento oral, en la que la formulación de dosis de mantenimiento oral comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 45 50 En los métodos y usos de esta divulgación, la testosterona sérica puede suprimirse en el sujeto a un nivel inferior o igual a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) o inferior o igual a 20 ng/dl (0,69 nmol/l). En algunas realizaciones, después de la administración una vez al día de una única formulación de dosis de carga oral de 360 mg y formulaciones de dosis de mantenimiento orales de 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 48 semanas consecutivas, pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica al comienzo de la semana 5 y se mantienen hasta el final de la semana 48.
- 20 55 60 Los métodos de tratamiento y usos de esta divulgación pueden proporcionar un inicio y una finalización rápidos para los sujetos. Con respecto a la finalización, a diferencia de los agonistas de GnRH, tales como acetato de leuprolida, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no es una formulación de depósito ni de liberación lenta, y los niveles hormonales, particularmente los niveles de testosterona sérica, aumentan y pueden volver a los niveles hormonales séricos del sujeto antes de comenzar el tratamiento más rápidamente después de que se interrumpe la administración una vez al día, lo que proporciona más control y opciones de tratamiento para los

pacientes y sus médicos. Por ejemplo, un aumento más rápido de los niveles hormonales, incluyendo los aumentos en los niveles de testosterona sérica, en algunos casos hasta los niveles hormonales séricos del sujeto antes de comenzar el tratamiento (niveles de pretratamiento), puede ser ventajoso en el tratamiento de una enfermedad intercurrente, entre otras afecciones y procedimientos, y para la restauración de la función sexual y los niveles de energía en los hombres. Los métodos y usos descritos en el presente documento pueden permitir una recuperación más rápida de la castración médica a corto plazo, cuando se usan para terapia neoadyuvante/adyuvante o TPA intermitente. Como se ha indicado anteriormente, esta flexibilidad es importante tanto en el contexto del tratamiento, por ejemplo, cuando un sujeto puede estar recibiendo un tratamiento de radiación o cuando hay una afección o un procedimiento no relacionado con el tratamiento contra el cáncer de próstata. Por ejemplo, como se ha indicado previamente, se considera un sujeto sometido a un tratamiento contra el cáncer de próstata que está implicado en un accidente de tráfico. Tanto si se requiere una intervención quirúrgica para facilitar la recuperación del accidente de tráfico como si no, niveles más elevados de testosterona sérica ayudarán a la recuperación del sujeto porque la testosterona tiene un efecto anabólico, que ayuda a reconstruir los tejidos y a aumentar el peso y la masa muscular. A diferencia de una pauta de tratamiento que implica una formulación de depósito, los presentes métodos y usos permiten la suspensión del tratamiento sin efectos adversos en respuesta a acontecimientos inesperados (por ejemplo, enfermedad, lesión, etc.). Además, cuando se planifiquen cirugías futuras, por ejemplo, un reemplazo de cadera o rodilla, el tratamiento puede suspenderse poco antes o en el momento de la cirugía para garantizar una recuperación óptima del paciente después de la cirugía y potencialmente mejores resultados debido a niveles más altos de testosterona sérica.

Los sujetos sometidos a tratamiento de acuerdo con esta divulgación pueden ser capaces de mantener el control de su estilo de vida y calidad de vida. A diferencia de los tratamientos convencionales que usan inyecciones de depósito, el tratamiento con formulaciones de esta divulgación permite períodos de suspensión, o tratamiento intermitente, en los que los sujetos pueden detener el tratamiento durante un período de tiempo y más tarde reiniciar el tratamiento sin efectos adversos, incluida la ausencia de incidencia de brotes clínicos. "Brote clínico" o "brote hormonal" puede referirse a un aumento temporal en los niveles de testosterona sérica a partir de niveles de supresión completa de testosterona sérica en el cuerpo provocados por determinados tipos de terapia hormonal (por ejemplo, terapia de privación de andrógenos) usada para tratar el cáncer de próstata. El brote clínico puede ser de naturaleza grave, por ejemplo, provocando la exacerbación del dolor óseo y problemas urinarios. Los métodos de tratamiento y usos de esta divulgación pueden proporcionar una opción rápida de inicio/interrupción deseable para los sujetos. Los métodos de tratamiento y usos de esta divulgación permiten el mantenimiento de la actividad sexual por parte de los sujetos en determinados momentos durante el período de tratamiento. Los aumentos en los niveles de testosterona sérica también pueden promover un aumento en los niveles de energía, lo que puede tener un impacto positivo en la calidad de vida del sujeto (y de su familia). Por ejemplo, para eventos importantes de la vida (por ejemplo, asistir a la boda de una hija, acompañarla al altar y bailar con la madre de la novia o celebrar un aniversario de bodas importante), los presentes métodos y usos pueden incorporar un período de suspensión que permita aumentar los niveles de energía o mejorar la función sexual y, por lo tanto, disfrutar más de dichos eventos, sin el posible impacto adverso en el control del cáncer de próstata relacionado con el brote clínico asociado con el reinicio del tratamiento después del período de suspensión.

La divulgación proporciona métodos para usar formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica a un nivel por encima de 50 ng/dl. La divulgación también proporciona métodos y usos para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite que comprenden administrar una vez al día formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La administración una vez al día de formulaciones que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede suspender durante un período de suspensión, lo que conduce a un aumento en los niveles de testosterona sérica del sujeto. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reanuda al final del período de suspensión. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no se reanuda después de que se suspende.

La presente divulgación establece además que, después de suspender la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, el sujeto pueda experimentar un aumento en los niveles de testosterona sérica. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 1 día del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 2 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 3 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 4 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de

testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 5 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 6 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 7 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar en el plazo de 10 días del comienzo del período de suspensión.

- testosterona sérica del sujeto puede aumentar por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 10 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 15 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 20 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 25 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar por encima de los niveles de castración médica en el plazo de 30 días del comienzo del período de suspensión.
- En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 1 día del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 2 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 3 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 4 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 5 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 6 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 7 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 10 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 15 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 20 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 25 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 30 días del comienzo del período de suspensión.
- Los niveles normales de testosterona sérica en hombres europeos y estadounidenses, de 19 a 39 años, son variables y se indica que están entre aproximadamente 250 ng/dl y aproximadamente 920 ng/dl (véase, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volumen 102, número 4, 1 de abril de 2017, páginas 1161-1173). La suspensión de la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación puede permitir aumentos en los niveles de testosterona sérica de un sujeto hasta un intervalo entre aproximadamente 250 ng/dl y aproximadamente 920 ng/dl, o hasta niveles de testosterona sérica "normales". La Endocrine Society recomienda aproximadamente 300 ng/dl como el límite inferior de los niveles de testosterona sérica "normales". Otras sociedades médicas recomiendan 150 ng/dl, 200 ng/dl o 230 ng/dl como el límite inferior de los niveles de testosterona sérica "normales". Los métodos y usos de la divulgación pueden permitir un retorno a los niveles de testosterona sérica "normales". En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar a más de o aproximadamente 60 ng/dl, aproximadamente 65 ng/dl, aproximadamente 70 ng/dl, aproximadamente 75 ng/dl, aproximadamente 80 ng/dl, aproximadamente 85 ng/dl, aproximadamente 90 ng/dl, aproximadamente 95 ng/dl, aproximadamente 100 ng/dl, aproximadamente 150 ng/dl, aproximadamente 200 ng/dl, aproximadamente 250 ng/dl, aproximadamente 280 ng/dl, aproximadamente 300 ng/dl, aproximadamente 350 ng/dl, aproximadamente 400 ng/dl, aproximadamente 450 ng/dl, aproximadamente 500 ng/dl, aproximadamente 550 ng/dl o aproximadamente 600 ng/dl en el plazo de 1 día del comienzo del período de

En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 50 ng/dl a aproximadamente 100 ng/dl, de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl, de aproximadamente 150 ng/dl a aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 200 ng/dl a aproximadamente 250 ng/dl, de aproximadamente 250 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl, de

de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 50 ng/dl a aproximadamente 100 ng/dl, de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl, de aproximadamente 150 ng/dl a aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 200 ng/dl a

5 aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 250 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl, de aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 450 ng/dl, de aproximadamente 450 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 550 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl en el plazo de 85 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día

10 de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 50 ng/dl a aproximadamente 100 ng/dl, de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl, de aproximadamente 150 ng/dl a aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 200 ng/dl a aproximadamente 250 ng/dl, de aproximadamente 250 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl, de aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente

15 aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 450 ng/dl, de aproximadamente 450 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 550 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl en el plazo de 90 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona

20 la concentración sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 50 ng/dl a aproximadamente 100 ng/dl, de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl, de aproximadamente 150 ng/dl a aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 200 ng/dl a aproximadamente 250 ng/dl, de aproximadamente 250 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl, de aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente 450 ng/dl, de aproximadamente

25 450 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a aproximadamente 550 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl en el plazo de 95 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 50 ng/dl a aproximadamente

30 100 ng/dl, de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 150 ng/dl, de aproximadamente 150 ng/dl a
aproximadamente 200 ng/dl, de aproximadamente 200 ng/dl a aproximadamente 250 ng/dl, de aproximadamente
250 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 350 ng/dl, de
aproximadamente 350 ng/dl a aproximadamente 400 ng/dl, de aproximadamente 400 ng/dl a aproximadamente
450 ng/dl, de aproximadamente 450 ng/dl a aproximadamente 500 ng/dl, de aproximadamente 500 ng/dl a

35 100 ng/dl de aproximadamente 100 ng/dl a aproximadamente 300 ng/dl, o aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 550 ng/dl, de aproximadamente 550 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl o de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl en el plazo de 100 días del comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, después de detener la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante un período de suspensión, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede aumentar de aproximadamente 300 ng/dl a aproximadamente 600 ng/dl después del comienzo del período de suspensión.

En algunas realizaciones, un nivel de testosterona sérica del sujeto puede suprimirse antes y después de la suspensión de la administración (por ejemplo, el nivel de testosterona sérica está por debajo del nivel de castración médica, el nivel de castración médica profunda, significativamente inferior al nivel del sujeto antes del tratamiento (por ejemplo, inferior al 50 % del nivel de pretratamiento, inferior al 40 %, inferior al 30 %, inferior al 20 %, inferior al 10 %, inferior al 5 % o inferior al 1 %)).

Con respecto al inicio, la presente divulgación también prevé reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación después de un período de suspensión para lograr un retorno a los niveles de castración médica de la testosterona sérica. Como se ha indicado anteriormente, reanudar la administración una vez al día con el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no incluye el brote clínico desventajoso asociado con los agonistas de GnRH y, por lo tanto, no debería conducir a un empeoramiento de los síntomas o a una

erosión de los avances previos en el tratamiento como sucedería al reiniciar el tratamiento después de un período de suspensión cuando se trata con agonistas de GnRH. En algunas realizaciones, en el plazo de aproximadamente 4 a 55 aproximadamente 8 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de

castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 4 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 5 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto

65 carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 6 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la

en el plazo de 1 semana después de comenzar la administración.

- En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 24 horas a 48 horas después de comenzar la administración. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 3 días después de comenzar la administración. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 4 días después de comenzar la administración. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 5 días después de comenzar la administración. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 6 días después de comenzar la administración. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de un período de suspensión, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 1 semana después de comenzar la administración.
- En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 240 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido (por ejemplo, al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más), pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 240 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 3 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 240 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 4 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 240 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 5 días después de comenzar la administración y se mantienen

En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido (por ejemplo, al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más,

120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 4 semanas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración.

10 En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación después de un período de suspensión, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral después del período de suspensión hasta el nadir del PSA puede ser inferior a 5 semanas, inferior a 6 semanas, inferior a 7 semanas, inferior a 8 semanas, inferior a 9 semanas, inferior a 10 semanas, inferior a 11 semanas, inferior a 12 semanas, inferior a 13 semanas, inferior a 14 semanas, inferior a 15 semanas, inferior a 16 semanas, inferior a 17 semanas, inferior a 18 semanas, inferior a 19 semanas, inferior a 20 semanas, inferior a 21 semanas, inferior a 22 semanas, inferior a 23 semanas, inferior a 24 semanas o inferior a 25 semanas. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación después de un período de suspensión, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral después del período de suspensión hasta el nadir del PSA puede ser de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 25 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 25 semanas o de aproximadamente 15 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación después de un período de suspensión, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral después del período de suspensión hasta el nadir del PSA puede ser de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante 4 semanas después de un período de suspensión, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 5 %, más de o igual a aproximadamente el 10 %, más de o igual a aproximadamente el 20 %, más de o igual a aproximadamente el 30 %, más de o igual a aproximadamente el 40 %, más de o igual a aproximadamente el 50 %, más de o igual a aproximadamente el 60 %, más de o igual a aproximadamente el 70 %, más de o igual a aproximadamente el 80 % o más de o igual a aproximadamente el 90 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante 4 semanas después de un período de suspensión, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 50 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento.

35 En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir del PSA puede ser inferior a 40 5 semanas, inferior a 6 semanas, inferior a 7 semanas, inferior a 8 semanas, inferior a 9 semanas, inferior a 10 semanas, inferior a 11 semanas, inferior a 12 semanas, inferior a 13 semanas, inferior a 14 semanas, inferior a 15 semanas, inferior a 16 semanas, inferior a 17 semanas, inferior a 18 semanas, inferior a 19 semanas, inferior a 20 semanas, inferior a 21 semanas, inferior a 22 semanas, inferior a 23 semanas, inferior a 24 semanas o inferior a 45 25 semanas. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir del PSA puede ser 50 de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 5 semanas a 15 semanas, de aproximadamente 5 semanas a 20 semanas, de aproximadamente 5 semanas a 25 semanas, de aproximadamente 10 semanas a 15 semanas, de aproximadamente 10 semanas a 20 semanas, de 55 aproximadamente 10 semanas a 25 semanas o de aproximadamente 15 semanas a 20 semanas. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir 60 del PSA puede ser de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, 4 semanas después de comenzar la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a 65 aproximadamente el 5 %, más de o igual a aproximadamente el 10 %, más de o igual a aproximadamente el 20 %, más de o igual a aproximadamente el 30 %, más de o igual a aproximadamente el 40 %, más de o igual a aproximadamente el 50 %,

- más de o igual a aproximadamente el 60 %, más de o igual a aproximadamente el 70 %, más de o igual a aproximadamente el 80 % o más de o igual a aproximadamente el 90 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento. En algunas realizaciones, 4 semanas después de comenzar la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 50 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento.
- 5 10 En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación durante 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de un período de suspensión, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml. En determinadas 15 realizaciones de este tipo, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la supresión sostenida de los niveles de FSH sérica. Los niveles normales de FSH en hombres adultos típicamente están entre 1,5 y 12,4 mUI/ml, pero están elevados en sujetos con cáncer de próstata. En algunas realizaciones, después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación durante 1 semana después de un período de suspensión, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, 20 aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml. En algunas realizaciones, la reanudación de la administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación durante 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de un período de suspensión puede suprimir los niveles de FSH sérica en más de o igual a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % de los niveles de FSH sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento.
- 25 30 35 40 45 50 55 60 65
- En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de comenzar el tratamiento. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la supresión sostenida de los niveles de FSH sérica. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml 1 semana después de comenzar el tratamiento. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento después de un período de suspensión, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden suprimirse en más de o igual a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % de los niveles de FSH sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de comenzar el tratamiento.
- Debido al retorno de los niveles de testosterona sérica a un nivel por encima de 50 ng/dl después de la última dosis de una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inicio rápido de las formulaciones orales de la divulgación una vez se reinicia la administración una vez al día después de un período de suspensión, la administración puede suspenderse durante un período de suspensión según sea necesario para permitir un aumento en los niveles de testosterona sérica. En determinadas realizaciones, el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica a un nivel por encima de 50 ng/dl. Los aumentos en el nivel de testosterona sérica pueden ser necesarios debido a una enfermedad intercurrente, a recibir radioterapia, a estar postrado en cama, a haber padecido una lesión, a haberse sometido a una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, o a desechar un período de recuperación de la función sexual. Una "enfermedad intercurrente" puede referirse a una enfermedad que ocurre durante el curso de otra enfermedad, no relacionada con el proceso primario de la enfermedad (por ejemplo, la enfermedad no es cáncer de próstata o un síntoma de cáncer de próstata pero puede ser, por ejemplo, neumonía, etc.). En algunas realizaciones, una enfermedad intercurrente es una enfermedad aguda, una enfermedad con un inicio abrupto. Una enfermedad intercurrente puede dar como resultado una pérdida de función física o desgaste muscular, períodos prolongados de tiempo en cama, inflamación prolongada, infección o fisioterapia prolongada. Una "lesión" puede dañar la estructura o función del cuerpo y puede dar como resultado una pérdida de función física o desgaste muscular, períodos prolongados de tiempo en cama, inflamación prolongada, infección, fisioterapia prolongada o recuperación de una intervención quirúrgica o procedimiento invasivo. La lesión incluye, pero sin limitación, heridas, fracturas y quemaduras. Una "intervención quirúrgica" u "otro procedimiento invasivo" puede referirse a un procedimiento que se realiza ingresando al cuerpo a través de la piel o a través de una cavidad corporal

- o abertura anatómica, e incluye procedimientos que se realizan en un quirófano, una sala quirúrgica o una sala de procedimientos. Un "procedimiento quirúrgico" puede incluir, pero sin limitación, cirugía cardíaca, reemplazo de rodilla, reemplazo de cadera, cirugía abdominal, cirugía pélvica, cirugía vascular, cirugía de columna o un procedimiento de emergencia debido a una lesión. Un "procedimiento invasivo" puede incluir, pero sin limitación, una colonoscopia, angioplastia, colocación de endoprótesis, colocación de bobinas endovasculares, reparación endovascular de aneurisma, endoscopia, laparoscopia, artroscopia, cateterización coronaria u otro procedimiento basado en catéter. Como se ha indicado anteriormente, el aumento de los niveles de testosterona sérica puede ser beneficioso en estos sujetos porque la testosterona tiene un efecto anabólico, que ayuda a reconstruir los tejidos, aumentar el peso y la masa muscular y promover el crecimiento y la mineralización de los huesos, por lo que puede ayudar a contrarrestar el impacto perjudicial del procedimiento quirúrgico, enfermedad intercurrente, lesión, etc., analizados anteriormente. "Función sexual restaurada" o "recuperación de la función sexual" puede referirse a una mejora de la función sexual observada a medida que aumentan los niveles de hormonas sexuales tras la suspensión de la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, cuando los niveles de testosterona sérica se normalizan por encima de los niveles de castración médica de >50 ng/dl debido a que la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se suspende, la función sexual mejora. La función sexual y la libido seguirán mejorando a medida que los niveles de testosterona sérica aumenten por encima de 50 ng/dl y vuelvan a los niveles normales (pretratamiento). La mejora de la función sexual puede incluir, pero sin limitación, mejoras en la libido, la disfunción eréctil, la excitación, el orgasmo, las erecciones nocturnas, el deseo sexual, la morfología del pene, la eyaculación, la calidad de vida, la autoestima general y las relaciones generales.
- La administración una vez al día también puede suspenderse para mejorar la calidad de vida y los niveles de energía del sujeto; para ayudar a la curación después de una lesión, enfermedad intercurrente, cirugía o radioterapia; para ayudar a los sujetos a mantener el control de sus estilos de vida, incluyendo una mejora en la función sexual; y para ayudar a recuperar la fuerza y la movilidad después de una enfermedad intercurrente o lesión. Una vez que se suspende la administración, puede o no reanudarse según sea necesario. En algunas realizaciones, la administración una vez al día se reanuda después de que el sujeto se recupere de una enfermedad intercurrente, que ya no esté postrado en cama, que haya reanudado sus actividades normales de la vida diaria o haya recuperado un nivel normal de función (por ejemplo, regreso al nivel de función que el sujeto experimentaba antes de la enfermedad).
- La presente divulgación prevé la suspensión de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación antes de una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia. En algunas realizaciones, la administración de una vez al día puede suspenderse antes de una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse después de una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, una lesión o radioterapia. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación tiene lugar antes de y durante la intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia y la administración una vez al día puede suspenderse después de la intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo o radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse durante una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, una lesión o radioterapia. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse porque el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo con un tiempo de recuperación total proyectado de al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 48 semanas o aproximadamente 52 semanas. En determinadas realizaciones de este tipo, el tiempo de recuperación es de aproximadamente 2 semanas. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación no se reanuda después de una suspensión de la administración antes, después o durante una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración una vez al día no se reanuda después de una suspensión de la administración después de una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo. En algunas realizaciones, la intervención quirúrgica es una cirugía cardíaca, reemplazo de rodilla, reemplazo de cadera, cirugía abdominal, cirugía pélvica, cirugía vascular, cirugía de columna o un procedimiento de emergencia debido a una lesión. En determinadas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el sujeto que recibe tratamiento contra el cáncer de próstata se identifica como en riesgo de padecer fragilidad posoperatoria aguda.
- La presente divulgación prevé la suspensión de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación antes de la radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse después de la radiación. La suspensión de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación después de la radiación puede facilitar la recuperación de la radiación mientras permite el tratamiento terapéutico con formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante la radiación, permitiendo el tratamiento intensivo del cáncer de próstata. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación tiene lugar antes de y durante la radiación y la administración puede suspenderse después de la radioterapia. En

- algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse durante la radioterapia. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse debido a que el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a la radioterapia durante al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 48 semanas o aproximadamente 52 semanas. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación no se reanuda después de una suspensión de la administración antes, después o durante la radioterapia. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración una vez al día no se reanuda después de una suspensión de la administración después de la radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando hay un aumento del PSA de "nadir + 2 ng/ml" después de la radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse después de la radioterapia cuando el nivel de PSA del sujeto aumenta a ≥ 3 ng/ml, ≥ 10 ng/ml, ≥ 20 ng/ml o ≥ 30 ng/ml.
- En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede suspenderse durante una enfermedad intercurrente o mientras el sujeto está postrado en cama. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede suspenderse después de una enfermedad intercurrente. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse debido al que el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una enfermedad intercurrente con un tiempo de recuperación total proyectado de al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 48 semanas o aproximadamente 52 semanas. En determinadas realizaciones de este tipo, el tiempo de recuperación es de aproximadamente 2 semanas. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación no se reanuda después de una suspensión de la administración después o durante una enfermedad intercurrente. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración una vez al día no se reanuda después de una suspensión de la administración después de una enfermedad intercurrente. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse durante una enfermedad intercurrente, en donde la enfermedad es accidente cerebrovascular o hemorragia cerebral. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día puede suspenderse durante una enfermedad intercurrente, en donde la enfermedad es infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. En algunas realizaciones, la administración una vez al día se suspende después de un accidente o lesión que quiere una recuperación prolongada. En algunas realizaciones, la administración una vez al día se suspende después de un accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, fractura de cadera u otro acontecimiento que dé como resultado una movilidad limitada y que requiera una recuperación prolongada.
- En determinadas realizaciones, la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse debido al que el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una lesión con un tiempo de recuperación total proyectado de al menos aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 16 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 24 semanas, aproximadamente 36 semanas, aproximadamente 48 semanas o aproximadamente 52 semanas. En determinadas realizaciones de este tipo, el tiempo de recuperación es de aproximadamente 2 semanas. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse durante una lesión, en donde la lesión es una fractura ósea. En determinadas realizaciones, la administración una vez al día puede suspenderse durante una lesión, en donde la lesión es una fractura de cadera. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación puede suspenderse durante una lesión, en donde la lesión es una lesión de rodilla.
- Las formulaciones de esta divulgación pueden permitir un aumento de la testosterona sérica cuando sea médicaamente necesario. Detener la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir el efecto catabólico de la enfermedad intercurrente/aguda y el reposo en cama en hombres con cáncer de próstata, permitiendo así que los niveles de testosterona sérica aumenten para ayudar a recuperar la fuerza y la movilidad después de una enfermedad intercurrente/aguda. Este beneficio no se puede lograr con las formulaciones de agonistas/antagonistas de GnRH de depósito. Esta terapia de privación intermitente de andrógenos puede minimizar los acontecimientos adversos asociados con la terapia de privación continua de andrógenos, proporcionando al mismo tiempo una eficacia comparable para los pacientes con cáncer de próstata.
- La duración del período de suspensión debe ser tal que haya un efecto adverso mínimo en el tratamiento debido a la interrupción temporal de la administración una vez al día de las formulaciones orales de la divulgación. En algunas

- realizaciones, el período de suspensión es de 4 semanas o menos a 12 semanas o más. Pueden ser posibles períodos de suspensión más prolongados siempre que los niveles de PSA del sujeto se mantengan bajos, tales como <4 ng/ml o <0,2 ng/ml. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando hay un aumento del PSA de "hadir + 2 ng/ml" durante el período de suspensión. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando el nivel de PSA del sujeto aumenta a ≥ 3 ng/ml, ≥ 10 ng/ml, ≥ 20 ng/ml o ≥ 30 ng/ml durante el período de suspensión. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 60 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 52 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 48 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 36 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 24 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 20 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 16 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 12 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 4 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 8 semanas.
- 5 Dependiendo de uno o más de los siguientes: gravedad de los síntomas, edad del sujeto, peso y sensibilidad, la duración del período de suspensión se puede alterar. En algunas realizaciones, siempre que el nivel de PSA sea <4 ng/ml o <0,2 ng/ml, el sujeto puede estar sin terapia. En algunas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de antígeno específico de próstata (PSA) del sujeto es ≥ 20 % del nivel de PSA del sujeto del nadir durante el tratamiento. En algunas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 50 % del nivel de PSA del sujeto antes del tratamiento. En determinadas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es mayor que el nivel de PSA del sujeto al comienzo del período de suspensión. En algunas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el sujeto experimenta el regreso de los síntomas del cáncer de próstata. En determinadas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 3 ng/ml. En otras realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 10 ng/ml. En algunas realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 20 ng/ml. En otras realizaciones, el período de suspensión se interrumpe cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 30 ng/ml.
- 10 15 En algunas realizaciones, el momento en el que un sujeto puede tomarse un período de suspensión durante el período de tratamiento debe ser tal que haya un efecto adverso mínimo en el tratamiento debido al período de suspensión. En algunas realizaciones, antes de que se pueda tomar un período de suspensión, un sujeto debe haber completado al menos 4 semanas consecutivas, al menos 8 semanas consecutivas, al menos 12 semanas consecutivas, al menos 16 semanas consecutivas, al menos 20 semanas consecutivas, al menos 24 semanas consecutivas, al menos 36 semanas consecutivas, al menos 48 semanas consecutivas, al menos 52 semanas consecutivas, al menos 30 35 36 40 45 50 55 60 65 72 semanas consecutivas o al menos 96 semanas consecutivas de tratamiento. En algunas realizaciones, antes de que se pueda tomar un período de suspensión, un sujeto debe hacer completado al menos 24 semanas consecutivas de tratamiento. En algunas realizaciones, antes de que se pueda tomar un período de suspensión, un sujeto debe hacer completado al menos 48 semanas consecutivas de tratamiento. Al igual que con la duración, dependiendo de uno o más de los siguientes: gravedad de los síntomas, edad del sujeto, peso y sensibilidad, el tiempo para tomar el período de suspensión durante el período de tratamiento se puede alterar.
- Con respecto al inicio, en el plazo de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 4 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 5 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 6 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 7 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 8 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica. En algunas realizaciones, en el plazo de 3 días de la primera administración una vez al día de una formulación oral de la divulgación o una formulación de dosis de carga oral y una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, los niveles de testosterona sérica en el sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica.
- 65 Con respecto adicionalmente al inicio, en algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración

niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 3 días después de comenzar la administración. Con respecto adicionalmente al inicio, como se describe en el presente documento, después de la administración una vez al día de una formulación oral que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración. Con respecto adicionalmente al inicio, en algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 240 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido (por ejemplo, al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más), pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración.

Con respecto adicionalmente al inicio, en algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido (por ejemplo, al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más), pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 3 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 4 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 5 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración médica en el plazo de 6 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la

debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 5 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 6 días después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 1 semana después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 2 semanas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 3 semanas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, los niveles de testosterona sérica en un sujeto pueden estar en o por debajo del nivel de castración profunda en el plazo de 4 semanas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración.

En algunas realizaciones de los métodos y usos descritos en el presente documento, el PSA puede suprimirse en el sujeto a un nivel inferior o igual a 4 ng/ml o inferior o igual a 2 ng/ml.

Durante un período de tratamiento (por ejemplo, al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más) de administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral hasta el nadir del PSA puede ser inferior a 5 semanas, inferior a 6 semanas, inferior a 7 semanas, inferior a 8 semanas, inferior a 9 semanas, inferior a 10 semanas, inferior a 11 semanas, inferior a 12 semanas, inferior a 13 semanas, inferior a 14 semanas, inferior a 15 semanas, inferior a 16 semanas, inferior a 17 semanas, inferior a 18 semanas, inferior a 19 semanas, inferior a 20 semanas, inferior a 21 semanas, inferior a 22 semanas, inferior a 23 semanas, inferior a 24 semanas o inferior a 25 semanas. En algunas realizaciones, durante un período de tratamiento de la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral hasta el nadir del PSA puede ser de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 10 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 25 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 25 semanas o de aproximadamente 15 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, durante un período de tratamiento de la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del

5 mismo, la mediana del tiempo desde la administración de la primera formulación oral hasta el nadir del PSA puede ser de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, después de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante 4 semanas, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 5 %, más de o igual a aproximadamente el 10 %, más de o igual a 10

10 aproximadamente el 20 %, más de o igual a aproximadamente el 30 %, más de o igual a aproximadamente el 40 %, más de o igual a aproximadamente el 50 %, más de o igual a aproximadamente el 60 %, más de o igual a aproximadamente el 70 %, más de o igual a aproximadamente el 80 % o más de o igual a aproximadamente el 90 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento. En algunas realizaciones, después de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación durante 4 semanas, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 50 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento.

15 En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir del PSA puede ser inferior a 5 semanas, inferior a 6 semanas, inferior a 7 semanas, inferior a 8 semanas, inferior a 9 semanas, inferior a 10 semanas, inferior a 11 semanas, inferior a 12 semanas, inferior a 13 semanas, inferior a 14 semanas, inferior a 15 semanas, inferior a 16 semanas, inferior a 20

20 17 semanas, inferior a 18 semanas, inferior a 19 semanas, inferior a 20 semanas, inferior a 21 semanas, inferior a 22 semanas, inferior a 23 semanas, inferior a 24 semanas o inferior a 25 semanas. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir del PSA puede ser de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 10 semanas, de 25 aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 5 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 15 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas, de aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 25 semanas o de aproximadamente 15 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, y continuando durante un período de tratamiento establecido, la mediana del tiempo desde el comienzo del tratamiento hasta el nadir del PSA puede ser de 30 aproximadamente 10 semanas a aproximadamente 20 semanas. En algunas realizaciones, 4 semanas después de comenzar la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de PSA 35 sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 5 %, más de o igual a aproximadamente el 10 %, más de o igual a aproximadamente el 20 %, más de o igual a aproximadamente el 30 %, más de o igual a aproximadamente el 40 %, más de o igual a aproximadamente el 50 %, más de o igual a aproximadamente el 60 %, más de o igual a aproximadamente el 70 %, más de o igual a aproximadamente el 80 % o más de o igual a aproximadamente el 90 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento. En algunas realizaciones, 4 semanas 40 después de comenzar la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de PSA sérico se reducen en más de o igual a aproximadamente el 50 % de los niveles de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento.

45 50 Despues de la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la supresión sostenida de los niveles de FSH sérica. Los niveles normales de FSH en hombres adultos típicamente están entre 1,5 y 12,4 mUI/ml, pero están elevados en sujetos con cáncer de próstata. En algunas realizaciones, después de la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1 semana, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, 55 aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas, puede suprimir los niveles de FSH sérica en 60 más de o igual a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % de los niveles de FSH sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento.

65

En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 5 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de comenzar el tratamiento. En determinadas 10 realizaciones de este tipo, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la supresión sostenida de los niveles de 15 FSH sérica. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden ser inferiores o iguales a aproximadamente 20 7,2 mUI/ml, aproximadamente 4,8 mUI/ml, aproximadamente 2,4 mUI/ml o aproximadamente 1,2 mUI/ml 1 semana después de comenzar el tratamiento. En algunas realizaciones, después de la administración de una formulación de dosis de carga oral de la divulgación una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de una formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, los niveles de FSH sérica pueden suprimirse en más de o igual a aproximadamente el 80 % o aproximadamente el 90 % de los niveles de FSH sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento 1 semana, 4 semanas, 12 semanas, 24 semanas o 48 semanas después de comenzar el tratamiento.

La divulgación también proporciona formulaciones orales que comprenden 120 mg o 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite.

La divulgación proporciona formulaciones orales que comprenden 120 mg o 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método: administrar la formulación oral al sujeto una vez al día; suspender la administración de la formulación oral durante un período de suspensión para permitir un aumento de los niveles de testosterona sérica; y reanudar la administración de la formulación oral al sujeto una vez al día al final del período de suspensión.

La divulgación también prevé el uso del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata. En determinadas realizaciones de este tipo, el cáncer de próstata es cáncer de próstata dependiente de hormonas, cáncer de próstata avanzado, metastásico, no metastásico, localmente avanzado, avanzado sensible a hormonas, avanzado resistente a la castración, recurrente, cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración, cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas o cáncer de próstata no metastásico sensible a hormonas. En algunas realizaciones, el medicamento comprende 120 mg o 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los métodos y usos descritos en el presente documento pueden proporcionar privación de andrógenos en el cáncer de próstata sin aumentar el riesgo de hiperglucemia y diabetes en comparación con los agonistas de GnRH (por ejemplo, Lupron). A diferencia de otros antagonistas de GnRH (por ejemplo, degarelix), las formulaciones orales de la divulgación proporcionan privación de andrógenos sin necesidad de inyección.

Los métodos y usos descritos en este documento pueden retrasar la progresión de la enfermedad resistente a la castración. En particular, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ofrecer un control mejorado de la enfermedad en comparación con un agonista de GnRH en términos de supresión superior de FSH y supervivencia sin progresión de PSA.

Los métodos y usos descritos en el presente documento pueden usarse para lograr el síndrome de abstinencia de antiandrógenos. Un "antiandrógeno" puede referirse a cualquier fármaco o sustancia que disminuya los niveles o la actividad de los andrógenos. Los antiandrógenos tienden a inhibir la producción, la actividad o los efectos de una hormona sexual masculina o a impedir que los andrógenos como la testosterona o la dihidrotestosterona medien en sus efectos biológicos en el cuerpo. El síndrome de abstinencia de antiandrógenos es un fenómeno bien establecido en el cáncer de próstata. Se acepta ampliamente que un subconjunto de pacientes se beneficiará de la retirada de antiandrógenos u hormonas esteroideas de la terapia hormonal, mostrando valores de PSA decrecientes y mejoría clínica.

Los métodos y usos descritos en el presente documento pueden emplearse para proporcionar beneficios cardíacos. Los beneficios cardíacos pueden estar vinculados a una mejor supresión de FSH en comparación con los agonistas. Los métodos y usos descritos en el presente documento pueden emplearse para proporcionar TPA con tasas más bajas de efectos secundarios cardiovasculares en comparación con los agonistas. Además, las formulaciones de la presente divulgación pueden ser útiles en protocolos de reasignación sexual/transición de género. Además, las formulaciones de la presente divulgación pueden ser útiles para preservar la fertilidad durante la quimioterapia.

Dosificación y administración

- 5 Aunque los agonistas y antagonistas de GnRH se administran típicamente por vía subcutánea, intramuscular o intranasal, incluso mediante formulaciones de depósito, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por vía oral y una vez al día, lo que hace que la administración de la dosis sea más fácil y más conveniente.
- 10 Para el tratamiento del cáncer de próstata, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse por vía oral una vez al día y formularse con un portador o excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica es una preparación sólida, tal como un comprimido, cápsula, gránulo o polvo, para administración oral.
- 15 En algunas realizaciones, las formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tienen un perfil de liberación inmediata. Sin embargo, la formulación oral puede tener otros perfiles de liberación incluyendo, por ejemplo, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada y liberación prolongada.
- 20 En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día para formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los métodos y usos descritos en el presente documento son: al menos 4 semanas consecutivas o más, al menos 8 semanas consecutivas o más, al menos 12 semanas consecutivas o más, al menos 16 semanas consecutivas o más, al menos 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 4 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 8 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 12 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 16 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 20 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 24 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 36 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración diaria son 48 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 52 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 72 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, los períodos de administración una vez al día son 96 semanas consecutivas o más.
- 25 Los métodos y usos descritos en el presente documento incluyen la administración crónica. Por ejemplo, los períodos de tratamiento que usan formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el cáncer de próstata en un sujeto y suprimir el PSA y/o una o más hormonas sexuales en un sujeto, incluyendo testosterona, LH y FSH, pueden ser de larga duración, tales como, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 48 semanas o más, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 52 semanas consecutivas o más, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 72 semanas consecutivas o más, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 76 semanas o más, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 96 semanas o más, administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 104 semanas o más, o administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 128 semanas o más. En determinadas realizaciones de este tipo, el período de tratamiento es la administración una vez al día durante períodos de días consecutivos de 48 semanas o más.
- 30 Los métodos y usos descritos en el presente documento incluyen administrar, una vez al día, formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que lo necesite para el tratamiento del cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la formulación oral comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la formulación oral comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 La presente divulgación proporciona la administración una vez al día de formulaciones orales tales como una formulación de dosis de carga oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita tratamiento para el cáncer de próstata. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral es un comprimido o cápsula y las formulaciones de dosis de mantenimiento orales son un comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral tiene un perfil de liberación inmediata. Sin embargo, la formulación de dosis de carga oral puede tener otros perfiles de liberación incluyendo, por ejemplo, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada y liberación prolongada. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil de liberación inmediata. Sin embargo, la formulación de dosis de mantenimiento oral puede tener otros perfiles de liberación incluyendo, por

ejemplo, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada y liberación prolongada. En algunas realizaciones, tanto la formulación de dosis de carga oral como la formulación de dosis de mantenimiento oral son formulaciones de liberación inmediata.

- 5 En algunas realizaciones, una formulación de dosis de carga oral que comprende Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día para comenzar el tratamiento del cáncer de próstata y la duración de la administración es de entre 1 y 3 días. En algunas realizaciones, una formulación de dosis de carga oral que comprende Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día para comenzar el tratamiento del cáncer de próstata y la duración de la administración es de 1 día. En algunas realizaciones, una formulación de dosis de carga oral que comprende Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día para comenzar el tratamiento del cáncer de próstata y la duración de la administración es de 2 días. En algunas realizaciones, una formulación de dosis de carga oral que comprende Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día para comenzar el tratamiento del cáncer de próstata y la duración de la administración es de 3 días.
- 10 15 La formulación de dosis de carga oral de la divulgación comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 La formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento y cada dosis comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 35 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 1 día al comienzo del tratamiento y cada dosis comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 45 La formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación puede administrarse una vez al día y comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 55 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 4 semanas consecutivas o más, 8 semanas consecutivas o más, 12 semanas consecutivas o más, 16 semanas consecutivas o más, 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 4 semanas consecutivas o más.
- 60 65 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 8 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 12 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 16 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 20 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 36 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 48 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 52 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 72 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 96 semanas consecutivas o más. Para la administración crónica, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante: períodos de días consecutivos de 48 semanas o más, períodos de días consecutivos de 52 semanas consecutivas o más, períodos de días consecutivos de 72 semanas consecutivas o más, períodos de días consecutivos de 76 semanas o más, períodos de días consecutivos de 96 semanas o más, períodos de días consecutivos de 104 semanas o más o períodos de días consecutivos de 128 semanas o más. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante períodos de días consecutivos de 48 semanas o más.
- La formulación de dosis de carga oral de la divulgación comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y puede administrarse una vez el día 1 del período de tratamiento, y las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, y pueden administrarse una vez al día, empezando el día 2 del período de tratamiento. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales diarias pueden administrarse una vez al día durante un período de tratamiento de 12 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales diarias de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante un período de tratamiento de 48 semanas consecutivas o más.

5 La formulación de dosis de carga oral de la divulgación comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y puede administrarse una vez el día 1 de un primer período de tratamiento, y las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación 10 comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueden administrarse una vez al día, empezando el día 1 o el día 2 de un segundo período de tratamiento. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales diarias pueden administrarse una vez al día durante un período de tratamiento de 12 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales diarias de la 15 divulgación pueden administrarse una vez al día durante un período de tratamiento de 48 semanas consecutivas o más.

La presente divulgación establece además que la administración una vez al día de formulaciones orales que 20 comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueda suspender durante un período de suspensión, permitiendo así un aumento en un nivel de testosterona sérica del sujeto. El aumento de los niveles de testosterona sérica durante el período de suspensión puede permitir a los sujetos mantener el control de su 25 estilo de vida y calidad de vida (por ejemplo, mantenimiento de la actividad sexual). En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 4 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 8 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene 30 lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 12 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 16 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 20 semanas consecutivas o más. En algunas 35 realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 36 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 48 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la 40 formulación oral de la divulgación una vez al día durante 52 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 72 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la suspensión tiene lugar después de administrar la formulación oral de la divulgación una vez al día durante 96 semanas consecutivas o más. En algunas realizaciones, la administración de la formulación oral de la divulgación se suspende después de al menos 24 semanas consecutivas de la administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración de la formulación oral de la divulgación se suspende después de al menos 48 semanas consecutivas de la administración una vez al día.

El período de suspensión puede durar hasta que se logre el aumento deseado en los niveles de testosterona sérica del sujeto o puede durar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede 45 durar hasta que el PSA comienza a elevarse. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando hay un aumento en el PSA de "nadir + 2 ng/ml". En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 3 ng/ml, ≥ 10 ng/ml, ≥ 20 ng/ml o ≥ 30 ng/ml. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 60 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 52 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 48 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 36 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 24 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 20 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 16 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 12 semanas. En algunas 50 realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 4 semanas. En algunas realizaciones, el período de suspensión puede ser de hasta 8 semanas.

En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el 55 presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 8 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 12 semanas o más, después

- de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 16 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 20 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 24 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 36 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 48 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 52 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para todos los métodos y usos divulgados en el presente documento se puede suspender durante un período de 4 semanas o menos a 60 semanas o más, después de al menos 24 semanas consecutivas de administración una vez al día.
- La presente divulgación prevé la reanudación de la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales de la divulgación que comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 480 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se reanuda al final del período de suspensión.
- La presente divulgación también prevé la administración una vez al día de formulaciones de dosis de carga orales después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, una formulación de dosis de carga oral de la divulgación que comprende de aproximadamente 240 mg a aproximadamente 480 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día durante 1-3 días al comienzo del período de tratamiento después del período de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 1 día después del período de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 2 días después del período de suspensión. En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 3 días después del período de suspensión.
- Después de un período de suspensión, la presente divulgación prevé la administración de una formulación de dosis de mantenimiento oral una vez al día de la divulgación que comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comenzando después de la administración de la última dosis de la formulación de dosis de carga oral de la divulgación. En algunas realizaciones, después de un período de suspensión, la administración de la formulación de dosis de mantenimiento oral una vez al día de la divulgación que comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 160 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comienza el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral de la divulgación.
- En determinadas realizaciones con una dosificación intermitente que implica períodos de tratamiento separados, la formulación de dosis de carga oral de la divulgación puede administrarse una vez al día durante 1-3 días al comienzo de cada período de tratamiento. En determinadas realizaciones con una dosificación intermitente que implica períodos de tratamiento separados, la formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación puede administrarse una vez al día al comienzo de cada período de tratamiento.
- Después de reanudar la administración de formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación después de un período de suspensión, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales pueden administrarse una vez al día durante 4 semanas consecutivas o más, 8 semanas consecutivas o más, 12 semanas consecutivas o más, 16 semanas consecutivas o posteriormente, 20 semanas consecutivas o más, 24 semanas consecutivas o más, 36 semanas consecutivas o más, 48 semanas consecutivas o más, 52 semanas consecutivas o más, 72 semanas consecutivas o más o 96 semanas consecutivas o más. En

algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 4 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 8 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión.

- 5 En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 12 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 16 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión.
- 10 En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 20 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 36 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión.
- 15 En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 48 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 52 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación
- 20 pueden administrarse una vez al día durante 72 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. En algunas realizaciones, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante 96 semanas consecutivas o más después de un período de suspensión. Para la administración crónica después de un período de suspensión, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante: períodos de días consecutivos de 48 semanas o más, períodos de días consecutivos de 52 semanas consecutivas o más, períodos de días consecutivos de 72 semanas consecutivas o más, períodos de días consecutivos de 76 semanas o más, períodos de días consecutivos de 96 semanas o más, períodos de días consecutivos de 104 semanas o más o períodos de días consecutivos de 128 semanas o más. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones orales o formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden administrarse una vez al día durante períodos de días consecutivos de 48 semanas o más.
- 25
- 30

En algunas realizaciones, la administración una vez al día de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se suspende durante un período de suspensión posterior después de la finalización de un período de suspensión inicial y la reanudación de la administración. En determinadas

- 35 realizaciones de este tipo, el período de suspensión posterior tiene lugar al menos 12 semanas después de reanudar la administración una vez al día de una formulación oral que comprende de aproximadamente 80 mg a aproximadamente 480 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 La presente divulgación también prevé no reanudar la administración una vez suspendida. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la administración puede suspenderse una vez finalizada la radioterapia y no reanudarse. En algunas realizaciones, la administración una vez finalizada la radioterapia no se reanudará hasta que aumente el PSA. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse cuando hay un aumento del PSA de "nadir + 2 ng/ml" después de la radioterapia. En algunas realizaciones, la administración una vez al día puede reanudarse después de la radioterapia cuando el nivel de PSA del sujeto es ≥ 3 ng/ml, ≥ 10 ng/ml, ≥ 20 ng/ml o ≥ 30 ng/ml.
- 45

En algunas realizaciones, la administración de las formulaciones orales de la presente divulgación depende de la alimentación. En determinadas realizaciones de este tipo, la administración se realiza preferentemente antes de cualquier comida. En algunas realizaciones, la formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal

- 50 farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse preprandial. En algunas realizaciones, la administración es al menos 1 hora antes de comer o al menos 2 horas después de comer. En otras realizaciones, la administración también puede ser al menos 30 minutos antes de comer o mientras el sujeto está en ayunas. En algunas realizaciones, la administración es aproximadamente 2 horas antes de comer o 1 hora después de comer. En algunas realizaciones, la administración es al menos 30 minutos antes de comer, 1 hora antes de comer, o 2 horas antes de comer. En algunas realizaciones, la administración es al menos 30 minutos después de comer, 1 hora después de comer, o 2 horas después de comer.
- 55

En algunas realizaciones, la administración de las formulaciones orales de la divulgación se realiza sin ningún requisito de ayuno u horario de comidas. En algunas realizaciones, la administración se realiza sin ningún requisito de ayuno.

- 60 En determinadas realizaciones de este tipo, la administración de la formulación oral puede ser independiente de los alimentos. En algunas realizaciones, la administración puede ser durante una comida.

La presente divulgación establece que la administración para todos los métodos y usos descritos en el presente documento es tal que no hay estimulación de las hormonas sexuales y, por lo tanto, se previene o minimiza el brote en los sujetos.

Dependiendo de uno o más de los siguientes: gravedad de los síntomas, edad del sujeto, peso y sensibilidad y factores de riesgo, tales como si es fumador y medicamentos existentes, se pueden alterar la duración y los intervalos de administración.

5 Formas farmacéuticas de la divulgación

Como se usan en el presente documento, las formulaciones orales de la divulgación pueden incluir, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, películas de disolución oral, pastillas para chupar, gomas, gránulos y polvos. En algunas realizaciones, la formulación oral es un comprimido o una cápsula.

10 En algunas realizaciones, las formulaciones orales, incluidas las formulaciones de dosis de mantenimiento y carga orales, divulgadas en el presente documento tienen un perfil de liberación inmediata. Sin embargo, las formulaciones orales pueden tener otros perfiles de liberación incluyendo, por ejemplo, liberación sostenida, liberación controlada, liberación retardada y liberación prolongada. En algunas realizaciones, las formulaciones orales divulgadas en el presente documento tienen un perfil de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las formulaciones orales divulgadas en el presente documento tienen un perfil de liberación controlada. En algunas realizaciones, las formulaciones orales divulgadas en el presente documento tienen un perfil de liberación retardada. En algunas realizaciones, las formulaciones orales divulgadas en el presente documento tienen un perfil de liberación prolongada.

15 20 Los excipientes de las formulaciones orales de la divulgación son una mezcla de excipientes y cantidades que ayudan a optimizar la eficacia de la formulación. Los siguientes son excipientes centrales e incluyen diversos excipientes orgánicos o inorgánicos o sustancias portadoras, incluyendo, pero sin limitación, una o más cargas o diluyentes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos, ajustadores del pH, edulcorantes, saporíferos y disgregantes. Puede haber una capa de película con aditivos farmacéuticos, incluyendo, pero sin limitación, uno o más filmógenos, bases de recubrimiento, aditivos de recubrimiento, plastificantes, ácidos orgánicos, pigmentos o antioxidantes, agentes de protección frente a la luz, auxiliares de fluidez o agentes de pulido, y colorantes.

25 30 Los diluyentes o cargas para su uso en la presente divulgación incluyen materiales orgánicos y materiales inorgánicos que incluyen, pero sin limitación, dextrosa, lactosa, manitol, D-mанitol (por ejemplo, PEARLITOL 50C, PEARLITOL 100SD, PEARLITOL 200SD, PEARLITOL 300 DC y PEARLITOL 400DC), almidón sódico, sacarosa, fosfato de calcio, fosfato de calcio anhídrico, carbonato de calcio precipitado, sulfato de calcio, carbonato de calcio, silicato de calcio, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón parcialmente pregelatinizado, almidón pregelatinizado, almidón poroso y almidón de carbonato de calcio. En algunas realizaciones, el diluyente es manitol. Los diluyentes o cargas para su uso en la presente divulgación que incluyen materiales orgánicos y materiales inorgánicos también incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina (por ejemplo, CEOLUS KG-802 (calidad: KG-802) y CEOLUS PH-302 (calidad: PH-302)), celulosa cristalina (partículas), celulosa cristalina (partículas finas), celulosa microcristalina, hidroxipropilmetylcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910), almidón, gelatina, sacarosa, dextrina, lactosa, povidona (polivinilpirrolidona), copolividona, goma arábiga, alginato de sodio y carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, el diluyente es D-mанitol. En algunas realizaciones, el diluyente es celulosa microcristalina. En algunas realizaciones, el diluyente es lactosa.

35 40 Los aglutinantes para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina (por ejemplo, CEOLUS KG-802 (calidad: KG-802) y CEOLUS PH-302 (calidad: PH-302)), celulosa cristalina (partículas), celulosa cristalina (partículas finas), celulosa microcristalina, hidroxipropilmetylcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910), almidón, gelatina, sacarosa, dextrina, lactosa, povidona (polivinilpirrolidona) y copolividona. Las gomas naturales y sintéticas que se pueden usar como aglutinantes incluyen, pero sin limitación, goma arábiga, alginato de sodio y carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilmetylcelulosa. En algunas realizaciones, el aglutinante es hidroxipropilcelulosa.

45 50 Los disgregantes para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, polímeros reticulados, tales como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona), carboxilmetylcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa sódica), carmelosa sódica reticulada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio y glicolato sódico de almidón. Otros disgregantes adicionales para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, almidón de maíz, carboximetil sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), hidroxipropil almidón y metasilicato de aluminio y magnesio. En algunas realizaciones, el disgregante es glicolato sódico de almidón. En algunas realizaciones, el disgregante es carboxilmetylcelulosa sódica reticulada.

55 60 Los lubricantes para su uso en la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio; ácido esteárico; estearil fumarato sódico; citrato de trietilo; lubricantes inorgánicos, concretamente talco, sílice coloidal y sílice pirógena; lubricantes poliméricos, tales como polietilenglicol, PEG 4000 y PEG 6000; aceites minerales; y aceites vegetales hidrogenados. Sin embargo, pueden emplearse otros compuestos, tales como ácidos grasos y sales metálicas de los mismos, ésteres de ácidos grasos y sales de los mismos, ceras orgánicas, polímeros y sustancias inorgánicas. Los ácidos grasos útiles incluyen, pero sin limitación, ácido láurico, ácido palmitíco y ácido esteárico. Las sales metálicas útiles incluyen, pero sin limitación, las de calcio, magnesio y cinc. Los ésteres de ácidos grasos útiles incluyen, pero sin limitación, ésteres de glicéridos, tales como monoestearato de glicerilo, tribehenato de glicerilo,

- palmitoestearato de glicerilo y dibehenato de glicerilo. Los ésteres de azúcar útiles incluyen, pero sin limitación, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, monoestearato de sorbitán y monopalmitato de sacarosa. Las sales útiles de los mismos incluyen, pero sin limitación, oleato de sodio, benzoato de sodio, acetato de sodio, laurilsulfato de magnesio y laurilsulfato de sodio. En algunas realizaciones, los lubricantes incluyen esteearato de magnesio, esteearato de calcio, 5 talco y sílice coloidal. En algunas realizaciones, el lubricante es esteearato de magnesio. Como se usa en el presente documento, polietilenglicol es un término genérico de compuestos representados por la fórmula $H(OCH_2CH_2)_nOH$, en donde n es un número natural (el compuesto en donde n no es inferior a 2000 se denomina algunas veces óxido de polietileno).
- 10 Los ejemplos de colorantes usados en las formulaciones de la divulgación incluyen, pero sin limitación, colorantes alimentarios tales como colorante alimentario amarillo n.º 5, colorante alimentario rojo n.º 2, colorante alimentario azul n.º 2 y similares, lacas alimentarias, óxido de hierro rojo y óxido de hierro amarillo.
- 15 Los ejemplos de ajustadores del pH usados en las formulaciones de la divulgación incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico o una sal del mismo, ácido fosfórico o una sal del mismo, ácido carbónico o una sal del mismo, ácido tartárico o una sal del mismo, ácido fumárico o una sal del mismo, ácido acético o una sal del mismo, y aminoácido o una sal del mismo.
- 20 Los ejemplos de tensioactivos usados en las formulaciones de la divulgación incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio, polisorbato 80 y polioxietilen(160) polioxipropilen(30)glicol.
- Los ejemplos de edulcorantes usados en las formulaciones de la divulgación incluyen, pero sin limitación, aspartamo (nombre comercial), acesulfamo de potasio, sucralosa, taumatinina, sacarina sódica y glicirrínato dipotásico.
- 25 Los ejemplos de los sabores usados en las formulaciones de la divulgación incluyen, pero sin limitación, mentol, aceite de hierbabuena, aceite de limón y vainillina.
- En algunas realizaciones, los pigmentos para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, dióxido de titanio.
- 30 En algunas realizaciones, el filmógeno/base de recubrimiento de película es una base de recubrimiento de azúcar. Las bases de recubrimiento de azúcar para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, sacarosa junto con uno o más de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano o cera de carnauba.
- 35 En algunas realizaciones, el filmógeno/base de recubrimiento de película es una base de recubrimiento de película soluble en agua. Las bases de recubrimiento de película solubles en agua para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polímeros de celulosa tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910, TC-5), hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa y similares; polímeros sintéticos tales como acetaldietilaminoacetato de polivinilo, copolímero E de aminoalquilmetacrilato, polivinilpirrolidona y similares; y
- 40 polisacáridos tales como pululano y similares. En algunas realizaciones, la base de recubrimiento de película soluble en agua es hidroxipropilmetylcelulosa (por ejemplo, hipromelosa 2910, TC-5). En algunas realizaciones, el filmógeno/base de recubrimiento de película es hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC). En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetylcelulosa es hipromelosa 2910.
- 45 En algunas realizaciones, el filmógeno/base de recubrimiento de película comprende polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetylcelulosa, etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetylcelulosa, carboximetiletilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y similares; polímeros de ácido acrílico tales como copolímero de ácido metacrílico L, copolímero de ácido metacrílico LD, copolímero de ácido metacrílico S, copolímero de aminoalquilmetacrilato RS, suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo, y similares; y
- 50 sustancias de origen natural tales como goma laca y similares.
- En algunas realizaciones, el auxiliar de fluido/agente de pulido es cera de carnauba. En algunas realizaciones, el auxiliar de fluido/agente de pulido es talco.
- 55 En algunas realizaciones, los colorantes para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, óxido férrico. En algunas realizaciones, el colorante es óxido férrico rojo. En algunas realizaciones, el colorante es óxido férrico amarillo. En algunas realizaciones, el colorante es una combinación de óxido férrico amarillo y óxido férrico rojo.
- 60 En algunas realizaciones, los plastificantes para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, polietilenglicol (por ejemplo, macrogol 6000), citrato de trietilo, aceite de ricino, polisorbatos y similares.
- En algunas realizaciones, los ácidos orgánicos para su uso en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido ascórbico y similares.
- 65 En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación, incluyendo las formulaciones de dosis de carga

5 orales y las formulaciones de dosis de mantenimiento orales, comprenden al menos un excipiente que mejora la estabilidad mientras mantiene la capacidad de carga. Se ha encontrado que para el tratamiento del cáncer de próstata, las formulaciones orales proporcionadas por esta divulgación que incluyen glicolato sódico de almidón tienen una estabilidad mejorada y una mayor capacidad de carga del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que el Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser tan alto como aproximadamente 360 mg en una formulación de dosis de carga oral y aproximadamente 120 mg en una formulación de dosis de mantenimiento oral.

10 La presente divulgación proporciona formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer de próstata. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones orales comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, tales como uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disagregantes, uno o más lubricantes, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el diluyente comprende manitol, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, el disagregante comprende glicolato sódico de almidón y el lubricante comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones orales comprenden además uno o más filmógenos/bases de recubrimiento de película, uno o más pigmentos, uno o más colorantes, uno o más auxiliares de fluidez/agentes de pulido, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el filmógeno/base de recubrimiento de película comprende hipromelosa 2910, el pigmento comprende dióxido de titanio, el colorante comprende óxido férrico y el auxiliar de fluidez/agente de pulido comprende cera de carnauba.

15 En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación comprenden aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales tales como uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disagregantes, uno o más lubricantes, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el diluyente comprende manitol, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, el disagregante comprende glicolato sódico de almidón y el lubricante comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación comprenden además uno o más filmógenos/bases de recubrimiento de película, uno o más pigmentos, uno o más colorantes, uno o más auxiliares de fluidez/agentes de pulido, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, los filmógenos/base de recubrimiento de película comprenden hipromelosa 2910, el pigmento comprende dióxido de titanio, el colorante comprende óxido férrico y el auxiliar de fluidez/agente de pulido comprende cera de carnauba.

20 En algunas realizaciones, la presente divulgación proporciona formulaciones orales que comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, concretamente, de 51 mg a 244 mg de manitol, de 3 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón, y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación pueden comprender 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, concretamente, de 51 mg a 244 mg de manitol, de 3 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón, y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio. La presente divulgación establece además que dichas formulaciones orales incluyen una capa de película que tiene excipientes filmógenos, concretamente, de 7,12 a 14,24 mg de hipromelosa 2910 (es decir, hidroxipropilmetylcelulosa), de 0,8 mg a 1,6 mg de dióxido de titanio, una cantidad suficiente de cera de carnauba, y de 0,08 mg a 0,16 mg de óxido férrico.

25 En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, concretamente, de 102 mg a 204 mg de manitol, de 6 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón, y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio. La presente divulgación establece además que dichas formulaciones orales incluyen una capa de película que tiene excipientes filmógenos, concretamente, de 7,12 a 14,24 mg de hipromelosa 2910 (es decir, hidroxipropilmetylcelulosa), de 0,8 mg a 1,6 mg de dióxido de titanio, una cantidad suficiente de cera de carnauba, y de 0,08 mg a 0,16 mg de óxido férrico.

30 En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación comprenden 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, en determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones orales de la divulgación pueden incluir: de 306 mg a 612 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 30 mg a 60 mg de glicolato sódico de almidón; de 18 mg a 36 mg de hidroxipropilcelulosa; y de 6 mg a 12 mg de estearato de magnesio, como excipientes centrales; así como de 21,36 mg a 42,72 mg de hipromelosa 2910; de 2,4 mg a 4,8 mg de dióxido de titanio; de 0,24 mg a 0,48 mg de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

35 En algunas realizaciones, las formulaciones orales de la divulgación comprenden 360 del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, en determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones orales de la divulgación pueden incluir: de 306 mg a 612 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 30 mg a 60 mg de glicolato sódico de almidón; de 18 mg a 36 mg de hidroxipropilcelulosa; y de 6 mg a 12 mg de estearato de magnesio. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones orales de la divulgación comprenden además de 21,36 mg a 42,72 mg de hipromelosa 2910; de 2,4 mg a 4,8 mg de dióxido de titanio; de

0,24 mg a 0,48 mg de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

5 pueden administrarse una vez al día. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales comprenden aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se usan aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, porque optimiza la estabilidad en la composición, y también mantiene una dosis de carga eficaz. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento
10 orales de la divulgación comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y pueden administrarse una vez al día. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación comprenden aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se usan
15 aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, porque optimiza la estabilidad en la composición, y también mantiene una dosis de carga eficaz.

Las formulaciones de dosis de mantenimiento oral de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden usar para tratar el cáncer de próstata. En determinadas
20 realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación comprenden 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, tales como uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgragantes, uno o más lubricantes, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el diluyente comprende manitol, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, el disgragante comprende glicolato sódico de almidón y el lubricante comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales
25 comprenden además uno o más filmógenos/bases de recubrimiento de película, uno o más pigmentos, uno o más colorantes, uno o más auxiliares de fluidez/agentes de pulido, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el filmógeno/base de recubrimiento de película comprende hipromelosa 2910, el pigmento comprende dióxido de titanio, el colorante comprende óxido férrico y el auxiliar de fluidez/agente de pulido comprende cera de carnauba. Además, en algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la
30 divulgación pueden incluir: de 244 mg a 488 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 80 mg a 160 mg de celulosa microcristalina; de 12 mg a 24 mg de hidroxipropilcelulosa; de 20 mg a 40 mg de croscarmelosa sódica; de 4 mg a 8 mg de estearato de magnesio; de 14,24 mg a 28,48 mg de hipromelosa 2910; de 1,6 mg a 3,2 mg de dióxido de titanio; y de 0,16 mg a 0,32 mg de óxido férrico. Con esta y otras formulaciones orales de la divulgación, se elimina el agua durante el procesamiento de la formulación de dosis de mantenimiento oral.

35 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación incluye: el 17,54 % en peso del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el 53,51 % en peso de manitol; el 17,54 % en peso de celulosa microcristalina; el 2,63 % en peso de hidroxipropilcelulosa; el 4,39 % en peso de croscarmelosa sódica, y el 0,88 % en peso de estearato de magnesio, como excipientes centrales. En
40 determinadas realizaciones de este tipo, la formulación de dosis de mantenimiento oral de la divulgación también incluye los siguientes excipientes adicionales: el 3,12 % en peso de hipromelosa 2910; el 0,35 % en peso de dióxido de titanio; y el 0,04 % en peso de óxido férrico.

45 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales proporcionadas por esta divulgación comprenden 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, en determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden incluir: de 102 mg a 204 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón; de 6 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa; de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio; de 7,12 mg a 14,24 mg de hipromelosa 2910; de 0,8 mg a 1,6 mg de dióxido de titanio; de 0,08 mg a 0,16 mg de óxido férrico; y
50 una cantidad suficiente de cera de carnauba.

55 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales proporcionadas por esta divulgación comprenden 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, en determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación pueden incluir: de 102 mg a 204 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón; de 6 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa; y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación comprenden además de 7,12 mg a 14,24 mg de hipromelosa 2910; de 0,8 mg a 1,6 mg de dióxido de titanio; de 0,08 mg a 0,16 mg de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

60 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación incluyen: el 38,46 % en peso del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el 49,04 % en peso de manitol; el 4,81 % en peso de glicolato sódico de almidón (Tipo A); el 2,88 % en peso de hidroxipropilcelulosa; y el 0,96 % en peso de estearato de magnesio, como excipientes centrales. En determinadas
65 realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación también incluyen los siguientes excipientes adicionales: el 3,42 % en peso de hipromelosa 2910; el 0,38 % en peso de dióxido de titanio; el

0,04 % en peso de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación incluyen: 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 366 mg de manitol (carga/diluyente); 120 mg de celulosa microcristalina (carga/diluyente); 18 mg de hidroxipropilcelulosa (aglutinante); 30 mg de croscarmelosa sódica (disgregante), y 6 mg de estearato de magnesio (lubricante), como excipientes centrales. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales de la divulgación también incluyen los siguientes excipientes adicionales: 21,36 mg de hipromelosa 2910 (base de recubrimiento de película); 2,4 mg de dióxido de titanio (pigmento); y 0,24 mg de óxido férrico (colorante).

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de mantenimiento orales proporcionadas por esta divulgación incluyen: 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 153 mg de manitol (carga/diluyente); 15 mg de glicolato sódico de almidón (disgregante); 9 mg de hidroxipropilcelulosa (aglutinante); 3 mg de estearato de magnesio (lubricante); 10,68 mg de hipromelosa 2910 (base de recubrimiento de película); 1,2 mg de dióxido de titanio (pigmento); 0,12 mg de óxido férrico (colorante); y una cantidad suficiente de cera de carnauba (auxiliar de fluidez/agente de pulido de comprimidos).

La divulgación proporciona formulaciones de dosis de carga orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cáncer de próstata. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y excipientes centrales, tales como uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el diluyente comprende manitol, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, el disgregante comprende glicolato sódico de almidón y el lubricante comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden además uno o más filmógenos/bases de recubrimiento de película, uno o más pigmentos, uno o más colorantes, uno o más auxiliares de fluidez/agentes de pulido, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el filmógeno/base de recubrimiento de película comprende hipromelosa 2910, el pigmento comprende dióxido de titanio, el colorante comprende óxido férrico y el auxiliar de fluidez/agente de pulido comprende cera de carnauba. Además, en algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación pueden incluir: de 732 mg a 1464 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 240 mg a 480 mg de celulosa microcristalina; de 36 mg a 72 mg de hidroxipropilcelulosa; de 60 mg a 120 mg de croscarmelosa sódica; de 12 mg a 24 mg de estearato de magnesio; de 42,72 mg a 85,44 mg de hipromelosa 2910; de 4,8 mg a 9,6 mg de dióxido de titanio; y de 0,48 mg a 0,96 mg de óxido férrico. Con esta y otras formulaciones orales de la divulgación, se elimina el agua durante el procesamiento de la formulación de dosis de carga oral.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación incluyen: el 17,54 % en peso del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el 53,51 % en peso de manitol; el 17,54 % en peso de celulosa microcristalina; el 2,63 % en peso de hidroxipropilcelulosa; el 4,39 % en peso de croscarmelosa sódica; y el 0,88 % en peso de estearato de magnesio, como excipientes centrales. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación también incluyen los siguientes excipientes adicionales: el 3,12 % en peso de hipromelosa 2910; el 0,35 % en peso de dióxido de titanio; y el 0,04 % en peso de óxido férrico.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación pueden incluir: de 306 mg a 612 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 30 mg a 60 mg de glicolato sódico de almidón; de 18 mg a 36 mg de hidroxipropilcelulosa; y de 6 mg a 12 mg de estearato de magnesio, como excipientes centrales; así como de 21,36 mg a 42,72 mg de hipromelosa 2910; de 2,4 mg a 4,8 mg de dióxido de titanio; de 0,24 mg a 0,48 mg de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación pueden incluir: de 306 mg a 612 mg de manitol (incluyendo D-manitol); de 30 mg a 60 mg de glicolato sódico de almidón; de 18 mg a 36 mg de hidroxipropilcelulosa; y de 6 mg a 12 mg de estearato de magnesio. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación comprenden además de 21,36 mg a 42,72 mg de hipromelosa 2910; de 2,4 mg a 4,8 mg de dióxido de titanio; de 0,24 mg a 0,48 mg de óxido férrico; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación incluyen: el 38,46 % en peso del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; el 49,04 % en peso de manitol; el 4,81 % en peso de glicolato sódico de almidón (Tipo A); el 2,88 % en peso de hidroxipropilcelulosa; y el 0,96 % en peso de estearato de magnesio, como excipientes centrales. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación también incluyen los siguientes excipientes

adicionales: el 3,42 % en peso de hipromelosa 2910; el 0,38 % en peso de dióxido de titanio; el 0,04 % en peso de óxido férreo; y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

5 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación incluyen: 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 1098 mg de manitol (carga/diluyente); 360 mg de celulosa microcristalina (carga/diluyente); 54 mg de hidroxipropilcelulosa (aglutinante); 90 mg de croscarmelosa sódica (disgregante); y 18 mg de estearato de magnesio (lubricante), como excipientes centrales. En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de carga orales de la divulgación 10 también incluyen los siguientes excipientes adicionales: 64,08 mg de hipromelosa 2910 (base de recubrimiento de película); 7,2 mg de dióxido de titanio (pigmento); y 0,72 mg de óxido férreo (colorante).

15 En algunas realizaciones, las formulaciones de dosis de carga orales proporcionadas por esta divulgación incluyen: 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; 459 mg de manitol (carga/diluyente); 45 mg de glicolato sódico de almidón (disgregante); 27 mg de hidroxipropilcelulosa (aglutinante); 9 mg de estearato de magnesio (lubricante); 32,04 mg de hipromelosa 2910 (base de recubrimiento de película); 3,6 mg de dióxido de titanio (pigmento); 0,36 mg de óxido férreo (colorante); y una cantidad suficiente de cera de carnauba (auxiliar de fluidez/agente de pulido de comprimidos).

20 Envases de dosificación de la divulgación

25 La presente divulgación proporciona envases de dosificación que comprenden las formulaciones de dosis de carga y de mantenimiento orales divulgadas en el presente documento. El envase de dosificación de la divulgación incluye una formulación de dosis de carga oral que es independiente de una formulación de dosis de mantenimiento oral. En determinadas realizaciones de este tipo, el envase de dosificación se usa para tratar el cáncer de próstata. En algunas 30 realizaciones, la formulación de dosis de carga oral en el envase de dosificación tiene un color, una forma y/o un tamaño diferentes a los de la formulación de dosis de mantenimiento oral.

35 En determinadas realizaciones de este tipo, las formulaciones de dosis de mantenimiento y carga orales comprenden independientemente excipientes tales como uno o más diluyentes, uno o más aglutinantes, uno o más disgregantes, uno o más lubricantes, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el diluyente comprende manitol, el aglutinante comprende hidroxipropilcelulosa, el disgregante comprende glicolato sódico de almidón y el lubricante comprende hidroxipropilcelulosa. En algunas realizaciones, las formulaciones dosis de mantenimiento y de carga orales comprenden además independientemente uno o más filmógenos/bases de recubrimiento de película, uno o más pigmentos, uno o más colorantes, uno o más auxiliares de fluidez/agente de pulido, o combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones de este tipo, el filmógeno/base de 40 recubrimiento de película comprende hipromelosa 2910, el pigmento comprende dióxido de titanio, el colorante comprende óxido férreo y el auxiliar de fluidez/agente de pulido comprende cera de carnauba.

45 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral del envase de dosificación de la divulgación comprende de 306 mg a 612 mg de manitol, de 18 mg a 36 mg de hidroxipropilcelulosa, de 30 mg a 60 mg de glicolato sódico de almidón, y de 6 mg a 12 mg de estearato de magnesio.

50 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral del envase de dosificación de la divulgación comprende además de 21,36 mg a 42,72 mg de hipromelosa 2910, de 2,4 mg a 4,8 mg de dióxido de titanio, de 0,24 mg a 0,48 mg de óxido férreo y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

55 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación comprende de 102 mg a 204 mg de manitol, de 6 mg a 12 mg de hidroxipropilcelulosa, de 10 mg a 20 mg de glicolato sódico de almidón, y de 2 mg a 4 mg de estearato de magnesio.

60 En algunas realizaciones, la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación comprende además de 7,12 mg a 14,24 mg de hipromelosa 2910, de 0,8 mg a 1,6 mg de dióxido de titanio, de 0,08 mg a 0,16 mg de óxido férreo y una cantidad suficiente de cera de carnauba.

65 En determinados aspectos de la divulgación, la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación incluyen al menos un excipiente que mejora la estabilidad mientras se mantiene la capacidad de carga. En algunas realizaciones, el glicolato sódico de almidón en la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación mejora la estabilidad y la capacidad de carga del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral.

La formulación de dosis de carga oral del envase de dosificación de la divulgación comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

70 La formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo.

En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral del envase de dosificación de la divulgación comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación de dosis de mantenimiento oral comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación son comprimidos.

En algunas realizaciones, la formulación de dosis de carga oral y la formulación de dosis de mantenimiento oral del envase de dosificación de la divulgación tienen un perfil de liberación inmediata.

En algunas realizaciones, el envase de dosificación de la divulgación comprende además al menos uno de un antiandrógeno o inhibidor de liasa CYP17. En determinadas realizaciones de este tipo, el antiandrógeno comprende enzalutamida, bicalutamida, enzalutamida o flutamida, y el inhibidor de liasa CYP17 comprende abiraterona.

Terapia combinada

El modo de administración de las formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento concomitante puede ser, por ejemplo, (1) una administración de una única formulación oral obtenida mediante la formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento concomitante, simultáneamente, (2) una administración simultánea a través de una vía idéntica de dos formulaciones obtenidas mediante la formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento concomitante por separado, y (3) una administración secuencial e intermitente a través de una vía idéntica de dos formulaciones obtenidas mediante la formulación del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medicamento concomitante por separado.

De acuerdo con esta divulgación, los métodos y usos que comprenden la administración de formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden comprender además radioterapia.

De acuerdo con esta divulgación, los métodos y usos que comprenden la administración de formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden comprender además la administración de quimioterapia. "Quimioterapia" puede referirse a una categoría de tratamiento que usa agentes/fármacos que son destructivos para las células tumorales y determinados tejidos. Los ejemplos de dichos agentes/fármacos incluyen compuestos de moléculas pequeñas y fármacos biológicos, tales como un anticuerpo o un polipéptido. Los fármacos de quimioterapia que se pueden usar con los métodos y usos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores de topoisomerasas, inhibidores mitóticos, corticoesteroides, agentes diferenciadores, inhibidores del proteasoma, inmunoterápicos y terapias hormonales. Los fármacos de quimioterapia pueden incluir, pero sin limitación, acetato de abiraterona con o sin prednisona, enzalutamida, docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina, doxorrubicina, etopósido, vinblastina e inhibidores de la enzima poliadenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP).

De acuerdo con esta divulgación, las formulaciones orales de la divulgación que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar diariamente junto con un antiandrógeno. El antiandrógeno se puede administrar de forma intermitente durante el tratamiento para proporcionar el beneficio de un síndrome de abstinencia de antiandrógenos. Como alternativa, las formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar de forma intermitente durante el ciclo de tratamiento para proporcionar un síndrome de abstinencia de antiandrógenos por sí mismas. Para ayudar a tratar el brote clínico en sujetos con cáncer de próstata, se puede administrar conjuntamente un antiandrógeno con una formulación oral de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los antiandrógenos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de megestrol, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, dospirenona, ketoconazol, topilutamida (fluridilo) y cimetidina. Dichos antiandrógenos se administran típicamente durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento. Una dosis ilustrativa es una formulación oral que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 160 mg de enzalutamida.

En algunas realizaciones, una formulación oral de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con un inhibidor de liasa CYP17. En algunas realizaciones, el inhibidor de liasa CYP17 es abiraterona o sales de la misma, galeterona o sales de la misma, ketoconazol o sales del mismo, o seviteronel o sales del mismo. En determinadas realizaciones de este tipo, el inhibidor de liasa CYP17 comprende abiraterona o sales de la misma. En algunas realizaciones, el inhibidor de liasa CYP17 y la formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden

5 administrarse con un glucocorticoide. En determinadas realizaciones de este tipo, el glucocorticoide es prednisona. Una pauta posológica ilustrativa es acetato de abiraterona administrado diariamente junto con prednisona administrada diariamente. En determinadas realizaciones de este tipo, se administran por vía oral 1000 mg de acetato de abiraterona una vez al día junto con 5 mg de prednisona administrada por vía oral dos veces al día. En algunas realizaciones, el inhibidor de liasa CYP17 y la formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden administrarse en ausencia de un glucocorticoide.

10 De acuerdo con los métodos de tratamiento y usos de esta divulgación, si un cáncer de próstata depende de la hormona del crecimiento, una formulación oral de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse junto con un antagonista (receptor) de la hormona del crecimiento, o un antagonista (receptor) de prolactina, u otros fármacos que pueden disminuir la hormona del crecimiento o el IGF-1.

15 Otro beneficio adicional de esta divulgación es que una formulación oral de la divulgación que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto junto con una o más intervenciones que mitiguen o eviten los efectos secundarios normalmente asociados con un antagonista de GnRH, tal como la pérdida de densidad mineral ósea (DMO). Las intervenciones incluyen intervenciones en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas. Dichas intervenciones en el estilo de vida incluyen, pero sin limitación, ejercicio, abstinencia de fumar y abstinencia de alcohol. Dichas intervenciones farmacológicas incluyen, pero sin limitación, complementación con calcio, complementación con vitamina D, bisfosfonatos, denosumab, calcitonina, SERM y estroncio.

20 En algunas realizaciones, los métodos y usos proporcionados en el presente documento no incluyen la administración del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el plazo de 6 horas desde la administración de un inhibidor de la glucoproteína P (P-gp), inductor de CYP3A, o un inductor de gp P, o cualquier combinación de los mismos. La P-gp media en la exportación de fármacos desde determinadas células, tales como las que se encuentran en el intestino delgado, la barrera hematoencefálica, los hepatocitos y el túbulo proximal renal. La gp P puede verse afectada por inductores o inhibidores de la gp P, que alteran la captación o salida mediada por gp P, o mejoran la actividad de gp P, respectivamente. CYP3A es una subfamilia de monooxigenasas que pueden estar implicadas en el metabolismo de fármacos. Los inductores de gp P o CYP3A pueden incluir carbamazepina, rifampina, hierba de San Juan, bosentán, efavirenz, mitotano, modafinilo o naftilina. Los inhibidores de gp P pueden incluir amiodarona, azitromicina, captopril, carvedilol, claritromicina, conivaptán, ciclosporina, diltiazem, dronedarona, eliglustat, eritromicina, felodipino, itraconazol, ketoconazol, lapatinib, lopinavir/ritonavir, propafenona, quer cetina, quinidina, reserpina, ranolazina, saquinavir, telaprevir, tipranavir, ticagrelor, tacrolimus y verapamilo. Puede encontrarse un análisis del sistema de transporte de P-gp en J.D. Wessely, *et al.* JACC (2013) 61(25): 2495-502. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra no menos de 6 horas, no menos de 8 horas, no menos de 10 horas o no menos de 12 horas antes que un inhibidor de gp P, un inductor de CYP3A o un inductor de gp P, o cualquier combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra no menos de 6 horas, no menos de 8 horas, no menos de 10 horas o no menos de 12 horas después que un inhibidor de gp P, un inductor de CYP3A o un inductor de gp P, o cualquier combinación de los mismos. En determinadas realizaciones, por ejemplo, cuando se comienza un tratamiento que comprende la administración de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra no menos de 16 horas, no menos de 20 horas o no menos de 24 horas antes que un inhibidor de gp P, un inductor de CYP3A o un inductor de gp P, o cualquier combinación de los mismos. En otras realizaciones, por ejemplo, cuando se comienza un tratamiento que comprende la administración de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra no menos de 16 horas, no menos de 20 horas o no menos de 24 horas después que un inhibidor de gp P, un inductor de CYP3A o un inductor de gp P, o cualquier combinación de los mismos.

50 Farmacocinética

55 En algunas realizaciones, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formula para lograr un perfil farmacocinético deseado, tal como niveles plasmáticos efectivos para el tratamiento una vez al día con una dosis baja del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las características farmacocinéticas se determinaron en sujetos sanos después de la administración de una dosis única o repetida (una vez al día, hasta que se alcanza el estado estable farmacocinético, al menos hasta 5 semividas). El efecto de los alimentos o las comidas se determinó después de una administración de una dosis única, donde la farmacocinética del Compuesto 1 antes/con/después de los alimentos se compara con la administración en ayunas (sin alimentos durante al menos 8 horas antes de la dosificación y durante 4 horas después de la dosificación). Después de la administración del Compuesto 1, se extrajeron muestras de sangre a intervalos preestipicados, se extrajo plasma y se determinó la concentración del Compuesto 1 usando métodos analíticos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento con espectrometría de masas en tandem. Los parámetros farmacocinéticos (tales como $C_{\text{máx}}$, AUC y semivida) se determinaron a partir de los datos de la concentración plasmática-tiempo para cada sujeto individual usando métodos de análisis no compartimentales, como se implementan en un software tal como Phoenix WinNonlin. Estos parámetros posteriormente pueden resumirse o compararse usando métodos estadísticos.

En algunas realizaciones, una forma farmacéutica de "formulación de alta biodisponibilidad" que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tomada por vía oral preprandial puede proporcionar una concentración plasmática sanguínea de al menos 5 aproximadamente 22,68 ng/ml 1 hora después de la administración de la dosis. En algunas realizaciones, puede proporcionar una concentración plasmática sanguínea de aproximadamente 48,6 ng/ml 1 hora después de la administración de la dosis. En determinadas realizaciones, puede proporcionar una concentración plasmática sanguínea de aproximadamente 84 ng/ml 1 hora después de la administración de la dosis. En algunas realizaciones, la formulación de alta biodisponibilidad puede tener una dosis menor del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pero puede lograr la misma exposición promedio al fármaco en los sujetos.

10 El Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede formularse para lograr una baja variabilidad de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos en los sujetos. Una forma farmacéutica de "formulación de baja variabilidad" que comprende aproximadamente 40 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tomada por vía oral preprandial puede proporcionar efectos 15 farmacodinámicos que están menos sujetos a variación en los sujetos, pero puede lograr la misma exposición promedio al fármaco en los sujetos que en otras realizaciones descritas en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, un comprimido de formulación de dosis de carga oral que comprende aproximadamente 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un comprimido de formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan de modo que ambos tengan una alta biodisponibilidad e independencia de los alimentos, y pueden proporcionar efectos 25 farmacocinéticos y farmacodinámicos que estén menos sujetos a variación en los sujetos.

25 En algunas realizaciones, un paciente puede tomar una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, antes o después de una comida, lo que requiere que el consumo de una comida tenga un efecto mínimo en el AUC plasmático medio en relación con el estado de ayuno. En algunas 30 realizaciones, una formulación de dosis de mantenimiento oral de "formulación independiente de alimentos" que comprende aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tomada por vía oral, puede tener una relación del AUC plasmático medio para la administración en estado posprandial en relación con la administración en estado de ayuno [AUC_(posprandial) plasmática media/AUC_(ayunas) plasmática media] que es de 0,9 a 1,1, tal como de 0,95 a 1,05 o 1. En algunas 35 realizaciones, el AUC_(posprandial) plasmática media/AUC_(ayunas) plasmática media es de 0,8 a 1,25.

35 La presente divulgación también proporciona un método o uso para tratar el cáncer de próstata en un sujeto, incluyendo el método o uso: administrar al sujeto durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, una formulación de dosis de carga oral que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y administrar al sujeto al menos una vez al día durante 24 semanas 40 consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, una formulación de dosis de mantenimiento oral que tiene 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil farmacocinético en el que el AUC_(0-tau) plasmático medio puede aumentar al menos 1,5 veces o 2 veces o más cuando se mide desde el primer día del primer período de tratamiento hasta el último día del segundo período de tratamiento. En determinadas realizaciones de este tipo, la 45 formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil farmacocinético en el que el AUC_(0-tau) plasmático medio puede aumentar en 2 veces o más cuando se mide desde el primer hasta el último día del período de tratamiento.

50 La presente divulgación proporciona un método o uso para suprimir una o más hormonas sexuales en un sujeto que tiene cáncer de próstata que incluye: administrar al sujeto durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, una formulación de dosis de carga oral que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y administrar al sujeto al menos una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, una formulación de dosis de 55 mantenimiento oral que tiene 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil farmacocinético en el que el AUC_(0-tau) plasmático medio puede aumentar al menos 1,5 veces o 2 veces o más, cuando se mide desde el primer día del primer período de tratamiento hasta el último día del segundo período de tratamiento. En determinadas realizaciones de este tipo, el AUC_(0-tau) puede aumentar al menos 2 veces o más cuando se mide desde el primer hasta el último día del período de tratamiento.

60 La presente divulgación proporciona además un método o uso para tratar el cáncer de próstata que incluye: administrar al sujeto durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, una formulación oral que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y administrar al sujeto al menos una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, la formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad 65 correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil farmacocinético en el que la C_{máx} media puede aumentar menos 2 veces cuando se mide desde el

primer día del primer período de tratamiento hasta el último día del segundo período de tratamiento.

La presente divulgación proporciona además un método o uso para suprimir una o más hormonas sexuales en un sujeto que tiene cáncer de próstata, que incluye: administrar al sujeto durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, o una formulación de dosis de carga oral que comprende 360 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y administrar al sujeto al menos una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, una formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la formulación de dosis de mantenimiento oral tiene un perfil farmacocinético en el que la $C_{\text{máx}}$ media puede aumentar al menos 2 veces cuando se mide desde el primer día del primer período de tratamiento hasta el último día del segundo período de tratamiento.

En algunas realizaciones, varios beneficios pueden ser resultado de la administración preprandial de una formulación oral que comprende el Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ media puede ser mayor con la administración preprandial que con la administración posprandial. Además, el $AUC_{(0-\text{tau})}$ plasmático medio puede ser mayor con la administración preprandial que con la administración posprandial después de al menos 30 minutos.

Varios beneficios pueden ser resultado del tratamiento del cáncer de próstata mediante la administración de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesita tratamiento. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ media puede lograrse entre 1 y 2 horas ($T_{\text{máx}}$) después de comenzar el tratamiento. La $T_{1/2}$ plasmática media puede ser de 30 a 70 horas medida el día 14 después de comenzar el tratamiento. El estado estable puede alcanzarse en el plazo de 10 días después de comenzar el tratamiento. Menos del 4 % del Compuesto 1 puede excretarse inalterado en la orina de un sujeto, medido el día 14 después de comenzar el tratamiento. Pueden lograrse niveles de castración médica inferiores o iguales a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica y mantenerse desde el día 14 al día 28 después de comenzar el tratamiento.

Los beneficios adicionales que pueden ser resultado del tratamiento del cáncer de próstata mediante la administración de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto incluyen, por ejemplo, el $AUC_{(0-\text{tau})}$ plasmático medio puede aumentar de 1,5 a 2,5 veces (150 % al 250 %) desde el día 1 al día 14 después de comenzar el tratamiento. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ media puede aumentar de 1,5 a 2,5 veces (150 % al 250 %) desde el día 1 al día 14 después de comenzar el tratamiento.

Los beneficios adicionales que pueden ser resultado del tratamiento del cáncer de próstata mediante la administración de formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto incluyen, por ejemplo, el $AUC_{(0-\text{tau})}$ plasmático medio puede aumentar de 1,5 a 2,5 veces (150 % al 250 %) desde el día 1 al día 14 después de comenzar el tratamiento. En algunas realizaciones, la $C_{\text{máx}}$ media puede aumentar de 1,5 a 2,5 veces (150 al 250 %) desde el día 1 al día 14 después de comenzar el tratamiento.

De acuerdo con esta divulgación, la $T_{1/2}$ plasmática media del Compuesto 1 puede ser de al menos 15 horas, al menos aproximadamente 30 horas, o al menos aproximadamente 35 horas, medido al final del período de tratamiento. En algunas realizaciones, la $T_{1/2}$ plasmática media del Compuesto 1 puede ser de aproximadamente 35 horas a aproximadamente 45 horas, tal como se aproximadamente 37 horas a aproximadamente 42 horas, medido al final del período de tratamiento.

Después de administrar las formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 80 mg o aproximadamente 120 mg al día durante 25 semanas consecutivas de la formulación del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, la mediana de la concentración valle plasmática (C_{min}) del Compuesto 1 inalterado puede variar entre 1,0 ng/ml y 9,0 ng/ml, particularmente entre 2,0 ng/ml y 8,0 ng/ml, y más particularmente entre 2,5 ng/ml y 7,5 ng/ml, para la dosis de 80 mg, y entre 2,0 ng/ml y 14,0 ng/ml, particularmente entre 4,0 ng/ml y 12,0 ng/ml, y más particularmente entre 4,5 ng/ml y 11,5 ng/ml, para la dosis de 120 mg.

En algunas realizaciones, la C_{min} puede mantenerse constante durante el período de tratamiento.

Como se describe en el presente documento, en algunas realizaciones, la absorción del Compuesto 1 en plasma puede disminuir y retrasarse después de una dosis única administrada 30 minutos después del inicio de un desayuno estándar de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) con alto contenido de grasas y calorías (aprox. 800-1000 calorías, 50 % de grasas) en comparación con las condiciones de ayuno. La mediana de $T_{\text{máx}}$ puede aumentar en condiciones posprandiales. La $C_{\text{máx}}$ media y el AUC_{∞} plasmático medio pueden reducirse en condiciones posprandiales en comparación con las condiciones de ayuno, lo que indica un efecto clínicamente significativo de los alimentos en la biodisponibilidad oral del Compuesto 1. Cuando el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse diariamente 30 minutos antes de la ingestión de una comida matutina estandarizada (aprox. 600 calorías, 27 % de grasas), la exposición sistémica al Compuesto 1 puede reducirse en menor medida y no se observan cambios obvios en la tasa de absorción en comparación con las condiciones de ayuno. En algunas realizaciones, los sujetos deben tomar formulaciones orales que comprenden el

Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al levantarse por la mañana, con el estómago vacío, y comenzar a comer aproximadamente 30 minutos después de la dosificación, siempre que sea posible.

Después de la administración de formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 5 80 mg o aproximadamente 120 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("formulación del Compuesto 1"), al día durante 13 semanas consecutivas que tienen los siguientes excipientes: 244 mg o 549 mg de manitol, 40 mg o 90 mg de celulosa microcristalina, 12 mg o 27 mg de hidroxipropilcelulosa, 20 mg o 45 mg de croscarmelosa sódica, 4 mg o 10 mg de estearato de magnesio, 14,24 mg o 35,6 mg de hipromelosa 2910, 1,6 mg o 3,6 mg de dióxido de titanio y 0,16 mg o 0,36 mg de óxido férreo, el cambio 10 desde el inicio (es decir, el nivel de PSA sérico del sujeto antes del comienzo del tratamiento) en la concentración sérica media de PSA a las 13 semanas consecutivas (es decir, semana 13, día 1) puede ser una reducción de 10,6004 ng/l a 1,0823 ng/l (es decir, una reducción de 10,6 veces (1060 %)) para la dosis de 80 mg, y una reducción de 6,6275 ng/l a 0,5849 ng/l (es decir, una reducción de 11,3 veces (1130 %)) para la dosis de 120 mg. El cambio 15 desde el inicio en la concentración sérica media de PSA puede dar como resultado una reducción de 6,5 a 15,5 veces (650 % al 1550 %), particularmente una reducción de 7,5 a 14,5 veces (750 % al 1450 %), y más particularmente una reducción de 8,0 a 12 veces (800 % al 1200 %), para la dosis de 80 mg y una reducción de 7,5 a 16,5 veces (750 % al 1650 %), particularmente una reducción de 8,5 a 15,5 veces (850 % al 1550 %), y más particularmente una reducción de 9,0 a 13 veces (900 % al 1300 %), para la dosis de 120 mg. Las tasas de reducción de PSA logradas 20 por las formulaciones del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, pueden ser comparables a las del acetato de leuprolida y degarelix, pero las formulaciones del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, proporcionan una mayor facilidad de uso.

Después de la administración de formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 25 80 mg o aproximadamente 180 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("formulación del Compuesto 1"), al día durante 16 días consecutivos, el cambio desde el inicio (es decir, el nivel de LH sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento) en la concentración sérica media de LH al final de 30 16 días consecutivos, concretamente, al final del tratamiento, puede ser una reducción de 3,90 UI/l a 0,23 UI/l (es decir, una reducción de 13,8 veces (1380 %)) para una dosis de 180 mg, y una reducción de 4,57 UI/l a 0,33 UI/l (es decir, una reducción de 17 veces (1700 %)) para una dosis de 80 mg. El cambio desde el inicio en la concentración sérica media de LH puede dar como resultado una reducción de 10 a 18 veces (1000 % al 1800 %), particularmente una reducción de 12 a 16 veces (1200 % al 1600 %), y más particularmente una reducción de 12,5 a 15,5 veces (1250 % al 1550 %), para la dosis de 80 mg, y una reducción de 14 a 20 veces (1400 % al 2000 %), particularmente una reducción de 15 a 19 veces (1500 % al 1900 %), y más particularmente una reducción de 15,5 a 18,5 veces (1550 % al 1850 %), para la dosis de 180 mg.

35 Despues de la administración de formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 80 mg o aproximadamente 180 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("formulación del Compuesto 1"), al día durante 16 días consecutivos, el cambio desde el inicio (es decir, el nivel de testosterona sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento) en la concentración sérica media de testosterona al final de 40 16 días consecutivos puede ser una reducción de 10,40 nmol/l a 0,3565 nmol/l (es decir, una reducción de 29 veces (2900 %)) para la dosis de 80 mg, y una reducción de 10,40 nmol/l a 0,4320 nmol/l (es decir, una reducción de 24 veces (2400 %)) para la dosis de 180 mg. El cambio desde el inicio en la concentración sérica media de testosterona puede dar como resultado una reducción de 25 a 33 veces (2500 % al 3300 %), particularmente una reducción de 27 a 31 veces (2700 % al 3100 %), y más particularmente una reducción de 27,5 a 30,5 veces (2750 % al 3050 %), para la dosis de 80 mg, y una reducción de 20 a 28 veces (2000 % al 2800 %), particularmente una reducción de 22 a 26 veces (2200 % al 2600 %), y más particularmente una reducción de 22,5 a 25,5 veces (2250 % al 2550 %), para la dosis de 180 mg. Las tasas de supresión de testosterona logradas por las formulaciones del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, pueden ser comparables a las del acetato de leuprolida y degarelix, pero las formulaciones del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, proporcionan una mayor facilidad de uso.

Después de la administración de formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 55 80 mg o aproximadamente 180 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("formulación del Compuesto 1"), al día durante 16 días consecutivos, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media de FSH al final de 60 16 días consecutivos puede ser una reducción de 6,07 UI/l a 0,67 UI/l (es decir, una reducción de 9,1 veces (910 %)) para la dosis de 80 mg, y una reducción de 3,88 UI/l a 0,33 UI/l (es decir, una reducción de 11,8 veces (1180 %)) para la dosis de 180 mg. El cambio desde el inicio en concentración sérica media de FSH puede dar como resultado una reducción de 5 a 13 veces (500 % al 1300 %), particularmente una reducción de 7 a 11 veces (700 % al 1100 %), y más particularmente una reducción de 7,5 a 10,5 veces (750 % al 1050 %), para la dosis de 80 mg, y una reducción de 8 a 16 veces (800 % al 1600 %), particularmente una reducción de 10 a 14 veces (1000 % al 1400 %), y más particularmente una reducción de 10,5 a 13,5 veces (1050 % al 1350 %), para la dosis de 180 mg.

65 Despues de la administración de formulaciones de dosis de mantenimiento orales que comprenden aproximadamente 80 mg o aproximadamente 180 mg del Compuesto 1, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo ("formulación del Compuesto 1"), al día durante 16 días consecutivos, el cambio desde el inicio

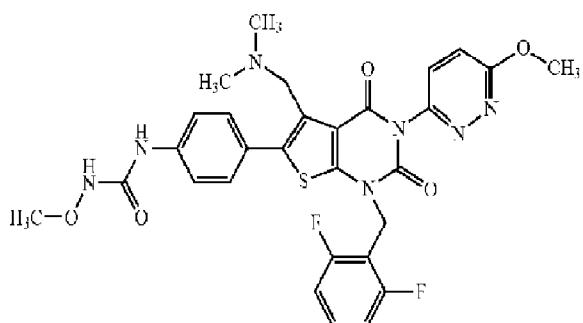
(es decir, el nivel de DHT sérica del sujeto antes del comienzo del tratamiento) en la concentración sérica media de DHT al final de los 16 días consecutivos puede ser una reducción de 1,883 nmol/l a 1,095 nmol/l (es decir, una reducción de 1,7 veces (170 %)) para la dosis de 80 mg, y una reducción de 1,882 nmol/l a 0,865 nmol/l (es decir, una reducción de 2,2 veces (220 %)) para la dosis de 180 mg. El cambio desde el inicio en la concentración sérica media de DHT puede dar como resultado una reducción de 1,1 a 5 veces (110 % al 500 %), particularmente una reducción de 1,1 a 3 veces (110 % al 300 %), y más particularmente una reducción de 1,1 a 2,5 veces (110 % al 250 %), para la dosis de 80 mg, y una reducción de 1,1 a 6 veces (110 % al 600 %), particularmente una reducción de 1,1 a 4 veces (110 % al 400 %), y más particularmente una reducción de 1,1 a 3,5 veces (110 % al 350 %), para la dosis de 180 mg.

5 10 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar la divulgación...

Ejemplos

Ejemplo 1: Producción del Compuesto 1

15



20 Se disolvió N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-5-((metilamino)methyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrotetrahydro[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea (150 mg, 0,259 mmol) en DMF (4 ml) y se le añadió yoduro de metilo (0,010 ml, 0,164 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se combinó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol = 40/1) y se recristalizó en diclorometano/metanol/éter dietílico para dar el compuesto del título (17,3 mg, 17 %) en forma de cristales incoloros.

25 ¹H RMN (CDCl₃) δ: 2,15 (6H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,18 (3H, s), 5,35 (2H), 6,92 (2H, t, J = 8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,2-7,65 (7H, m), 7,69 (1H, s).

Ejemplo 2: Producción de comprimidos recubiertos con película del Compuesto 1

30 Se prepararon comprimidos recubiertos con película usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (120 mg), manitol (366 mg), celulosa microcristalina (120 mg), hidroxipropilcelulosa (18 mg), croscarmelosa sódica (30 mg), estearato de magnesio (6 mg) y una cantidad suficiente de agua purificada. El agua se eliminó durante el procesamiento. En un granulador secador de lecho fluido (LAB-1, Powrex Corporation), el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, manitol, precisamente D-manitol y celulosa microcristalina se calentaron previamente y se mezclaron, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Al polvo granulado obtenido se le añadió croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se convirtió en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (máquina de formación de comprimidos compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un triturador de 6,0 mmcp para dar núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento con película con una composición de hipromelosa 2910 (21,36 mg), dióxido de titanio (2,4 mg) y óxido férrico rojo (0,24 mg) para dar comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se pusieron en un frasco de vidrio, que se selló herméticamente y se conservó a 60 °C durante 2 semanas.

45 Ejemplo 3: Producción de comprimidos recubiertos con película del Compuesto 1

Se prepararon comprimidos recubiertos con película usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (360 mg), manitol (1098 mg), celulosa microcristalina (360 mg), hidroxipropilcelulosa (54 mg), croscarmelosa sódica (90 mg), estearato de magnesio (18 mg) y una cantidad suficiente de agua purificada. El agua se eliminó durante el procesamiento. En un granulador secador de lecho fluido (LAB-1, Powrex Corporation), el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, manitol, precisamente D-manitol y celulosa microcristalina se calentaron previamente y se mezclaron, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Al polvo granulado obtenido se le añadió croscarmelosa sódica y estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se convirtió en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (máquina de formación de comprimidos compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un triturador de 6,0 mmcp para dar núcleos de

comprimido. Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento con película con una composición de hipromelosa 2910 (64,08 mg), dióxido de titanio (7,2 mg) y óxido férrico rojo (0,72 mg) para dar comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se pusieron en un frasco de vidrio, que se selló herméticamente y se conservó a 60 °C durante 2 semanas.

Ejemplo 4: Producción de comprimidos recubiertos con película del Compuesto 1

10 Se prepararon comprimidos recubiertos con película usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (120 mg), manitol (153 mg), glicolato sódico de almidón (Tipo A) (15 mg), hidroxipropilcelulosa (9 mg), estearato de magnesio (3 mg) y una cantidad suficiente de agua purificada. De nuevo, se eliminó el agua durante el procesamiento. En un granulador secador de lecho fluido (LAB-1, Powrex Corporation), el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, D-manitol y glicolato sódico de almidón se calentaron previamente y se mezclaron, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Al polvo granulado obtenido, se le añadió estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se convirtió en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (máquina de formación de comprimidos compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un triturador de 6,0 mmcp para dar núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento con película con una composición de hipromelosa 2910 (10,68 mg), dióxido de titanio (1,2 mg), óxido férrico (0,12 mg) y una cantidad suficiente de cera de carnauba para dar comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se pusieron en un frasco de vidrio, que se selló herméticamente y se conservó a 60 °C durante 2 semanas.

Ejemplo 5: Producción de comprimidos recubiertos con película del Compuesto 1

25 Se prepararon comprimidos recubiertos con película usando el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (360 mg), manitol (459 mg), glicolato sódico de almidón (Tipo A) (45 mg), hidroxipropilcelulosa (27 mg), estearato de magnesio (9 mg) y una cantidad suficiente de agua purificada. De nuevo, se eliminó el agua durante el procesamiento. En un granulador secador de lecho fluido (LAB-1, Powrex Corporation), el compuesto obtenido en el Ejemplo 1, D-manitol y glicolato sódico de almidón se calentaron previamente y se mezclaron, se pulverizó una solución acuosa de hidroxipropilcelulosa y la mezcla se secó para dar un polvo granulado. Al polvo granulado obtenido, se le añadió estearato de magnesio, y se mezclaron en una bolsa para dar un polvo mixto. El polvo mixto se convirtió en comprimidos mediante una máquina de formación de comprimidos rotatoria (máquina de formación de comprimidos compact 10, Kikusui Seisakusho Ltd.) con un triturador de 6,0 mmcp para dar núcleos de comprimido. Los núcleos de comprimido se colocaron en una máquina de recubrimiento pelicular (DRC-200, Powrex Corporation), se pulverizó una solución de recubrimiento con película con una composición de hipromelosa 2910 (32,04 mg), dióxido de titanio (3,6 mg), óxido férrico (0,36 mg) y una cantidad suficiente de cera de carnauba para dar comprimidos recubiertos con película. Los comprimidos recubiertos con película obtenidos se pusieron en un frasco de vidrio, que se selló herméticamente y se conservó a 60 °C durante 2 semanas.

40 Ejemplo 6: Un estudio para evaluar el efecto del Compuesto 1 sobre la farmacocinética y la farmacodinamia en hombres con cáncer de próstata no metastásico

45 Este estudio consistió en dos partes: Parte A, una fase de aumento de la dosis, y Parte B, una fase de expansión. Se determinó si el estudio continuaría o no con la siguiente cohorte o con la Parte B mediante la evaluación de la tolerabilidad a la dosis actual, basándose en la incidencia de efectos adversos durante el período de evaluación.

50 La formulación del Compuesto 1 se tomó por vía oral una vez al día durante 28 días. La formulación del Compuesto 1 de 120 mg comprendía un núcleo de comprimido del Compuesto 1 (120 mg), manitol (366 mg), celulosa microcristalina (60 mg), hidroxipropilcelulosa (18 mg), croscarmelosa sódica (30 mg) y estearato de magnesio (6 mg). Los núcleos de comprimido se recubrieron con un recubrimiento de película que comprendía hipromelosa 2910 (21,36 mg), dióxido de titanio (2,4 mg) y red óxido férrico (0,06 mg). Las cantidades de los excipientes en el núcleo de comprimido y el recubrimiento de película se ajustaron en consecuencia basándose en la cantidad de Compuesto 1 en el núcleo de comprimido (por ejemplo, para el comprimido de 360 mg, la cantidad de excipiente añadido al núcleo de comprimido y al recubrimiento de película es tres veces la cantidad añadida al comprimido de 120 mg).

55 Los sujetos de la Cohorte 1 recibieron una dosis de carga de 320 mg y una dosis de mantenimiento de 80 mg; los sujetos de la Cohorte 2 recibieron una dosis de carga de 320 mg y una dosis de mantenimiento de 120 mg; los sujetos de la Cohorte 3 recibieron una dosis de carga de 320 mg y una dosis de mantenimiento de 160 mg; y los sujetos de la Cohorte 4 recibieron una dosis de carga de 360 mg y una dosis de mantenimiento de 120 mg. Los sujetos que pasan a recibir tratamiento con agonistas de GnRH (por ejemplo, acetato de leuprolida) o antagonistas de GnRH (por ejemplo, degarelix) pasan por un período de seguimiento de 1 semana después de recibir su última dosis de la formulación del Compuesto 1.

60 65 Si se confirmaba la tolerabilidad en la Cohorte 2, entonces el estudio pasaba a la Cohorte 3 y la Parte B simultáneamente. Sin embargo, si no se confirmaba la tolerabilidad en la Cohorte 2, entonces se realizaba una cohorte

adicional, donde los sujetos recibían una dosis de carga del Compuesto 1 de 320 mg y una dosis de mantenimiento de 40 mg. La cohorte 4 se realizó después de que se confirmara la tolerabilidad en la Cohorte 3.

En la Parte B, los sujetos se asignaron al azar en una relación de 1:1 (15 pacientes cada uno) al grupo de 80 mg (dosis de carga del Compuesto 1 de 320 mg y mantenimiento de 80 mg por vía oral una vez al día) o al grupo de 120 mg (dosis de carga del Compuesto 1 de 320 mg y dosis de mantenimiento de 120 mg por vía oral una vez al día) para evaluar la seguridad de la formulación del Compuesto 1. Además de las evaluaciones de seguridad, también se realizaron evaluaciones de eficacia de acuerdo con el programa de estudio, y se administró la formulación del Compuesto 1 hasta que cada sujeto cumplió con los criterios de interrupción.

Las concentraciones séricas de testosterona y otros parámetros farmacodinámicos implicados en la vía sintética de testosterona, tales como LH, FSH, DHT y SHBG, se midieron durante 28 días del período de tratamiento en la Parte A y hasta 96 semanas en la Parte B. Los métodos de ensayo de testosterona, LH y FSH séricas son inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA) (los límites inferiores de cuantificación [LLOQ] fueron 0,04 ng/ml, 0,10 mUI/ml y 0,10 mUI/ml, respectivamente), de DHT fue radioinmunoensayo (RIA) de salinización de sulfato de amonio (el LLOQ fue de 0,02 ng/ml), y de SHBG fue CLIA bilateral (el LLOQ fue de 2,0 nmol/l).

Para la Parte A, la concentración sérica media de testosterona de cada nivel de dosis del Compuesto 1 se muestra en la figura 1, y los cambios individuales en la concentración sérica de testosterona de cada nivel de dosis del fármaco en estudio se presentan en la figura 2. La concentración sérica de testosterona disminuyó rápidamente después de la primera dosis en todos los niveles de dosis (dosis de mantenimiento de 80 mg, 120 mg o 160 mg). La concentración sérica media de testosterona descendió por debajo de los niveles de castración médica (es decir, por debajo de 50 ng/dl) en los primeros 3 días de dosificación. La concentración sérica de testosterona alcanzó niveles de castración médica entre el Día 2 y el Día 14 y se mantuvo a partir de entonces hasta 3 días después de la última dosis el Día 28 en todos los sujetos.

Para la Parte A, las concentraciones séricas medias de LH, FSH, DHT y SHBG para cada nivel de dosis del fármaco en estudio se muestran gráficamente en las figuras 3-6, respectivamente. Las concentraciones séricas de LH, FSH y DHT se suprimieron rápidamente, de manera similar a la concentración sérica de testosterona, en todos los niveles de dosis. No hubo cambios particulares entre las concentraciones séricas de SHBG iniciales (es decir, los niveles hormonales séricos del sujeto antes de comenzar el tratamiento) y posteriores a la dosis.

Para la Parte B, la concentración sérica media de testosterona para cada nivel de dosis del fármaco en estudio se muestra en la figura 7, y los cambios en la concentración sérica de testosterona para cada nivel de dosis del fármaco en estudio se muestran en la figura 8A y la figura 8B, y el resumen de estadísticas de las concentraciones séricas de testosterona se muestra en la figura 2. La concentración sérica de testosterona se suprimió rápidamente después de la primera dosis en todos los niveles de dosis (dosis de mantenimiento de 80 mg o 120 mg). La concentración sérica media de testosterona se suprimió por debajo de los niveles de castración médica (es decir, por debajo de 50 ng/dl) en los primeros 4 días de dosificación. En todos los sujetos, la concentración sérica de testosterona alcanzó niveles de castración médica entre el Día 2 y la Semana 3. Los niveles de castración médica se mantuvieron en todos los sujetos durante todo el período de evaluación.

Para la Parte B, las concentraciones séricas medias de LH, FSH, DHT y SHBG para cada nivel de dosis del fármaco en estudio se muestran gráficamente en las figuras 9-12, respectivamente. Las concentraciones séricas de LH, FSH y DHT se suprimieron rápidamente, de manera similar a la concentración sérica de testosterona, en todos los niveles de dosis. No hubo cambios particulares en las concentraciones séricas iniciales de SHBG y posteriores a la dosis.

Para evaluar la eficacia clínica del Compuesto 1 sobre el cáncer de próstata, la concentración sérica de PSA, el marcador de diagnóstico establecido para el cáncer de próstata, se midió durante los 28 días del período de tratamiento en la Parte A y durante hasta 96 semanas en la Parte B. El método de ensayo de PSA fue un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente (CLEIA) y el LLOQ fue de 0,008 ng/ml.

Para la Parte A, el día 28, los cambios porcentuales medios y de la mediana desde el inicio en la concentración sérica de PSA fueron de -76,37 % y -77,50 %, respectivamente, en la Cohorte 1, de -60,10 % y -72,30 %, respectivamente, en la Cohorte 2, y de -32,10 % y -50,50 %, respectivamente, en la Cohorte 3. Para la Parte A, el resumen de estadísticas de PSA sérico y el cambio desde el inicio en PSA se muestran en forma de tabla en la figura 13.

Para la Parte B, los cambios porcentuales medios y de la mediana desde el inicio en la concentración sérica de PSA en la Semana 13, Día 1 (LOCF) fueron de -89,47 % y -97,20 %, respectivamente, en el grupo de 80 mg y de -93,11 % y -95,80 %, respectivamente, en el grupo de 120 mg. Para la Parte B, el resumen de estadísticas de PSA sérico y el cambio desde el inicio en PSA se muestran en forma de tabla en la figura 14.

Después de la administración en la Semana 13, Día 1 en la Parte B, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media de PSA en la Semana 13, Día 1 es una reducción de 10,6 veces (1060 %) para la dosificación de 80 mg (reducida de 10,6004 ng/l a 1,0823 ng/l), y una reducción de 11,3 veces (1130 %) para la dosificación de 180 mg (reducida de 6,6275 ng/l a 0,5849 ng/l).

Para evaluar preliminarmente la farmacocinética del Compuesto 1, se midió la concentración plasmática del Compuesto 1 inalterado mediante el método LC-MS/MS validado (LLOQ: 0,01 ng/ml) en pacientes con cáncer de próstata cuando se administró repetidamente el fármaco del estudio.

5 Para la Parte A, la formulación del Compuesto 1 se administró una vez al día durante 28 días. Los perfiles de concentración plasmática del Compuesto 1 inalterado - tiempo el Día 1 (dosis de carga) y los Días 14 y 28 (dosis de mantenimiento) se muestran en las figuras 15A-15C, y los parámetros farmacocinéticos preliminares se resumen en la figura 16.

10 El día 1, se administró por vía oral una dosis de carga de 320 mg. La concentración plasmática del Compuesto 1 inalterado aumentó rápidamente después de la administración en todas las cohortes de dosificación. La mediana de la concentración máxima del fármaco-tiempo ($T_{\text{máx}}$) fue de 1,0 horas o 1,5 horas. Hubo pequeñas diferencias en la $C_{\text{máx}}$ media o el AUC_{24} plasmática media entre las cohortes. Después del Día 2, se administró repetidamente una vez al día una dosis de mantenimiento de 80 a 160 mg. Los Días 14 y 28, la concentración plasmática del Compuesto 1 inalterado aumentó rápidamente después de la administración en todas las cohortes. La mediana de $T_{\text{máx}}$ fue de 0,5-2,0 horas. La $C_{\text{máx}}$ media, la C_{valle} y el AUC_{24} plasmática media aumentaron generalmente de forma proporcional a la dosis. El día 28, la $T_{1/2}$ plasmática media fue de 66,5-78,1 horas, y hubo pocas diferencias entre las cohortes.

15 20 Para la Parte B, se administró repetidamente una vez al día una dosis de mantenimiento de 80 mg o 120 mg (partiendo de una dosis de carga de 320 mg el Día 1 para ambos casos). La concentración plasmática valle media del Compuesto 1 inalterado entre la Semana 2 y la Semana 25 se muestra en la figura 17A y 17B. La mediana de la concentración valle plasmática del Compuesto 1 inalterado varió entre 2,60 ng/ml y 6,09 ng/ml en el grupo 80 mg (n = 3-15) y entre 5,72 ng/ml y 10,7 ng/ml en el grupo de 120 mg (n = 3-14) y se mantuvo casi constante en el tiempo en ambos grupos.

25 Ejemplo de referencia 7: Un estudio con doble ocultación, aleatorizado y controlado con placebo para evaluar el efecto del Compuesto 1 sobre la farmacocinética y la farmacodinamia en hombres sanos para la reducción de la testosterona

30 Objetivo: Evaluar la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad y la tolerabilidad del Compuesto 1 en sujetos masculinos sanos después de dosis únicas y una vez al día durante 2 y 4 semanas.

35 Hallazgos clave: La farmacocinética se dosificó proporcionalmente en un intervalo de 80-360 mg. El efecto de los alimentos con una dosis de 180 mg fue similar al observado con una dosis de 40 mg, lo que demuestra que el efecto de los alimentos es independiente de la dosis. Los resultados de ANOVA mostraron que las relaciones de $C_{\text{máx}}$ y $AUC_{0-\infty}$ de las medias de mínimos cuadrados (IC del 90 %) del estado posprandial frente al estado de ayuno fueron 48,25 (22,62-102,90) y 52,74 (29,99-92,76), respectivamente. Una dosis única de 360 mg dio como resultado niveles de castración (<50 ng/dl) en el plazo de 24 horas posteriores a la dosis. 360 mg el Día 1 y 40 mg el Día 2 a 14 dieron como resultado un nivel de castración rápido y un nivel de castración sostenido. 320 mg del día 1, 160 mg del día 2 y 40 mg del día 3 al 28 no mantuvieron el nivel de castración. La administración de 80 mg una vez al día tardó hasta 40 21 días en alcanzar el nivel de castración.

45 Este fue un estudio aleatorizado, con doble ocultación, controlado con placebo, de dosis única y múltiple en hombres sanos para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y eficacia para la reducción de testosterona del Compuesto 1, un antagonista oral de GnRH. El estudio tenía 4 partes: La Parte 1 (para pacientes hospitalizados) incluía la administración de una dosis única de la formulación del Compuesto 1 en 4 cohortes de dosis más placebo e incluía un grupo posprandial/ayuno; la Parte 2 (para pacientes hospitalizados) incluía la administración de dosis múltiples de la formulación del Compuesto 1 durante 14 días en 5 cohortes de dosis más placebo; y las Partes 3 y 4 (para pacientes ambulatorios) incluían la administración de dosis múltiples una vez al día (CD) de la formulación del Compuesto 1 durante 28 días en 2 cohortes de dosis (un total de 4 niveles de dosis), más placebo.

50 55 60 La formulación del Compuesto 1 se suministró en forma de comprimidos recubiertos con película de color rojo claro, cada uno de los cuales contenía el Compuesto 1 activo. La formulación del Compuesto 1 de 120 mg comprendía un núcleo de comprimido del Compuesto 1 (120 mg), manitol (366 mg), celulosa microcristalina (60 mg), hidroxipropilcelulosa (18 mg), croscarmelosa sódica (30 mg) y estearato de magnesio (6 mg). Los núcleos de comprimido se recubrieron con un recubrimiento de película que comprendía hipromelosa 2910 (21,36 mg), dióxido de titanio (2,4 mg) y red óxido férlico (0,06 mg). Las cantidades de los excipientes en el núcleo de comprimido y el recubrimiento de película se ajustaron en consecuencia basándose en la cantidad de Compuesto 1 en el núcleo de comprimido (por ejemplo, para el comprimido de 360 mg, la cantidad de excipiente añadido al núcleo de comprimido y al recubrimiento de película es tres veces la cantidad añadida al comprimido de 120 mg).

65 En la Parte 1, se administró una dosis oral única de 80 mg, 120 mg, 180 mg y 360 mg de la formulación del Compuesto 1. En la Parte 2, se administraron 80 mg, 180 mg, 40 mg y 20 mg de la formulación del Compuesto 1 durante 14 días. La dosis de 40 mg se administró una vez al día con una dosis de carga única de 360 mg el Día 1 de los 14 días de administración del tratamiento. Para las dosificaciones de 20 mg, se administró una dosis de 20 mg con dosis de carga de 320 mg el Día 1, 240 mg el Día 2 y 160 mg el Día 3, y la otra dosis de 20 mg se administró con dosis de carga de 320 mg el Día 1 y 160 mg el Día 2. Las partes 3 y 4 del estudio administraron 40 mg o 160 mg, y 60 mg u 80 mg de la

formulación del Compuesto 1 CD durante 28 días, respectivamente. La dosis de 40 mg se administró con dosis de carga de 320 mg y 160 mg los Días 1 y 2 del tratamiento, respectivamente.

5 La Parte 1 incluía la administración de una dosis oral única; la Parte 2 incluía 14 días de tratamiento diario; y las Partes 3 y 4 incluían 28 días de tratamiento diario.

10 Se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 4 ml) y orina para la determinación de las concentraciones en plasma (Partes 1 a 4) y orina (Partes 1 y 2) del Compuesto 1. Las muestras se analizaron usando métodos validados de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tandem (LC/MS/MS). El LLOQ fue de 0,0100 ng/ml para el plasma y 0,500 ng/ml para la orina.

15 Las principales variables farmacodinámicas incluían concentraciones séricas de LH y testosterona, medidas a intervalos regulares después de la administración de dosis únicas y múltiples de la formulación del Compuesto 1 en las Partes 1 a 4. Se midieron FSH, DHT y el factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1; Partes 3 y 4 únicamente) en un subconjunto de muestras. La testosterona sérica se ensayó usando un inmunoensayo convencional para la selección (LLOQ = 0,4 nmol/l). Se usó un método LC/MS/MS validado, con un LLOQ de 0,173 nmol/l y un ULOQ de 10,425 nmol/l, para todas las mediciones iniciales (es decir, los niveles hormonales séricos del sujeto antes de comenzar el tratamiento) y posteriores a la dosis.

20 20 Los datos individuales de concentración plasmática y urinaria del Compuesto 1-tiempo obtenidos en las Partes 1 y 2 se analizaron usando métodos no compartimentados (WinNonlin Enterprise versión 5.2) para caracterizar la farmacocinética de dosis única y múltiple de la formulación del Compuesto 1 y para evaluar el efecto de los alimentos en la farmacocinética de la formulación del Compuesto 1. Las concentraciones plasmáticas y/o urinarias individuales y los parámetros farmacocinéticos de dosis única y múltiple de la formulación del Compuesto 1 se enumeraron y se resumieron de manera descriptiva por la parte del estudio, el día del estudio y el nivel de dosis. La proporcionalidad de la dosis de los parámetros farmacocinéticos de la formulación del Compuesto 1 después de la dosificación única y múltiple se exploró primero gráficamente representando la exposición normalizada a la dosis individual: $C_{\text{máx}} \text{ media}$ observada ajustada a la dosis/D, $AUC_{0-\text{tqc}}$ plasmática media ajustada a la dosis/D y $AUC_{0-\infty}$ plasmática media ajustada a la dosis/D o $AUC_{0-\text{tau}}$ plasmática media ajustada a la dosis durante el intervalo de dosificación/D frente a la dosis. A 25 continuación, se realizó una evaluación formal usando tanto el análisis de varianza (ANOVA) como los enfoques del modelo de potencia. En la Parte 1 (Cohorte 3), se realizó un ANOVA sobre los parámetros farmacocinéticos transformados en $\ln [AUC_{0-\text{tqc}}$ plasmática media, $AUC_{0-\infty}$ plasmática media y $C_{\text{máx}} \text{ media}]$ del Compuesto 1 para evaluar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad oral del Compuesto 1. En la Parte 2, se determinó el logro del estado estable basándose en la inspección visual de la concentración plasmática media previa a la dosis observada 30 durante la dosificación múltiple (C_{valle}) frente a los perfiles de tiempo en cada nivel de dosis. No se planificó un análisis no compartimental de los datos de las Partes 3 y 4 debido al número limitado de muestras posteriores a la dosis recogidas por sujeto los Días 1 y 28.

40 40 Las medidas farmacodinámicas incluyeron concentraciones séricas de testosterona, DHT, LH y FSH. En la Parte 2, el número y el porcentaje de sujetos con niveles de testosterona sérica promedio inferiores a 0,69 nmol/l que se produjeron durante la segunda semana de dosificación se muestran en forma de tabla. En las Partes 3 y 4, el número y el porcentaje de sujetos con niveles de testosterona sérica consistentemente inferiores a 0,69 nmol/l desde el Día 14 hasta el Día 28 se muestran en forma de tabla.

45 45 En la Parte 1, se evaluó la farmacocinética de dosis única del Compuesto 1 en sujetos masculinos sanos a 4 niveles de dosis (80, 120, 180 y 360 mg) en condiciones de ayuno y a 1 nivel de dosis (180 mg) 30 minutos después de la ingestión de un desayuno estándar, recomendado por la FDA, con alto contenido de grasas y calorías (condiciones posprandiales). Los perfiles de concentración plasmática media-tiempo del Compuesto 1 se presentan en las figuras 18A, 18B y 19. Se encuentra un resumen de los parámetros farmacocinéticos plasmáticos y urinarios relevantes en la 50 figura 20.

55 55 En la Parte 2, se evaluó la farmacocinética de dosis múltiples del Compuesto 1 en sujetos masculinos sanos en 4 pautas posológicas (20, 40, 80 y 180 mg) administradas CD durante 14 días; de estas dosis, 3 incluyeron una dosis de carga administrada durante los primeros 1, 2 o 3 días. Los perfiles de concentración plasmática media del Compuesto 1-tiempo los Días 1 y 14 se presentan gráficamente en las figuras 21A y 21B. Los resúmenes de todos los parámetros farmacocinéticos plasmáticos y urinarios relevantes obtenidos los Días 1 y 14 se presentan en las figuras 22 y 23, respectivamente.

60 60 Los Días 1 y 14, el Compuesto 1 se administró a sujetos masculinos adultos sanos 30 minutos antes de la ingestión de una comida matutina estandarizada y se absorbió fácilmente en el plasma. Las concentraciones máximas observadas se produjeron típicamente entre 1 y 2 horas después de la dosificación. Al comparar los perfiles de absorción de una dosis única de 180 mg administrada en ayunas (Parte 1) o 30 minutos antes de la ingestión de una comida estandarizada (Parte 2, Día 1), se observó que el AUC_{0-24} plasmática media disminuyó en menor medida (aproximadamente un 28 %) mientras que no se observaron cambios en la tasa de absorción ($C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ medias) del Compuesto 1.

- El Compuesto 1 se absorbió fácilmente en el plasma después de una administración oral única y múltiple. La fase de absorción fue algo errática, con valores individuales de primer tiempo hasta $T_{\text{máx}}$ que variaron de 0,5 a 12 horas posteriores a la dosis (mediana de ~2 horas) en todas las dosis estudiadas. La administración conjunta con alimentos disminuyó la $C_{\text{máx}}$ media y el $AUC_{0-\infty}$ plasmática media en aproximadamente un 50 % y retrasó la absorción (mediana de $T_{\text{máx}}$ de 5 horas) en comparación con las condiciones de ayuno. Cuando se administró la dosis 30 minutos antes de la ingestión de una comida estandarizada, la tasa de absorción no varió, mientras que la exposición sistémica al Compuesto 1 (AUC plasmática media) se redujo en promedio aproximadamente un 28 %.
- La absorción del Compuesto 1 en plasma disminuyó y se retrasó después de una dosis única de 180 mg administrada 30 minutos después del inicio de un desayuno estándar de la FDA de EE. UU. con alto contenido de grasas y calorías (aprox. 800-1000 calorías, 50 % de grasas) en comparación con las condiciones de ayuno. La mediana de $T_{\text{máx}}$ aumentó de 1,75 a 5,00 horas en condiciones posprandiales. Las relaciones $C_{\text{máx}}$ media y $AUC_{0-\infty}$ plasmática media (y el IC del 90 % asociado) de las medias de mínimos cuadrados del estado posprandial frente al estado de ayuno fueron del 48,25 % (22,62 %, 102,90 %) y del 52,74 % (29,99 %, 92,76 %), respectivamente, lo que indica un efecto clínicamente significativo de los alimentos en la biodisponibilidad oral del Compuesto 1. En la Parte 2 de dosis múltiples para pacientes hospitalizados de 14 días, la formulación de Compuesto 1 se administró diariamente 30 minutos antes de la ingestión de una comida matutina estándar (aprox. 600 calorías, 27 % de grasa). En estas condiciones, la exposición sistémica al Compuesto 1 se redujo en menor medida (aproximadamente un 28 % en promedio) y no se observaron cambios obvios en la tasa de absorción en comparación con las condiciones de ayuno. En consecuencia, en las Partes 3 y 4 de dosis múltiples para pacientes ambulatorios de 28 días, se dio instrucciones a los sujetos para que tomaran la formulación de Compuesto 1 al levantarse por la mañana, con el estómago vacío, y comenzar a comer aproximadamente 30 minutos después de la dosificación, siempre que sea posible.
- En general, se observaron aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en la $C_{\text{máx}}$ media y el $AUC_{0-\infty}$ plasmática media después de dosis únicas de 80 mg a 360 mg. En estado estable, el $AUC_{0-\text{tau}}$ plasmática media aumentó de manera proporcional a la dosis después de dosis múltiples del Compuesto 1 en el intervalo de dosis de 20 a 180 mg CD, mientras que la $C_{\text{máx}}$ media aumentó ligeramente más que de manera proporcional a la dosis. Se observó que hubo una variabilidad interindividual moderada a grande en las exposiciones sistémicas al Compuesto 1 en todas las partes del estudio.
- Después de alcanzar la $C_{\text{máx}}$ media, las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 disminuyeron de manera multiexponencial con una $T_{1/2}$ plasmática media que variaba de 19,1 a 21,7 horas después de una dosis única y de 35,8 (180 mg CD) a 64,5 horas (20 mg CD) después de una dosis repetida. El estado estable se alcanzó en el plazo de 11 a 14 días después del inicio de la dosificación CD. El factor de acumulación observado, basado en el $AUC_{0-\text{tau}}$ plasmática media, fue de 1,92 y 2,16 para las pautas posológicas de 80 mg y 180 mg CD, respectivamente.
- Menos del 4 % del Compuesto 1 se excretó inalterado en la orina después de una dosis única y repetida. La depuración renal media del Compuesto 1 representó una pequeña porción de su depuración total, lo que indica que la excreción renal desempeña un papel menor en la eliminación del Compuesto 1.
- Se observó que la supresión media de testosterona sérica clínicamente relevante se produjo de 4 a 6 horas después de dosis únicas de 80 mg, 120 mg, 180 mg y 360 mg del Compuesto 1, y esto se mantuvo durante 36 horas posteriores a la dosis. Los perfiles de la concentración sérica media de LH fueron similares a los de la testosterona para estas 4 dosis. Los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) se presentan en la figura 24. La evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una única administración de dosis del Compuesto 1 (Parte 1) se muestra gráficamente en la figura 25. Los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) se presentan en la figura 26.
- Los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) se presentan en la figura 27. El perfil de la concentración sérica media de FSH fue similar en las respectivas cohortes de dosis en los puntos temporales correspondientes para los grupos de 80, 120, 180 y 360 mg. Las concentraciones séricas medias de FSH comenzaron a disminuir 2 horas posteriores a la dosis hasta un mínimo a las 48 horas.
- Los datos de la concentración sérica media de DHT-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 1) se presentan en la figura 28. El perfil de la concentración sérica media de DHT fue similar en las respectivas cohortes de dosis en los puntos temporales correspondientes para los grupos de 80, 120, 180 y 360 mg. Las concentraciones séricas medias de DHT comenzaron a disminuir 2 horas posteriores a la dosis. Las disminuciones en DHT fueron más profundas en las cohortes de dosis de 180 y 360 mg, con reducciones menores y variables adicionales que se produjeron después del punto temporal de 12 horas.
- Después de 14 días de dosificación diaria, los perfiles de concentración sérica media de LH y testosterona fueron similares para las cohortes de dosis de 80 mg, 180 mg y 40 mg del Compuesto 1. Las concentraciones disminuyeron de 2 a 6 horas posteriores a la dosis hasta el Día 14. Las pautas de dosis de carga de 1 a 3 días o las dosis de 180 mg CD dieron como resultado reducciones rápidas en las concentraciones séricas de testosterona durante las primeras 48 horas después del inicio de la dosificación. Sin embargo, la dosis de mantenimiento diaria fue un determinante

principal de la supresión sostenida de la testosterona sérica. El umbral de castración profunda (definido para este estudio como niveles de testosterona sérica promedio <0,69 nmol/l) se logró con múltiples dosificaciones durante 14 días a dosis de 40, 80 y 180 mg; sin embargo, 20 mg CD fueron insuficientes para mantener una supresión adecuada de los niveles de concentración sérica de LH y testosterona durante la segunda semana.

5 No se observó ningún aumento en la incidencia de acontecimientos adversos (AA) con el aumento de la dosis del Compuesto 1. Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) más comunes observados en todas las cohortes de dosis fueron bradicardia, sofocos y dolor de cabeza. El AAET relacionado con el fármaco más común fueron los sofocos. No hubo muertes, acontecimientos adversos graves (AAG) ni AA graves después del tratamiento con dosis única o el tratamiento con dosis múltiples con la formulación del Compuesto 1 durante 14 o 28 días.

10 Los resultados de seguridad mostraron que las dosis únicas y múltiples de la formulación del Compuesto 1 administradas fueron seguras y bien toleradas.

15 15 El Compuesto 1 se absorbió fácilmente en el plasma después de una administración oral de dosis única y múltiple. Después de alcanzar la $C_{\text{máx}}$ media, que tuvo lugar típicamente en el plazo de 1 a 2 horas después de la dosificación repetida, las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 disminuyeron de manera multiexponencial con una fase de disposición media. La $T_{1/2}$ plasmática media fue de aproximadamente 36 a 65 horas en el intervalo de dosis de 20 a 180 mg CD. En todas las partes del estudio se observó una variabilidad interindividual de moderada a grande en las 20 exposiciones sistémicas al Compuesto 1.

20 25 En estado estable, el $AUC_{0-\infty}$ plasmática media aumentó de manera proporcional a la dosis después de dosis múltiples del Compuesto 1 en el intervalo de dosis de 20 a 180 mg CD, mientras que la $C_{\text{máx}}$ media aumentó ligeramente más que de manera proporcional a la dosis. Las condiciones de estado estable se alcanzaron en el plazo de 10 a 14 días y la exposición sistémica al Compuesto 1 aumentó aproximadamente 2 veces (200 %) después de la dosificación CD.

30 35 La administración conjunta con alimentos disminuyó la exposición sistémica al Compuesto 1 ($C_{\text{máx}}$ media y el $AUC_{0-\infty}$ plasmática media) en aproximadamente un 50 % y retrasó la absorción en comparación con las condiciones de ayuno.

35 40 La castración médica eficaz se logró de manera constante con dosis de mantenimiento de 80 mg, 160 mg y 180 mg CD. Solo dosis de carga de 180 mg o mayores condujeron a niveles de testosterona sérica por debajo del límite de la castración médica de 1,73 nmol/l en 24 a 48 horas. Si bien fue evidente una gran variabilidad en la respuesta farmacodinámica entre cohortes, dosis más altas del Compuesto 1 produjeron una supresión de testosterona sérica más fuerte. La pauta posológica segura y eficaz recomendada basándose en este estudio sería ≥ 80 mg CD del Compuesto 1 para la castración sostenida durante el período de tratamiento.

40 45 En consonancia con el mecanismo de acción de los antagonistas de GnRH, el Compuesto 1 provocó una supresión inmediata y eficaz de las gonadotropinas (LH, FSH) y la testosterona sérica como resultado de la unión competitiva por los receptores de GnRH hipofisarios.

45 50 Los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) se presentan en la figura 29. La evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una administración de dosis oral múltiple del Compuesto 1 (Parte 2) se representa gráficamente en la figura 30. Los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) se muestran en forma de tabla en la figura 31A y 31B.

50 55 Los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) se presentan en la figura 32. Los perfiles de la concentración sérica media de FSH posteriores a la dosis fueron similares en las respectivas cohortes de dosis en los puntos temporales correspondientes para los grupos de 80, 180, 40 y 20 mg, en los que disminuyeron desde las 24 horas posteriores a la dosis hasta el Día 14 (final de la dosificación).

55 60 Los datos de la concentración sérica media de DHT-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 2) se presentan en la figura 33. Los perfiles de concentración sérica media de DHT fueron generalmente consistentes con la testosterona sérica.

60 65 Después de la administración de 80 mg y 180 mg de la formulación del Compuesto 1 durante 16 días en la Parte 2, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media de LH al final de 16 días de tratamiento fue una reducción de 13,8 veces (1380 %) para la dosificación de 80 mg (reducida de 4,57 UI/l a 0,33 UI/l) y una reducción de 17 veces (1700 %) para la dosificación de 180 mg (reducida de 3,90 UI/l a 0,23 UI/l).

65 70 Después de la administración durante 16 días en la Parte 2, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media de testosterona al final de 16 días de tratamiento es una reducción de 29 veces (2900 %) para la dosificación de 80 mg (reducida de 10,40 nmol/l a 0,3565 nmol/l) y una reducción de 24 veces (2400 %) para la dosificación de 180 mg (reducida de 10,40 nmol/l a 0,4320 nmol/l).

70 75 Después de la administración durante 16 días en la Parte 2, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media

de FSH al final de 16 días es una reducción de 9,1 veces (910 %) para la dosificación de 80 mg (reducida de 6,07 UI/l a 0,67 UI/l) y una reducción de 11,8 veces (1180 %) para la dosificación de 180 mg (reducida de 3,88 UI/l a 0,33 UI/l).

- 5 Despues de la administración durante 16 días en la Parte 2, el cambio desde el inicio en la concentración sérica media de dihidrotestosterona al final de 16 días es una reducción de 1,7 veces (170 %) para la dosificación de 80 mg (reducida de 1,883 nmol/l a 1,095 nmol/l) y una reducción de 2,2 veces (220 %) para la dosificación de 180 mg (reducida de 1,882 nmol/l a 0,865 nmol/l).
- 10 En hombres mayores sanos en las Partes 3 y 4 del estudio, se logró una castración médica eficaz de manera consistente durante 14 y 28 días de dosificación con dosis diarias de 40 mg a 180 mg (14 días) y de 80 mg a 160 mg (28 días). El uso de una dosis de carga durante hasta 3 días (o dosis diarias de 160 mg o más) dio como resultado niveles de testosterona sérica por debajo de los de castración (50 ng/dl o 1,73 nmol/l) en un plazo de 24 a 48 horas.
- 15 Los datos de la concentración sérica media de LH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) se presentan en la figura 34, y durante el período de tratamiento (Parte 4) se presentan en la figura 39. La evolución temporal media de la disminución de la testosterona sérica después de una administración de dosis oral múltiple del Compuesto 1 (Parte 3) se muestra en la figura 35, y la administración del Compuesto 1 (Parte 4) se muestra en la figura 40. Los datos de la concentración sérica media de testosterona-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) se presentan en la figura 36, y durante el período de tratamiento (Parte 4) se presentan en la figura 41.
- 20 Los datos de la concentración sérica media de FSH-tiempo (UI/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) se presentan en la figura 37, y durante el período de tratamiento (Parte 4) se presentan en la figura 42.
- 25 Los datos de la concentración sérica media de DHT-tiempo (nmol/l) durante el período de tratamiento (Parte 3) se presentan en la figura 38, y durante el período de tratamiento (Parte 4) se presentan en la figura 43.
- 30 En la dosificación durante 28 días, tanto 160 mg (Parte 3) como 80 mg (Parte 4) fueron eficaces para lograr la castración médica (<1,73 nmol/l) y profunda (<0,69 nmol/l) durante la tercera y cuarta semanas de administración repetida. Sin embargo, la dosis de 40 mg CD fue ineficaz para mantener la castración entre los Días 14 y 28. Los resultados con 60 mg CD fueron intermedios a los de 40 y 80 mg y sugirieron que la dosis de mantenimiento mínima probable y completamente eficaz para la castración médica sería de 80 mg CD o superior.
- 35 En consonancia con la supresión dependiente de la dosis observada de la testosterona sérica en el intervalo de dosis estudiado de 20 a 180 mg CD, la magnitud de la respuesta de reducción de la testosterona sérica se correlacionó con las concentraciones plasmáticas mínimas individuales del Compuesto 1; cuanto mayor sea la exposición sistémica al Compuesto 1, mayor será el número de sujetos que alcanzan y mantienen la castración médica durante todo el período de tratamiento. Las concentraciones valle medias del Compuesto 1 de más de 4 ng/ml, que se asociaron con dosis de mantenimiento de 80 mg o más, redujeron la testosterona sérica a niveles inferiores a los de castración médica de 1,73 nmol/l en todos los sujetos, y la mayoría tuvo niveles de testosterona sérica disminuidos por debajo del umbral de castración profunda de 0,69 nmol/l después de 28 días de tratamiento con la formulación del Compuesto 1.
- 40 La evolución temporal de la supresión de testosterona sérica tras el tratamiento (Parte 2) con el Compuesto 1 en hombres sanos durante 14 días se muestra en las figuras 44A-44D. La correlación entre la supresión de testosterona sérica y la exposición en estado estable al Compuesto 1 en hombres sanos (Parte 2) se muestra en la figura 45, y en hombres sanos (Partes 3 y 4) se muestra en la figura 48. La evolución temporal de la supresión de testosterona sérica tras el tratamiento (Partes 3 y 4) con el Compuesto 1 en hombres sanos durante 28 días se muestra en las figuras 46A-46D. El porcentaje de sujetos que alcanzan niveles de testosterona sérica por debajo de los niveles de castración tras 28 días de tratamiento (Partes 3 y 4) con el Compuesto 1 se muestra en las figuras 47A y 47B.
- 45 El Compuesto 1 fue bien tolerado, sin AA de importancia sintomática a menos que estuvieran directamente relacionados con los efectos de la castración médica aguda. Se observaron elevaciones de transaminasas de leves a moderadas sin síntomas ni cambios en la bilirrubina total. Los cambios en los intervalos QT/QTc fueron consistentes con los descritos en la bibliografía con otros agentes de castración médica.
- 50 Ejemplo de referencia 8: Un estudio para evaluar el efecto del Compuesto 1 en hombres con cáncer de próstata avanzado para la reducción de testosterona y la respuesta del PSA
- 55 En este estudio, los pacientes con cáncer de próstata avanzado que requieren terapia de privación de andrógenos (TPA) de primera línea recibieron 80 mg o 120 mg diarios de formulación oral del Compuesto 1 (con una dosis de carga de 320 mg el Día 1) o 22,5 mg SC de acetato de leuprolida. La formulación del Compuesto 1 de 120 mg comprendía un núcleo de comprimido del Compuesto 1 (120 mg), manitol (366 mg), celulosa microcristalina (60 mg), hidroxipropilcelulosa (18 mg), croscarmelosa sódica (30 mg) y estearato de magnesio (6 mg). Los núcleos de comprimido se recubrieron con un recubrimiento de película que comprendía hipromelosa 2910 (21,36 mg), dióxido de titanio (2,4 mg) y red óxido férlico (0,06 mg). Las cantidades de los excipientes en el núcleo de comprimido y el recubrimiento de película se ajustaron en consecuencia basándose en la cantidad de Compuesto 1 en el núcleo de comprimido (por ejemplo, para un comprimido de 360 mg, la cantidad de excipiente añadido al núcleo de comprimido

y al recubrimiento de película es tres veces la cantidad añadida al comprimido de 120 mg).

La formulación del Compuesto 1 o el acetato de leuprolida convencional se administró durante hasta 48 semanas. Para el tratamiento con el Compuesto 1, las visitas de estudio se realizaron al inicio (semana 1), el día 1 de las

5 semanas 2, 3 y 5, y a continuación cada 4 semanas hasta la semana 49 (el final del período de estudio central de 48 semanas). A todos los pacientes que completaron ≥ 12 semanas de terapia con el Compuesto 1 se les realizó un seguimiento fuera del tratamiento durante 12 semanas con evaluaciones a las 4 (final del tratamiento, FdT), 8 (visita de seguimiento) y 12 (final del estudio, FdE) semanas. Para los pacientes que recibieron acetato de leuprolida (leuprorelina), las visitas de estudio durante el tratamiento se realizaron al inicio (día 1, semana 1), el día 1 de las

10 semanas 2, 3 y 5, y a continuación cada 4 semanas hasta la semana 25, y a continuación a intervalos de 12 semanas (semana 37 y 49). Los pacientes que recibieron leuprorelina recibieron su inyección final la semana 37, día 1, y la visita de la semana 49, día 1 se consideró el final de la exposición a leuprorelina. Los pacientes recibieron leuprorelina en las visitas a las 16 (FdT), 20 (visita de seguimiento) y 24 (FdE) semanas después de la última inyección de leuprorelina.

15 Los hombres aptos tenían ≥ 18 años con un diagnóstico confirmado histológicamente de adenocarcinoma de próstata y eran candidatos para TPA para el tratamiento del cáncer de próstata sensible a hormonas con una de las siguientes patologías: enfermedad localizada avanzada no adecuada para cirugía primaria o radioterapia; evidencia de recidiva bioquímica o clínica del PSA después de una cirugía primaria o radioterapia con intención curativa; o enfermedad metastásica recién diagnosticada que era asintomática y sin afectación visceral. Los criterios de inclusión adicionales en la selección incluyeron: testosterona sérica eugonadal >150 ng/dl (5,2 nmol/l); concentración sérica de PSA >2 ng/ml (o, cuando corresponda, $>0,2$ ng/ml después de una prostatectomía radical o >2 ng/ml por encima del nadir posradioterapia después de la radioterapia); índice de masa corporal $\geq 18,0$ en la selección y/o al inicio (es decir, el IMC del sujeto antes de comenzar el tratamiento); y estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. Los pacientes con enfermedad M0N1 o M1 localizada avanzada con síntomas clínicamente significativos o afectación visceral, que requirieron terapia inmediata con GnRH, quimioterapia o radioterapia no fueron aptos para el ensayo.

30 La evolución temporal y la intensidad de la reducción de la testosterona sérica observada en los pacientes de este estudio que recibieron la formulación del Compuesto 1 fueron similares a lo observado en el estudio en hombres mayores sanos del Ejemplo 7. Los niveles de testosterona sérica se midieron en cada visita. Como promedio, en los pacientes que recibieron la formulación del Compuesto 1, la testosterona sérica disminuyó por debajo del umbral de castración médica de 50 ng/dl (1,73 nmol/l) en la visita del Día 4 (final del Día 3), y por debajo del umbral de castración profunda de 20 ng/dl (0,69 nmol/l) en la visita de la Semana 5, Día 1. Por el contrario, en los pacientes que recibieron acetato de leuprolida, los niveles de testosterona sérica aumentaron durante las primeras 1-2 semanas de terapia y a continuación disminuyeron a los niveles de castración en la Semana 5, Día 1. En los grupos del Compuesto 1, la testosterona sérica media se suprimió por debajo del umbral de castración profunda (<20 ng/dl) desde las semanas 5-49. El acontecimiento adverso más común fue sofocos en 31 (55 %), 35 (65 %) y 15 (63 %) pacientes en los grupos de 80 mg del Compuesto 1, 120 mg del Compuesto 1, y leuprorelina, respectivamente.

40 45 La calidad de vida (CdV) se evaluó durante todo el estudio y el período de seguimiento. El módulo de cáncer de próstata de 25 ítems del Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-PR25), la Encuesta sobre el envejecimiento masculino (AMS) y el Cuestionario de calidad de vida de 30 ítems de la EORTC (EORTC QLQ-C30) se completaron en la selección, el día 1 de las semanas 5, 13, 25, 37 y 49 y, cuando fue aplicable, en las visitas de seguimiento.

50 Los niveles de PSA se midieron en cada visita. Como promedio, en los pacientes que recibieron la formulación del Compuesto 1, los niveles de PSA disminuyeron a menos de 0,4 ng/ml en la visita de la Semana 13, Día 1 y a menos de 0,2 ng/ml en la visita de la Semana 21, Día 1. Tras el inicio del tratamiento, la respuesta del PSA fue más rápida en los pacientes que recibieron el Compuesto 1 en comparación con los que recibieron leuprorelina (figura 52). Los pacientes que recibieron el Compuesto 1 también alcanzaron el nadir del PSA más rápidamente que los pacientes que recibieron acetato de leuprolida (Tabla 1). El ochenta y tres por ciento de los pacientes que recibieron el Compuesto 1 tuvieron una reducción del PSA sérico ≥ 50 % después de 4 semanas de tratamiento frente a solo el 20 % de los pacientes que recibieron leuprolida. El ocho por ciento de los pacientes que recibieron el Compuesto 1 tuvieron una reducción del PSA sérico ≥ 90 % después de 4 semanas de tratamiento frente al 0 % de los pacientes que recibieron leuprolida.

Tabla 1: Mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el nadir del PSA

	Compuesto 1, 80 mg CD (N = 56)	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 54)	Leuprolida C12S (N = 24)
Mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el nadir del PSA Semanas (Intervalo)	16,1 (1,60-24,70)	12,3 (2,00-24,60)	20,5 (8,00-24,60)

60 60 También se midieron los niveles de FSH en cada visita. El Compuesto 1 provocó una mayor supresión de FSH en comparación con la leuprorelina (acetato de leuprolida). Esto se observó tanto en las dosis de 80 mg como de 120 mg

del Compuesto 1 (Tabla 2). La mediana de FSH fue de ~4,2 mUI/ml con leuprolida (agonista) después de 48 semanas de tratamiento. Aunque la FSH descendió con leuprolida, no fue una supresión sostenida. Sin embargo, con el Compuesto 1 (antagonista), la mediana de FSH fue de 1,62 mUI/ml después de 48 semanas de tratamiento, y esto fue mucho más sostenido durante las 48 semanas. La FSH descendió de >10 mUI/ml al valor de referencia hasta el intervalo de 0,6-1,6 mUI/ml para el Compuesto 1, dosis de 120 mg en el transcurso de 48 semanas.

5 Tabla 2: Niveles de FSH (UI/l) en el tiempo
Compuesto 1

	80 mg CD (N = 56) n (%)	120 mg CD (N = 54) n (%)	Total (N = 110) n (%)	Leuprorelina C12S (N = 24) n (%)
Referencia (b)				
n	56	54	110	24
Media (Des. Est.)	14,729 (14,3473)	15,830 (12,8724)	15,269 (13,5920)	19,688 (19,1894)
Mediana	9,550	11,050	9,850	14,500
Mín, Máx	2,80, 77,60	2,80, 68,60	2,80, 77,60	2,00, 79,40
6 Semana 2. Día 1				
n	52	52	104	22
Media (Des. Est.)	3,112 (3,0612)	3,183 (2,8956)	3,147 (2,9653)	7,650 (5,4542)
Mediana	2,100	2,300	2,150	5,150
Mín, Máx	0,30, 13,90	0,30, 16,10	0,30, 16,10	0,60, 18,80
7 Semana 5, Día 1				
n	54	52	106	24
Media (Des. Est.)	1,248 (2,6737)	1,035 (1,0479)	1,143 (2,0379)	2,946 (1,4428)
Mediana	0,400	0,600	0,550	2,550
Mín, Máx	0,30, 17,40	0,30, 5,70	0,30, 17,40	0,90, 6,30
8 Semana 13. Día 1				
n	52	50	102	24
Media (Des. Est.)	1,137 (2,4242)	0,908 (0,8104)	1,025 (1,8164)	4,625 (2,5594)
Mediana	0,500	0,600	0,500	3,600
Mín, Máx	0,30, 16,90	0,30, 3,10	0,30, 16,90	0,40, 11,50
9 Semana 25. Día 1				
n	49	48	97	23
Media (Des. Est.)	1,090 (0,9932)	1,344 (0,9675)	1,215 (0,9838)	5,043 (2,8221)
Mediana	0,800	1,200	0,900	4,400
Mín, Máx	0,30, 6,10	0,30, 4,00	0,30, 6,10	1,90, 14,50
10 Semana 49. Día 1				
n	46	42	88	20
Media (Des. Est.)	1,802 (1,3956)	1,938 (1,2169)	1,867 (1,3077)	5,145 (2,8201)
Mediana	1,450	1,600	1,500	4,250
Mín. Máx	0,30, 8,00	0,30, 4,60	0,30, 8,00	2,10, 10,70

LLQ = límite inferior de cuantificación, Máx = máximo, Mín = mínimo, C12S = una vez cada 12 semanas, CD = una vez al día, Desv. Est. = desviación estándar.

(a) Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. El valor <0,1 mUI/ml (LLQ) se imputó como 0,1 mUI/ml.

(b) Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. El valor <0,3 UI/l (LLQ) se imputó como 0,3 UI/l.

10 Los resultados de este estudio indicaron que la evolución temporal y la intensidad de la reducción de la testosterona sérica observada en los pacientes que recibieron la formulación del Compuesto 1 fueron similares a lo observado durante el estudio en hombres mayores sanos del Ejemplo 7. Como promedio, en los pacientes que recibieron la formulación del Compuesto 1, la testosterona sérica disminuyó por debajo del umbral de castración médica de 50 ng/dl (1,7 nmol/l) en la visita del Día 4 (final del Día 3), y por debajo del umbral de castración profunda de 20 ng/dl (0,7 nmol/l) en la visita de la Semana 5, Día 1. Por el contrario, en los pacientes que recibieron acetato de leuprolida, los niveles

15 de testosterona sérica aumentaron durante las primeras 1 a 2 semanas de terapia y a continuación disminuyeron a los niveles de castración en la Semana 5, Día 1. No se produjo ningún aumento de testosterona sérica ni brote tumoral resultante después del inicio del tratamiento con el Compuesto 1. La reducción más rápida del PSA durante las primeras 2 semanas con la administración del Compuesto 1, en comparación con la respuesta retardada del PSA con leuprorelina, ilustra el rápido inicio de acción y el efecto terapéutico del antagonismo de GnRH mediado por el Compuesto 1. Los datos disponibles al final de las 24 semanas de dosificación mostraron que las respuestas del %

de PSA superan el 90 % en la mayoría de los pacientes.

La mediana de los niveles de testosterona sérica al FdT (4 semanas después del final del tratamiento) fue de 72,9 ng/dl para 120 mg del Compuesto 1 frente a 9,8 ng/dl con leuprorelina (Tablas 3 y 4). En la visita de seguimiento, 8 semanas después de detener el tratamiento, la mediana de los niveles de testosterona sérica fue de 329,8 ng/dl para 120 mg del Compuesto 1 frente a 9,8 ng/dl con leuprorelina. Al FdT, 12 semanas después de detener el tratamiento, la mediana de los niveles de testosterona sérica fue de 322,8 ng/dl para 120 mg del Compuesto 1 frente a 13,5 ng/dl con leuprorelina. Los niveles de testosterona sérica después de detener el tratamiento con el Compuesto 1 fueron superiores a los niveles de castración médica (50 ng/dl o 1,7 nmol/l) después de 4 semanas del final del tratamiento.

10

Tabla 3: Niveles de testosterona durante las visitas de seguimiento

Mediana de testosterona, ng/dl (intervalo)	Compuesto 1			Leuprorelina C12S		
	n	80 mg CD	n	120 mg CD		
FdT	14	90·0 (10·9-929·4)	21	72·9 (4·3-362·9)	18	9·8 (3·5-108·0)
Visita de seguimiento	8	379·7 (17·9- 480·7)	11	329·8 (21·9- 646·6)	15	9·8 (4·3-265·0)
FdE	15	153·8 (2·9-490·8)	15	322·8 (3·7-602·5)	14	13·5 (4·3-332·9)

D = día. FdE = final del estudio. FdT = final del tratamiento. C12S = una vez cada 12 semanas. CD = una vez al día.

Tabla 4: Valores de testosterona (nmol/l) durante el seguimiento
Compuesto 1

	80 mg CD (N = 56) n (%)	120 mg CD (N = 54) n (%)	Total (N = 110) n (%)	Leuprorelina C12S (N = 24) n (%)
Referencia (a)				
n	55	54	109	24
Media (Des. Est.)	13,755 (4,7256)	15,139 (5,4871)	14,441 (5,1404)	11,363 (5,0204)
Mediana	12,700	14,350	13,600	11,120
Mín, Máx	5,03, 27,20	4,51, 27,03	4,51, 27,20	4,30, 24,01
Semana 49, Día 1				
n	44	38	82	20
Media (Des. Est.)	0,526 (0,4621)	0,443 (0,2745)	0,487 (0,3867)	0,478 (0,6313)
Mediana	0,380	0,365	0,380	0,300
Mín, Máx	0,11, 2,08	0,10, 1,42	0,10, 2,08	0,10, 3,05
Final del tratamiento				
n	14	21	35	18
Media (Des. Est.)	7,211 (9,2178)	3,592 (3,7809)	5,039 (6,6432)	0,641 (0,9616)
Mediana	3,125	2,530	2,530	0,340
Mín, Máx	0,38, 32,27	0,15, 12,60	0,15, 32,27	0,12, 3,75
Seguimiento				
n	8	11	19	15
Media (Des. Est.)	11,004 (5,9971)	12,886 (6,1331)	12,094 (5,9829)	0,992 (2,2948)
Mediana	13,185	11,450	11,970	0,340
Mín, Máx	0,62, 15,69	0,76, 22,45	0,62, 22,45	0,15, 9,20

(continuación)
Compuesto 1

	80 mg CD (N = 56) n (%)	120 mg CD (N = 54) n (%)	Total (N = 110) n (%)	Leuprorelina C12S (N = 24) n (%)
Final del estudio				
Media (Des. Est.)	6,933 (6,4298)	9,565 (7,6479)	8,249 (7,0702)	1,695 (3,0345)
Mediana	5,340	11,210	7,425	0,470
Mín, Máx	0,10, 17,04	0,13, 20,92	0,10, 20,92	0,15, 11,56

LLQ = límite inferior de cuantificación, Máx = máximo, Mín = mínimo, C12S = una vez cada 12 semanas, CD = una vez al día, Desv. Est. = desviación estándar.

(a) Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. El valor <0,10 nmol/l (LLQ) se imputó como 0,10 nmol/l.

5 En pacientes con datos de recuperación de 12 semanas tras la interrupción de 48 semanas del tratamiento con el Compuesto 1, en consonancia con los datos de recuperación de testosterona, la CdV, tal como la AMS (Tablas 5 y 6, cuanto menor es la puntuación de la AMS, mejor) y las puntuaciones de actividad sexual del EORTC QLQ-PR25 parecieron mejorar más en el grupo del Compuesto 1 que en el grupo de leuprorelina.

Tabla 5: Puntuación total de AMS-Durante el tratamiento

Media (IC del 95 %)	Compuesto 1			Leuprorelina C12S (N = 24)	
	80 mg CD (N = 56)	120 mg CD (N = 54)			
Puntuación total de la AMS					
Referencia	55	29·8 (27·9-32·6)	53	29·9 (27·6-32·3)	24
Porcentaje de cambio desde el inicio					
S5, D1	54	3·9 (-2·8-10·6)	52	10·9 (2·6-19·1)	24
S13, D1	52	14·8 (8·1-21·5)	51	17·3 (7·7-26·8)	24
S2b, D1	49	20·3 (10·1-30·4)	48	20·4 (10·4-30·3)	23
S37, D1	47	24·1 (14·2-34·1)	46	24·5 (13·9-35·1)	22
S49, D1	46	30·1 (18·8-41·4)	41	24·4 (13·8-35·0)	21

10 Tabla 6: Puntuación total de AMS-Después del tratamiento

Media (IC del 95 %)	Compuesto 1			Leuprorelina C12S (N = 24)	
	80 mg CD (N = 56)	120 mg CD (N = 64)			
FdT**	13	30·5 (-2·4-63·3)	16	39·2 (21·8-56·5)	13
Seguimiento	5	31·8 (-10·2-73·9)	8	25·2 (-12·2-62·5)	14
FdE	14	21·9 (8·9-34·9)	12	25·3 (-6·1-56·7)	16

15 AMS = Encuesta sobre el envejecimiento masculino. IC = intervalo de confianza. D = día. FdT = final del estudio. FdT = final del tratamiento. C12S = una vez cada 12 semanas. CD = una vez al día. Los datos se presentan como cambio medio (IC del 95 %) desde el inicio y porcentaje de cambio desde el inicio en puntos temporales específicos para las puntuaciones de la AMS. Para las puntuaciones de referencia totales de la AMS, un número alto indica empeoramiento o aumento del número de síntomas. *Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. **Las puntuaciones de calidad de vida en el FdT, el Seguimiento y el FdE incluyen solo a los pacientes que no ingresaron en la fase de extensión o que no comenzaron con TPA alternativa o continua después de la visita del estudio S49D1.

20 Los análisis de eficacia y seguridad se realizaron usando una población de seguridad (que recibió ≥ 1 dosis del fármaco del estudio). La población de seguridad incluía 56, 54 y 24 pacientes en los grupos de 80 mg del Compuesto 1, 120 mg del Compuesto 1 y leuprorelina, respectivamente. La seguridad se evaluó registrando la incidencia, gravedad y tipos de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento; mediante examen físico (incluido el examen con lámpara de hendidura del ojo anterior); y evaluando los cambios desde el inicio en el peso, las constantes vitales, el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y los parámetros de laboratorio clínico. Todos los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves se registraron durante todo el período del estudio y durante 30 días después de la última dosis del Compuesto 1 o durante 12 semanas más 30 días después de la última inyección de leuprorelina. Los acontecimientos adversos se codificaron usando el Medical Dictionary for Regulatory Activities versión 19.0 y se calificaron de acuerdo con los National Cancer Institute Common Terminology Criteria versión 4.03 (Tablas 7 y 8). Se tomaron mediciones de hematología, química y análisis de orina relacionadas con la seguridad en

5 cada visita del estudio y se analizaron en un laboratorio central (LabCorp). La fosfolipidosis se evaluó como parte de las evaluaciones de seguridad. El perfil de seguridad general del Compuesto 1 pareció similar al observado en la cohorte observacional más pequeña de leuprorelina y no sugirió efectos secundarios "inespecíficos" o no relacionados con la TPA que pudieran afectar al cumplimiento del paciente o el mantenimiento a largo plazo. Se realizó una evaluación oftalmológica intensiva de los pacientes tratados con el Compuesto 1 para evaluar la presencia de fosfolipidosis, un efecto adverso del tratamiento con el Compuesto 1 observado en ratas en estudios de toxicidad no clínicos. Aunque aparecieron cataratas en los grupos del Compuesto 1, solo los pacientes tratados con el Compuesto 1 y no los tratados con leuprorelina se sometieron a exámenes oculares completos, que incluyeron evaluaciones con lámpara de hendidura. Se produjo un pequeño aumento en el intervalo QT medio corregido, de importancia clínica desconocida, en todos los grupos de tratamiento, lo que confirmó las observaciones anteriores en pacientes que recibieron TPA.

10

Tabla 7: Resumen de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (población de seguridad) y acontecimientos adversos notificados con mayor frecuencia ($\geq 10\%$)

n (%)	Compuesto 1, 80 mg CD (N = 56)	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 54)	Leuprorelina C12S (N = 24)
Cualquier acontecimiento adverso	53 (95)	50 (93)	23 (96)
Acontecimiento adverso de grado ≥ 3	5 (9)	4 (7)	2 (8)
Acontecimiento adverso relacionado con los fármacos	44 (79)	45 (83)	18 (75)
Acontecimiento adverso grave	6 (11)	1 (2)	2 (8)
Acontecimiento adverso que dio lugar a la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio	2 (4)	2 (4)	0
Muerte	1 (2)	0 (0)	1 (4)
Acontecimientos adversos más frecuentes, n (%)	Grado ≤ 2	Grado ≥ 3	Grado ≤ 2
n (%)	Compuesto 1, 80 mg CD (N = 56)	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 54)	Leuprorelina C12S (N = 24)
Pacientes con acontecimiento adverso de cualquier causa	48 (86)	5 (9)	46 (85)
Sofocos	31 (55)	0	35 (65)
Fatiga	11 (20)	0 (0)	17 (32)
Cataratas [‡]	5 (9)	0	11 (20)
Aumento de ALT	5 (9)	1 (2)	3 (6)
Artralgia	5 (9)	0	3 (6)

15 ALT = alanina aminotransferasa. ND = no disponible. C12S = una vez cada 12 semanas. CD = una vez al día. Un acontecimiento adverso emergente del tratamiento se definió como cualquier acontecimiento adverso que tuvo lugar después de la administración de la primera dosis del fármaco de tratamiento y hasta 30 días después de la última dosis del Compuesto 1, o 12 semanas más 30 días después de la última dosis de leuprorelina. El porcentaje se basa en el número total de pacientes en la población de seguridad del período central de 48 semanas. [‡]Se realizaron exámenes oftalmológicos solo en pacientes tratados con el Compuesto 1.

20

Tabla 8: Acontecimientos adversos generales de grado ≥ 3 en el período de tratamiento de 48 semanas

n (%)	Compuesto 1		Leuprorelina C12S (N = 24)
	80 mg CD (N = 56)	120 mg CD (N = 54)	
Pacientes con al menos 1 acontecimiento adverso de grado >3	9 (16)	8 (15)	2 (8)
Aumento de alanina aminotransferasa	2 (4)	0	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	2 (4)	0	0
Muerte	0	1 (2)	0
Muerte súbita	0	1 (2)	0
Síndrome coronario agudo	0	1 (2)	0
Artralgia	0	1 (2)	0
Aleteo auricular	0	1 (2)	0
Cáncer de vejiga	1 (2)	0	0
Hemorragia cerebral	1 (2)	0	0
Accidente cerebrovascular	1 (2)	0	0
Fractura vertebral cervical	1 (2)	0	0
Fatiga	1 (2)	0	0
Aumento de gamma-glutamiltransferasa	1 (2)	0	0
Hipercalcemia	0	1 (2)	0

Hipertensión	0	1 (2)	0
--------------	---	-------	---

(continuación)

n (%)	Compuesto 1		Leuprorelin C12S (N = 24)
	80 mg CD (N = 56)	120 mg CD (N = 54)	
Hipotensión	1 (2)	0	0
Hernia inguinal	0	1 (2)	0
Luxación articular	1 (2)	0	0
Metástasis óseas	1 (2)	0	0
Dolor musculoesquelético	0	1 (2)	0
Dolor torácico no cardíaco	0	1 (2)	0
Osteoartritis	0	1 (2)	0
Dolor por procedimiento	0	1 (2)	0
Septicemia	1 (2)	0	0
Síncope	0	1 (2)	0
Ataque isquémico transitorio	1 (2)	0	0
Infección del tracto urinario	1 (2)	0	0
Diabetes mellitus	0	0	1 (4)
Infarto de miocardio	0	0	1 (4)

Ejemplo de referencia 9: Un estudio para evaluar el efecto del Compuesto 1 en hombres con cáncer de próstata que requieren TPA como neoadyuvante y adyuvante a la radioterapia de haz externo

5 La radioterapia de haz externo (EBRT, por sus siglas en inglés) es una opción de tratamiento estándar para el cáncer de próstata de riesgo intermedio/alto. La adición de terapia de privación de andrógenos (TPA) como adyuvante/neoadyuvante, tales como análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), a la EBRT ha demostrado una supervivencia general prolongada. Este estudio investigó la eficacia y seguridad de las formulaciones orales que comprenden el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Los pacientes masculinos aptos tenían ≥18 años con un diagnóstico confirmado histológicamente de cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio, para quienes se indicó terapia de privación de andrógenos (TPA) neoadyuvante y adyuvante durante 6 meses a la radioterapia de haz externo (EBRT). Los criterios para establecer el cáncer de próstata de riesgo intermedio incluyeron la presencia de uno de los siguientes, sin ninguna característica de alto riesgo: enfermedad T2b-T2c, puntuación de Gleason 7 o 10-20 ng/ml de antígeno específico de próstata (PSA). Los criterios de inclusión adicionales incluyeron: EBRT programada para comenzar ≥12 semanas después de la visita inicial; testosterona sérica en la detección >150 ng/dl (5,2 nmol/l); concentración de PSA en la detección >2 ng/ml; índice de masa corporal ≥18,0 en la selección o al inicio (es decir, el IMC del sujeto antes de comenzar el tratamiento); 15 estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo de la Costa Este de 0 o 1 en la selección. Basándose en el criterio del investigador y la evaluación clínica del estado general médico y de la enfermedad del paciente, se permitió la participación de pacientes mayores con enfermedad de alto riesgo (por ejemplo, según la puntuación de Gleason o el estado del tumor) que se consideró que probablemente se beneficiarían de 6 meses de TPA neoadyuvante/adyuvante. 20 La mayoría de los pacientes tenían una enfermedad de riesgo intermedio. Sin embargo, algunos pacientes, según la puntuación de Gleason o el sistema de estadificación del tumor, los ganglios linfáticos y la metástasis, tenían técnicamente un riesgo mayor que el intermedio.

25 Se excluyeron los pacientes con uso previo o actual de un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina o antagonista del receptor de andrógenos como terapia hormonal de primera línea (a menos que la duración total del tratamiento fuera <6 meses y se completara ≥1 año antes de la visita inicial planificada), antecedentes de otra neoplasia maligna en los 2 años anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio o neoplasia maligna previa con evidencia de enfermedad residual. Los criterios de exclusión adicionales incluyeron la presencia de una enfermedad subyacente clínicamente significativa.

30 35 En este estudio, los pacientes recibieron la formulación oral del Compuesto 1 de 120 mg CD (con una dosis de carga de 320 mg el Día 1) o degarelix 80 mg SC una vez cada 4 semanas (C4S) (con una dosis de carga de 240 mg el Día 1). Ambos grupos de tratamiento recibieron tratamiento durante 24 semanas. Los pacientes permanecieron en tratamiento durante al menos 12 semanas antes del inicio del tratamiento de radiación de haz externo (EBRT), que se inició para la mayoría de los pacientes entre la Semana 13, Día 1 y la Semana 15, Día 1. La EBRT comenzó a más tardar el día 1, semana 17.

40 45 La formulación del Compuesto 1 de 120 mg comprendía un núcleo de comprimido del Compuesto 1 (120 mg), manitol (366 mg), celulosa microcristalina (60 mg), hidroxipropilcelulosa (18 mg), croscarmelosa sódica (30 mg) y estearato de magnesio (6 mg). Los núcleos de comprimido se recubrieron con un recubrimiento de película que comprendía hipromelosa 2910 (21,36 mg), dióxido de titanio (2,4 mg) y red óxido férlico (0,06 mg). Las cantidades de los excipientes en el núcleo de comprimido y el recubrimiento de película se ajustaron en consecuencia basándose en la cantidad de Compuesto 1 en el núcleo de comprimido (por ejemplo, para el comprimido de 360 mg, la cantidad de excipiente añadido al núcleo de comprimido y al recubrimiento de película es tres veces la cantidad añadida al comprimido de 120 mg).

Se evaluó a los pacientes cada 4 semanas durante el período de tratamiento (incluido el día 1, semana 25), al final del tratamiento (definido como la semana 29), durante el seguimiento (semana 33) y al final del estudio (FdE). La visita del FdE se definió como la semana 37, o 12 (Compuesto 1) o 16 (degarelix) semanas después de la última dosis del fármaco del estudio, lo que ocurriera primero.

- 5 Se tomaron muestras para concentraciones de testosterona, hormona luteinizante (LH), FSH y PSA en la selección, el día 1 de la primera semana (además, los días 2 y 4 para testosterona y LH), y el día 1 de las semanas 2, 3, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33 y 37 a partir de entonces. Como promedio, en los pacientes que recibieron la formulación del 10 Compuesto 1, los niveles de PSA disminuyeron a <0,2 ng/ml en la visita de la Semana 13, Día 1. Para el Día 4, los niveles de LH eran bajos tanto para los grupos tratados con Compuesto 1 como con degarelix (Compuesto 1: 0,462 mUI/ml; degarelix: 0,499 mUI/ml). Los niveles de FSH en este punto temporal no estaban disponibles; sin embargo, se observó una disminución de los niveles antes de la administración del Compuesto 1 o degarelix (Compuesto 1: 11,826 UI/l; degarelix: 11,716 UI/l) en la Semana 2, Día 1 (Compuesto 1: 2,363 UI/l; degarelix: 15 2,519 UI/l) para ambos grupos. La supresión de FSH fue menos profunda que la de LH, pero consistente con la bibliografía, y fue mayor que la observada con los agonistas de GnRH. Los niveles medios de LH y FSH se mantuvieron bajos hasta la Visita de la Semana 25, Día 1 para ambos grupos (Compuesto 1, LH: 0,325 UI/l; degarelix, LH: 0,342 UI/l; Compuesto 1, FSH: 1,475 UI/l; degarelix, FSH: 1,471 UI/l).
- 20 La calidad de vida (CdV) se evaluó a través del Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer de 30 ítems (EORTC QLQ-C30), el Cuestionario de la EORTC sobre el cáncer de próstata de 25 ítems (EORTC QLQ-PR25) y la Encuesta sobre el envejecimiento masculino (AMS). Las evaluaciones de la CdV se completaron en la selección, el día 1 de las semanas 1, 5, 13 y 25, y en las semanas 29, 33 y 37.
- 25 25 La evolución temporal y la intensidad de la reducción de la testosterona sérica observada en los pacientes de este estudio que recibieron la formulación del Compuesto 1 fueron similares a lo observada durante el estudio en hombres mayores sanos en el Ejemplo 7 y durante el estudio en pacientes con cáncer de próstata en el Ejemplo 8. Los niveles de testosterona sérica se midieron en cada visita. Como promedio, en los pacientes que recibieron la formulación del 30 Compuesto 1, la testosterona sérica disminuyó por debajo del umbral de castración médica de 50 ng/dl (1,73 nmol/l) en la visita del Día 4 (final del Día 3), y por debajo del umbral de castración profunda de 20 ng/dl (0,69 nmol/l) en la visita de la Semana 5, Día 1.
- 35 Para este estudio, la reducción de la testosterona sérica del Día 1 al Día 15 mostró una reducción rápida durante las primeras 24 horas y, en promedio, los niveles de testosterona sérica estaban por debajo de los de castración médica 72 horas (Semana 1, Día 4) después del inicio de la dosificación (o inyección de dosis de carga). El efecto de reducción de la testosterona sérica de 120 mg diarios del Compuesto 1 durante 25 semanas fue tan sostenido como el del análogo antagonista inyectable de degarelix. Al final de las 8 semanas de dosificación (antes del inicio de la radioterapia), en pacientes con cáncer sensible a hormonas en los que la glándula prostática y el tumor permanecen 40 *in situ*, las respuestas del % de PSA fueron menores que las observadas en el estudio del Ejemplo 8, pero, no obstante, superaron el 89 % en la mayoría de los pacientes. Las respuestas de PSA en los grupos de tratamiento con la formulación del Compuesto 1 y con degarelix parecen similares. La proporción de pacientes que alcanzaron valores de PSA menores de 0,2 ng/ml al final de las 12 semanas fue de 6 de 30 pacientes para el grupo de tratamiento con la formulación del Compuesto 1 frente a 1 de 20 pacientes para el grupo con degarelix.
- 45 45 Las tasas de castración médica (menos de 50 ng/dl) y castración profunda (menos de 20 ng/dl) se determinaron a lo largo de 24 semanas en total, para sujetos que recibieron al menos 12 semanas de tratamiento y para sujetos que recibieron al menos 24 semanas de tratamiento. En general, las tasas de castración médica y de castración profunda a lo largo de 24 semanas fueron más altas para el Compuesto 1 (95 % y 82 %, respectivamente) en comparación con el grupo de degarelix (89 % y 68 %, respectivamente), como se muestra en la figura 49. En los sujetos que tuvieron al menos 12 semanas de tratamiento, las tasas de castración fueron similares en general. En los sujetos que tuvieron al menos 24 semanas de tratamiento, la tendencia de las tasas de castración más altas con el tratamiento con Compuesto 1 (98 % y 84 % para la castración médica y la castración profunda, respectivamente) en comparación con degarelix (86 % y 71 % para la castración médica y la castración profunda, respectivamente) continuó como se muestra en la figura 49.
- 55 55 Se determinaron el tiempo para lograr la testosterona sérica del nivel de castración médica (menos de 50 ng/dl [1,73 nmol/l] y menos de 20 ng/dl [0,69 nmol/l]) y el tiempo estimado para la recuperación de la testosterona sérica (incluido el porcentaje estimado de pacientes que se habían recuperado hasta el valor de referencia y el porcentaje que se recuperó hasta alcanzar más de 280 ng/dl durante 12 semanas sin tratamiento).

60 El tiempo hasta la castración pareció ser similar entre los grupos de tratamiento. La mediana del tiempo hasta la castración médica (\leq 50 ng/dl) fue de 4 días (IC del 95 %: 2-4) para el grupo del Compuesto 1 y 3 días (IC del 95 %: 2-4) para el grupo de degarelix. La mediana del tiempo hasta la castración profunda (\leq 20 ng/dl) fue de 15 días (IC del 95 %: 8-15) para el grupo del Compuesto 1 y 12 días (IC del 95 %: 8-15) para el grupo de degarelix.

Después de la retirada de la terapia, los niveles medios de testosterona sérica en el grupo de degarelix se mantuvieron bajos hasta el final del estudio. Para el grupo del Compuesto 1, los niveles de testosterona sérica aumentaron a aproximadamente 10 nmol/l en la visita de seguimiento y al final del estudio (1,7 nmol/l es el nivel de castración médica). Como se representa en la figura 50, el tiempo hasta la recuperación de la testosterona sérica a los niveles de referencia o superiores a 280 ng/dl fue más rápido para el Compuesto 1 en comparación con el grupo de degarelix. Doce semanas después del tratamiento, aproximadamente el 43 % de los sujetos alcanzan niveles de testosterona sérica previos al tratamiento o un nivel de testosterona sérica igual o superior a 280 ng/dl en 12 semanas, frente a solo el 5,3 % con degarelix (Tabla 9). Los resultados fueron similares para los pacientes que recibieron al menos 12 semanas o 24 semanas de tratamiento. En función del logro de los niveles de referencia de testosterona sérica o de concentraciones séricas de testosterona superiores a 280 ng/dl, el grupo del Compuesto 1 logró alcanzar estos niveles más rápidamente que el grupo de degarelix (figura 53).

Tabla 9: Valores de testosterona y tiempo hasta la recuperación de la testosterona (niveles de referencia o >280 ng/dl [9,72 nmol/l]) para la población de seguridad general
Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65) Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)

Referencia ^b	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)	Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)
n	65	38
Media (Des. Est.)	14,067 (6,7100)	14,567 (5,5680)
Mediana	12,350	14,020
Mín, Máx	5,17, 44,76	4,79, 32,55
Semana 25. Día 1		
n	64	37
Media (Des. Est.)	0,395 (0,5584)	0,582 (1,5107)
Mediana	0,280	0,310
Mín, Máx	0,11, 4,34	0,10, 9,47
FdT		
n	61	38
Media (Des. Est.)	5,117 (5,7671)	0,576 (1,2218)
Mediana	3,260	0,335
Mín, Máx	0,10, 28,42	0,10, 7,81
Seguimiento		
n	62	37
Media (Des. Est.)	9,889 (6,3879)	1,206 (1,9330)
Mediana	8,275	0,560
Mín, Máx	0,35, 32,24	0,11, 9,13
FdE		
n	61	38
Media (Des. Est.)	9,661 (5,4611)	3,038 (4,0224)
Mediana	8,920	1,040
Mín, Máx	0,33, 29,81	0,13, 13,15
Tiempo hasta la recuperación de testosterona (días)		
Número con acontecimientos, n (%)	34 (52)	6 (16)
Número censurado, n (%)	30 (46)	32 (84)
Percentil 25 (IC del 95 %)	57 (45,62)	100 (87,106)
Mediana (IC del 95 %)	91 (62,127)	100 (100,106)
Percentil 75 (IC del 95 %)	127 (93,127)	106 (100,106)
Mín, Máx	7*, 127	58,106
Estimaciones de Kaplan-Meier ^c (IC del 95 %)		
4 semanas desde la última dosis ^d	0,03 (0,00, 0,08)	0,00 (0,00, 0,00)
8 semanas desde la última dosis ^d	0,24 (0,13, 0,34)	0,00 (0,00, 0,00)
12 semanas desde la última dosis ^d	0,45 (0,33, 0,58)	0,06 (0,00, 0,13)

(continuación)		Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)
Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)		
Porcentaje de recuperación (IC del 95 %) ^e		
4 semanas desde la última dosis ^d	3,1 (0,4, 10,7)	NE
8 semanas desde la última dosis ^d	23,1 (13,5, 35,2)	NE
12 semanas desde la última dosis ^d	43,1 (30,8, 56,0)	5,3 (0,6, 17,7)

(a) El tiempo hasta la recuperación de testosterona se definió como el tiempo desde 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix hasta la recuperación de testosterona. La recuperación de la testosterona se definió como la vuelta a la referencia o >280 ng/dl, lo que ocurra primero. Se censuró para pacientes que comenzaron una TPA alternativa sin recuperación en la última evaluación de laboratorio de testosterona antes del inicio de la TPA. (b) Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. El valor <0,10 nmol/l (LLQ) se imputó como 0,10 nmol/l. (c) Probabilidad del acontecimiento (n = número de pacientes en riesgo). (d) 4, 8 o 12 semanas a partir de 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4, 8 o 12 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix.

5 (a) El tiempo hasta la recuperación de testosterona se definió como el tiempo desde 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix hasta la recuperación de testosterona. La recuperación de la testosterona se definió como la vuelta a la referencia o >280 ng/dl, lo que ocurra primero. Se censuró para pacientes que comenzaron una TPA alternativa sin recuperación en la última evaluación de laboratorio de testosterona antes del inicio de la TPA. (b) Referencia se definió como el valor obtenido en el momento más cercano al inicio de la administración del fármaco del estudio, pero antes de este. El valor <0,10 nmol/l (LLQ) se imputó como 0,10 nmol/l. (c) Probabilidad del acontecimiento (n = número de pacientes en riesgo). (d) 4, 8 o 12 semanas a partir de 1 día después de la última dosis del Compuesto 1 o 4, 8 o 12 semanas más 1 día después de la última dosis de degarelix.

10 15 En la figura 51 se proporciona un resumen del tiempo hasta la recuperación de testosterona sérica basado en estimaciones de Kaplan-Meier para la población de seguridad general. La mediana (IC del 95 %) del número de días hasta la recuperación fue de 91 (62, 127) días para el grupo del Compuesto 1 y de 100 (100, 106) días para el grupo de degarelix. Los pacientes tratados con el Compuesto 1 tuvieron una mayor probabilidad de lograr la recuperación de testosterona sérica a lo largo del estudio en comparación con los pacientes tratados con degarelix, como se muestra en la figura 51. Para los pacientes que recibieron al menos 12 semanas de tratamiento, los resultados fueron los mismos que los resultados para la población de seguridad general. Para los pacientes que recibieron tratamiento durante al menos 24 semanas, los resultados fueron relativamente similares a los resultados generales para ambos grupos; sin embargo, para el grupo del Compuesto 1, la mediana (IC del 95 %) del número de días hasta la recuperación fue de 86 (58, 93) días y el porcentaje de recuperación (IC del 95 %) a las 12 semanas desde la última dosis fue del 46,0 % (31,8 %, 60,7 %). Cuando la recuperación de testosterona sérica se estimó por separado por el retorno a los valores de referencia o por encima de 280 ng/dl, hubo una mayor probabilidad de alcanzar >280 ng/dl en comparación con el logro de los niveles iniciales de testosterona sérica para el grupo del Compuesto 1.

20 25 Tras la interrupción de la terapia al final de las 24 semanas, se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas adicionales para evaluar la recuperación de testosterona sérica y los cambios asociados en el PSA y la calidad de vida. Al final del período de seguimiento, aproximadamente la mitad de los pacientes que recibieron el Compuesto 1 habían recuperado los valores de referencia de testosterona o valores superiores a 280 ng/dl, lo que fuera menor, en comparación con solo el 6 % de los pacientes que recibieron degarelix. En el grupo de degarelix hubo una recuperación relativamente pequeña de LH y la testosterona sérica media permaneció <50 ng/dl al final de la visita del estudio; la testosterona sérica cumplió con la definición de recuperación en solo 6 de 38 pacientes. Los resultados informados por los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento durante las primeras 12 semanas de tratamiento, en consonancia con la castración médica aguda. Hubo una tendencia hacia un alivio más rápido de los síntomas hormonales y sexuales en el grupo tratado con el Compuesto 1 (por ejemplo, sofocos).

30 35 40 La mediana de testosterona en la visita de la semana 28/FdT fue de 93,9 ng/dl (Tabla 10). Esto ocurrió 4 semanas después de detener el Compuesto 1. Por lo tanto, la mediana de testosterona a las 4 semanas después de detener el tratamiento estaba muy por encima del umbral de castración de 50 ng/dl. En comparación, la mediana de testosterona fue de 9,6 ng/dl para degarelix en el mismo punto temporal (semana 28/FdT), 16,1 ng/dl a las 8 semanas (Semana 32/seguimiento) y 30,0 ng/dl a las 12 semanas (Semana 36/FdE). Por lo tanto, con el antagonista de GnRH inyectable (degarelix), la testosterona todavía estaba suprimida por debajo del umbral de castración 12 semanas después del estudio de 24 semanas (16 semanas después de la última inyección mensual de degarelix).

45 Tabla 10: Recuperación de LH y testosterona a lo largo del tiempo desde los niveles de PSA asociados

	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)			Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)		
	Mediana de LH, mUI/ml (intervalo)	Mediana de testosterona, ng/dl (intervalo)	Mediana de PSA, µg/l (intervalo)	Mediana de LH, mUI/ml (intervalo)	Mediana de testosterona, ng/dl (intervalo)	Mediana de PSA, µg/l (intervalo)
Referencia	4,7 (0,8- 32,2)	355,7 (14,8-9- 1289,1)	7,3 (2,6- 31,5)	4,8 (1,3- 42,0)	403,8 (138,0- 937,4)	7,3 (2,5- 88,9)
Semana 24	0,1 (0,1-3,9)	8,1 (3,2-125,0)	0,07 (0,07- 1,6)	0,1 (0,1-3,7)	8,9 (2,9-272,7)	0,1 (0,07- 1,9)

(continuación)

	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)			Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)		
Semana 28/FdT	3.1 (0.2-15.7)	93.9 (2.9-818.5)	0.07 (0.07-1.5)	02 (0.1-2.8)	9.6 (2.9-224.9)	0.07 (0.07-2.1)
Semana 32/seguimiento	8.3 (0.1-32.4)	238.3 (10.1-928.5)	0.2 (0.07-3.2)	0.5 (0.1-7.7)	16.1 (3.2-262.9)	0.07 (0.07-2.2)
Semana 36/FdE	10.7 (0.1-38.7)	256.9 (9.5-858.5)	0.2 (0.07-2.3)	1.4 (0.1-15.7)	30.0 (3.7-378.7)	0.07 (0.07-2.0)

FdE = final del estudio. FdT = final del tratamiento. LH = hormona luteinizante. PSA = antígeno específico de próstata. C4S = una vez cada 4 semanas. CD = una vez al día.

Desde el FdT hasta el FdE, la CdV, tal como las puntuaciones de la AMS y la actividad sexual, parecieron mejorar más en el grupo del Compuesto 1 que en el de degarelix, en consonancia con el patrón observado de recuperación de testosterona (Tabla 11). Tras la interrupción del tratamiento con el fármaco del estudio al final de la Semana 24 (o 4 semanas después de la inyección final de degarelix en la Semana 21, Día 1), se realizó un seguimiento de la recuperación de testosterona y los cambios asociados en el PSA durante 12 semanas más. Casi la mitad de los pacientes que recibieron el Compuesto 1 se habían recuperado a las 8 semanas de seguimiento hasta alcanzar los valores de referencia o >280 ng/dl, con poca recuperación aparente durante las 4 semanas posteriores (seguimiento de 12 semanas). Por el contrario, solo el 6 % de los pacientes que recibieron degarelix se habían recuperado en el punto temporal de seguimiento de 12 semanas. Hubo diferencias mínimas en el cambio de PSA durante el período de recuperación, aproximadamente un aumento de 0,2 a 0,4 ng/ml en los pacientes que recibieron el Compuesto 1. Según la estabilidad relativa entre el punto temporal de seguimiento de 8 y 12 semanas, esta recuperación puede haber estado relacionada con la secreción de PSA de la próstata normal residual en lugar del tejido neoplásico. Los resultados sugieren que la rápida recuperación de testosterona en el grupo del Compuesto 1 después de 24 semanas de tratamiento neoadyuvante/adyuvante a la EBRT para el cáncer de próstata de riesgo intermedio no plantea ningún riesgo significativo con respecto a los resultados del tratamiento a largo plazo.

Tabla 11: Cambio en la CdV durante el tratamiento (desde el inicio hasta la Semana 25) o la recuperación (desde la Semana 25 a la Semana 36)

	Salud global/CdV*		Actividad sexual		Síntomas relacionados con el tratamiento hormonal†	
	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)	Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)	Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)	Compuesto 1, 120 mg CD (N = 65)	Degarelix, 80 mg C4S (N = 38)
Cambios desde el inicio (día 1) a la semana 25						
n	60	38	60	38	60	38
Media (DE)	-10.1 (18.9)	-7.5 (13.7)	-19.7 (29.4)	-11.8 (36.3)	13.4 (12.1)	12.9 (10.4)
Cambio desde la semana 25 a la semana 36						
n	58	38	58	38	58	38
Media (DE)	2.3 (16.6)	0.7 (15.5)	12.1 (21.8)	6.6 (22.8)	-5.0 (10.3)	-1.2 (9.1)
Cambio desde el inicio a la semana 36 (FdE)						
n	62	38	62	38	62	38
Media (DE)	-7.7 (178)	-6.8 (16.0)	-7.3 (30.0)	-5.3 (34.7)	8.5 (11.3)	11.7 (10.2)

FdE = final del estudio. C4S = una vez cada 4 semanas. CD = una vez al día. CdV = calidad de vida. DE = desviación estándar.

*Las puntuaciones más altas de salud global/CdV y actividad sexual reflejan una mejor CdV.

†Las puntuaciones más altas de síntomas relacionados con el tratamiento hormonal reflejan una peor CdV.

En resumen, este estudio demostró una supresión rápida y sostenida de los niveles de testosterona sérica durante las 24 semanas de duración del tratamiento. De manera importante, en este estudio, la recuperación de la testosterona sérica después de la última dosis del tratamiento fue más rápida en el grupo del Compuesto 1 que en el grupo de degarelix.

Ejemplo de referencia 10: Estudio de fase 1, aleatorizado, sin ocultación, cruzado de tres vías que evalúa la biodisponibilidad relativa y el efecto de los alimentos en formulaciones de comprimidos del Compuesto 1 en sujetos

sanos

Este fue un estudio de dosis única, sin ocultación, aleatorizado, cruzado de tres vías diseñado para evaluar la biodisponibilidad oral de dos candidatos a formulación de comprimido del Compuesto 1 (Formulación B de T4 y Formulación C de T4) en relación con una tercera formulación de comprimido del Compuesto 1 (Formulación de T2), y el efecto de los alimentos en la farmacocinética del Compuesto 1 tras la administración oral de las Formulaciones B y C de T4. Hubo cinco pautas de tratamiento de dosis única:

- Pauta A: Compuesto 1, dosis de 120 mg de Formulación de T2 en condiciones de ayuno.
- Pauta B: Compuesto 1, 120 mg de Formulación B de T4 en condiciones de ayuno.
- Pauta C: Compuesto 1, 120 mg de Formulación B de T4 en condiciones posprandiales (desayuno estándar de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. [FDA] con alto contenido de grasas y calorías).
- Pauta D: Compuesto 1, 120 mg de Formulación C de T4 en condiciones de ayuno.
- Pauta E: Compuesto 1, 120 mg de Formulación B de T4 en condiciones posprandiales (desayuno estándar de la FDA de EE. UU. con alto contenido de grasas y calorías).

Las evaluaciones de selección se realizaron en los 28 días anteriores a la dosis del Día 1 del Compuesto 1. Después de la confirmación de la elegibilidad, los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una secuencia en uno de dos grupos de tratamiento:

- Grupo 1: Formulación de T2 (Pauta A que servirá como grupo de referencia) y Formulación B de T4 (Pautas B y C).
- Grupo 2: Formulación de T2 (Pauta A que servirá como grupo de referencia) y Formulación C de T4 (Pautas D y E).

En cada grupo de estudio, cada sujeto participó en 3 períodos de tratamiento con un intervalo de reposo farmacológico de 10 días entre cada dosis. Los sujetos recibieron una dosis oral única de 120 mg del Compuesto 1 el Día 1, el Día 11 y el Día 21, según el grupo asignado y la secuencia, seguido de la extracción seriada de muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas en puntos temporales predeterminados hasta 120 horas posteriores a la dosis.

Durante cada uno de los 3 períodos de tratamiento, los sujetos fueron confinados en el centro clínico durante un total de 4 días. Cada sujeto apto debía registrarse en el centro clínico en la noche del Día -1 y someterse a las evaluaciones de seguridad iniciales.

Los sujetos fueron confinados en el centro clínico desde el Día -1 hasta el Día 4. Después de la extracción de muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas del Día 4 (72 horas posteriores a la dosis), los sujetos fueron dados de alta del centro clínico. Se indicó a los sujetos que regresaran a la clínica del estudio la mañana del Día 5 para la evaluación farmacocinética de 96 horas y la mañana del Día 6 para la evaluación farmacocinética de 120 horas. Los sujetos debían regresar a la clínica del estudio la noche del Día 10 y permanecer confinados desde el Día 10 hasta el Día 14. Después de la extracción de muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas del Día 14 (72 horas posteriores a la dosis), los sujetos fueron dados de alta del centro clínico. Se indicó a los sujetos que regresaran a la clínica del estudio la mañana del Día 15 para la evaluación farmacocinética de 96 horas y la mañana del Día 16 para la evaluación farmacocinética de 120 horas. Los sujetos debían regresar a la clínica del estudio la noche del Día 20 y permanecer confinados desde el Día 20 hasta el Día 24. Después de la extracción de muestras de sangre para las evaluaciones farmacocinéticas del Día 24 (72 horas posteriores a la dosis), los sujetos fueron dados de alta del centro clínico. Se indicó a los sujetos que regresaran a la clínica del estudio la mañana del Día 25 para la evaluación farmacocinética de 96 horas y la mañana del Día 26 para la evaluación farmacocinética de 120 horas. El fármaco del estudio se administró en la mañana de los Días 1, 11 y 21 en condición posprandial o en ayunas. Durante el confinamiento, los sujetos recibieron comidas estandarizadas programadas a la misma hora todos los días. Para cada sujeto, se obtuvieron las constantes vitales, exploraciones físicas, evaluaciones de acontecimientos adversos (AA), valores de laboratorio (química, hematología y análisis de orina) y electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones para evaluar la seguridad y tolerabilidad del Compuesto 1. Se consideró que los sujetos habían completado el estudio si completaban cada uno de los 3 períodos de tratamiento y la evaluación de final del estudio (FdE) (30 días después de la última dosis del fármaco del estudio). Los sujetos podían interrumpir su participación en el estudio en cualquier momento. Cada sujeto debía ser un hombre adulto sano, de entre 18-55 años (inclusive) para ser incluido en este estudio. Las Tablas 12 y 13 resumen el Grupo 1 de tratamiento y el Grupo 2 de tratamiento del estudio.

Tabla 12. Secuencias de períodos de tratamiento para el Grupo 1

Secuencia	Período ^a 1	Período ^a 2	Período ^a 3
1	Pauta A ^b	Pauta B ^c	Pauta C ^d
2	Pauta A	Pauta C	Pauta B
3	Pauta B	Pauta A	Pauta C
4	Pauta B	Pauta C	Pauta A
5	Pauta C	Pauta A	Pauta B
6	Pauta C	Pauta B	Pauta A

(a) La duración de cada período de tratamiento fue de 10 días. Los sujetos recibieron dosis únicas de Compuesto 1 el primer día de cada período de tratamiento (es decir, Día 1, Día 11 y Día 21).

(b) Pauta A: Compuesto 1, dosis de 120 mg (comprimidos de 80 mg + 40 mg) de Formulación de T2 en condiciones de ayuno.

(c) Pauta B: Compuesto 1, 120 mg (1 comprimido de 120 mg) de Formulación B de T4 en condiciones de ayuno.

(d) Pauta C: Compuesto 1, 120 mg (1 comprimido de 120 mg) de Formulación B de T4 en condiciones posprandiales (desayuno estándar de la FDA de EE. UU. con alto contenido de grasas y calorías).

Tabla 13. Secuencias de período de tratamiento para el Grupo 2

Secuencia	Período ^a 1	Período ^a 2	Período ^a 3
1	Pauta A ^b	Pauta D ^c	Pauta E ^d
2	Pauta A	Pauta E	Pauta D
3	Pauta D	Pauta A	Pauta E
4	Pauta D	Pauta E	Pauta A
5	Pauta E	Pauta A	Pauta D
6	Pauta E	Pauta D	Pauta A

(a) La duración de cada período de tratamiento fue de 10 días. Los sujetos recibieron dosis únicas de Compuesto 1 el primer día de cada período de tratamiento (es decir, Día 1, Día 11 y Día 21).

(b) Pauta A: Compuesto 1, dosis de 120 mg (comprimidos de 80 mg + 40 mg) de Formulación de T2 en condiciones de ayuno.

(c) Pauta D: Compuesto 1, 120 mg (1 comprimido de 120 mg) de Formulación C de T4 en condiciones de ayuno.

(d) Pauta E: Compuesto 1, 120 mg (1 comprimido de 120 mg) de Formulación C de T4 en condiciones posprandiales (desayuno estándar de la FDA de EE. UU. con alto contenido de grasas y calorías).

- 5 Se incluyó un total de 54 sujetos y completaron el estudio. Hubo 27 sujetos en cada grupo del estudio. Los 54 sujetos se incluyeron en la población de seguridad y la población evaluable para farmacocinética. No se produjeron desviaciones importantes del protocolo para ningún sujeto durante este estudio. Un sujeto tuvo una desviación menor del protocolo relacionada con un intervalo de administración de dosis que se produjo más de 30 minutos después del comienzo del desayuno. En el Período 3, al sujeto se le administró la Formulación B de T4 en condiciones posprandiales; el tiempo de inicio de la administración de la dosis de Compuesto 1 después del comienzo del desayuno fue de 31 minutos y 3 segundos. Todos los parámetros farmacocinéticos para este sujeto después de la administración oral de la formulación B de T4 en condiciones posprandiales fueron generalmente similares a los valores medios de los parámetros farmacocinéticos en este grupo de tratamiento; por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos de este sujeto se incluyeron en los análisis estadísticos descriptivos y ANOVA. Las Tablas 14 y 15 proporcionadas a continuación proporcionan resúmenes de algunos parámetros farmacocinéticos después de la administración de las diferentes formulaciones.
- 10
- 15

Tabla 14. Resumen de estadísticas de parámetros farmacocinéticos en plasma del Compuesto 1 después de la administración oral única de 120 mg de Compuesto 1 en forma de un comprimido de Formulación B o C de T4 en comparación con comprimidos de Formulación de T2 en ayunas

Parámetro (unidad)	Grupo 1		Grupo 2	
	Estadística	Form. T2	Form. T4 B	Form. T2
N		27	26	27
t _{máx} (h)				
Mediana		2,01	3,00	3,00
Mín, Máx		0,500, 6,00	0,502, 12,0	0,499, 6,02
C _{máx} (ng/ml)				
MG		46,7	42,0	52,0
% de CV		115	153	93,3
AUC ₁₂₀ (ng·h/ml)				
MG		447	440	532
% de CV		64,7	83,3	55,4
AUC _∞ (ng·h/ml)				
MG		476	467	563
% de CV		63,5	82,8	55,1

(continuación)

Parámetro (unidad) Estadística	Grupo 1		Grupo 2	
	Form. T2	Form. T4 B	Form. T2	Form. T4 C
$t_{1/2z}$ (h)				
Media	36,3	36,1 ^a	34,9	35,5
DE	4,40	4,90	4,13	4,22
Mín, Máx	28,8, 46,5	27,4, 44,7	29,2, 44,8	25,4, 46,0

CV = coeficiente de variación geométrico; MG = media geométrica. (a) N = 27.

Tabla 15. Resumen de estadísticas de parámetros farmacocinéticos en plasma del Compuesto 1 después de la administración oral única de 120 mg de Compuesto 1 en forma de un comprimido de Formulación B o C de T4 en condiciones posprandiales

Parámetro (unidad) estadístico	Formulación B de T4		Formulación C de T4
	N		
$t_{máx}$ (h)		27	27
Mediana	3,00		3,00
Mín, Máx	0,500, 8,00		1,00, 8,00
$C_{máx}$ (ng/ml)			
MG	33,0		41,2
% de CV	116		106
AUC_{120} (ng·h/ml)			
MG	350		386
% de CV	65,0		52,4
AUC_{∞} (ng·h/ml)			
MG	372		409
% de CV	64,1		51,8
$t_{1/2z}$ (h)			
Media	35,1		35,4
DE	4,11		2,97
Mín, Máx	29,9, 45,7		29,9, 42,2

CV = coeficiente de variación geométrico; MG = media geométrica.

Todos los sujetos incluidos en este estudio eran hombres sanos, la mayoría de los cuales eran caucásicos (81 %) e hispanos o latinos (65 %). La edad media general (DE) de los sujetos del estudio fue de 38,9 (10,8) años, con un intervalo de edad de 19 a 55 años. El peso medio general (SD) y el IMC de los sujetos fue de 83,4 (12,7) kg y 27,2 (3,2) kg/m², respectivamente. Las características demográficas fueron similares entre los grupos de tratamiento. No se excluyó a ningún sujeto de la población evaluable para farmacocinética; por lo tanto, los datos demográficos de esta población fueron los mismos que los de la población de seguridad. La información de formulación para diversas formulaciones usadas en este ejemplo, y otras formulaciones de ejemplo, se proporciona en la Tabla 16.

Tabla 16. Formulaciones de ejemplo

	Función	1-20 mg (T1)	40 mg (T2)	40 mg (T3)	40 mg (T4-B)	120 mg (T4-B)	120 mg (T4-C)
Compuesto 1	DS	1-20	40	40	40	120	120
Manitol	Diluyente	80-61	122	122	51	153	234
Celulosa microcristalina	Diluyente	10	20	40	-	-	30
Polietilenglicol 8000	Lubricante	-	-	-	-	-	1,8
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	3	6	6	3	9	11,4
Croscarmelosa sódica	Disgregante	5	10	10	-	-	19,05
Glicolato sódico de almidón	Disgregante	-	-	-	5	15	-
Estearato de magnesio	Lubricante	1	2	2	1	3	3,75
Agua purificada*	disolvente	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Subtotal (núcleos de comprimido)		100	220	220	100	300	420
Hipromelosa 2910	Recubrimiento de película	2,93	7,12	7,12	3,56	10,68	13,5
Polietilenglicol 8000	plastificante	0,67	-	-	-	-	-
Dióxido de titanio	Pigmento	0,33	0,8	0,8	0,4	1,2	1,5
Óxido férreo, rojo	Colorante	0,07	0,02	0,02	0,04	0,12	0,15

(continuación)

	Función	1-20 mg (T1)	40 mg (T2)	40 mg (T3)	40 mg (T4-B)	120 mg (T4-B)	120 mg (T4-C)
Óxido férrico, amarillo	Colorante	-	-	0,06	-	-	-
Agua purificada*		c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Subtotal (capa RP)		4	8	8	4	12	15,15
Total		104	228	228	104	312	435,15
Cera de carnauba		-	-	0,012	0,004	0,008	c.s.

Ejemplo 11: Un estudio para evaluar la seguridad y eficacia del Compuesto 1 en pacientes con cáncer de próstata avanzado sensible a andrógenos

Este estudio es un estudio de fase 3, multinacional, aleatorizado, sin ocultación, de grupos paralelos para evaluar la seguridad y eficacia del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en pacientes con cáncer de próstata avanzado sensible a andrógenos que requieren al menos 1 año de terapia de privación de andrógenos continua (figura 54). El Compuesto 1 es un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) oral que reduce la testosterona al inhibir la liberación hipofisaria de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Se administrarán por vía oral 120 mg del Compuesto 1 una vez al día o una suspensión de depósito de acetato de leuprolida, 22,5 mg (u 11,25 mg en algunos países asiáticos), cada 3 meses (3-M) a pacientes con cáncer de próstata que requieran terapia de privación de andrógenos. Este estudio evaluará la capacidad del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para lograr y mantener la supresión de testosterona sérica hasta niveles de castración (≤ 50 ng/dl [1,7 nmol/l]) durante 48 semanas en pacientes con cáncer de próstata avanzado sensible a andrógenos.

Para ser apto para el estudio, un paciente debe ser, en opinión del investigador, un candidato para al menos 1 año de terapia de privación de andrógenos continua para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado sensible a andrógenos y no debe ser candidato para terapia quirúrgica. Los pacientes aptos incluyen aquellos con evidencia de recidiva bioquímica (aumento del PSA) después de una intervención primaria local con intención curativa, enfermedad metastásica recién diagnosticada (excluidas las metástasis en el cerebro) y/o enfermedad localizada avanzada. Los pacientes pueden recibir radioterapia, crioterapia o ultrasonidos de alta frecuencia no antes de 2 meses después del inicio de la terapia de privación de andrógenos. Los pacientes pueden ser incluidos si no han recibido previamente terapia de privación de andrógenos durante más de 12 meses, y si la terapia de privación de andrógenos se completó al menos 12 meses antes del inicio. Se excluyen los pacientes tratados previamente con taxanos o que se espera que reciban taxanos después del inicio de la terapia de privación de andrógenos, al igual que los pacientes que reciben terapia de privación de andrógenos adyuvante o neoadyuvante a la radioterapia como terapia primaria definitiva. La testosterona sérica inicial debe ser ≥ 150 ng/dl (5,2 nmol/l) para ser incluido.

Los pacientes incluidos en este estudio serán asignados al azar 2:1 para recibir 120 mg del Compuesto 1 oral una vez al día después de una dosis de carga de 360 mg el Día 1 o 22,5 mg de depósito 3-M de acetato de leuprolida (u 11,25 mg en algunos países asiáticos), más un antiandrógeno durante las primeras 4 semanas o más si está indicado en opinión del investigador. La asignación al azar se estratificará por región geográfica, presencia de enfermedad metastásica y edad.

Aproximadamente 1125 pacientes serán incluidos en este estudio de aproximadamente 200 centros de estudio en América del Norte y del Sur, Europa y la región de Asia y el Pacífico. El estudio incluye un período de selección de hasta 28 días, un período de tratamiento de 48 semanas y un período de seguimiento de hasta 90 días (con visitas a los 30 y 60 días después de que finalice el período de tratamiento). Además, se pueden disponer una o más visitas de seguimiento no programadas para pacientes con inquietudes de seguridad relacionadas con el estudio según sea necesario. Los pacientes aptos recibirán el tratamiento del estudio durante 48 semanas. Durante ese tiempo, se evaluarán la testosterona y el PSA mensualmente y los resultados informados por el paciente (QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer [EORTC], Cuestionario europeo de calidad de vida de cinco dimensiones y cinco niveles [EuroQol EQ-5D-5L]) se evaluarán aproximadamente cada 3 meses durante el período de tratamiento y con mayor frecuencia durante el período de seguimiento. Las evaluaciones endocrinas séricas adicionales incluirán: LH, FSH, dihidrotestosterona y globulina fijadora de hormonas sexuales. Se recogerán muestras farmacocinéticas (PK) del Compuesto 1 durante todo el estudio. Se determinarán perfiles farmacocinéticos completos en un subconjunto de pacientes en Asia. Se medirá el tiempo hasta la recuperación de la testosterona en aproximadamente 100 pacientes asignados al azar al Compuesto 1 y aproximadamente 50 pacientes asignados al azar a acetato de leuprolida que completen 48 semanas de tratamiento y que no planeen comenzar una terapia alternativa de privación de andrógenos en las siguientes 12 semanas (o en el plazo de 24 semanas posteriores a la última inyección de depósito 3-M de acetato de leuprolida). Las evaluaciones de seguridad incluirán acontecimientos adversos emergentes del tratamiento, constantes vitales, exploraciones físicas, pruebas de laboratorio clínico, electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones y pruebas de agudeza visual.

Los pacientes con progresión de la enfermedad durante el período de tratamiento, en el contexto de supresión de

testosterona a niveles de castración (nivel de testosterona ≤ 50 ng/dl [1,7 nmol/l]), deben permanecer en el estudio y pueden recibir terapia oral adicional, antineoplásicos sistémicos y/o radioterapia según lo prescrito por el investigador.

5 El criterio de valoración principal del estudio es la tasa de castración sostenida definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona a ≤ 50 ng/dl (1,7 nmol/l) durante el tratamiento del estudio desde la Semana 5, Día 1 (Día 29 del estudio) hasta la Semana 49, Día 1 (Día 337 del estudio).

Los criterios de valoración secundarios incluyen:

10 Tasa de castración definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona con respecto a ≤ 50 ng/dl (1,7 nmol/l) antes de la dosificación en la Semana 1, Día 4, antes de la dosificación en la Semana 2 y antes de la dosificación en la Semana 3;

15 Tasa de castración profunda definida como la probabilidad acumulada de supresión de testosterona con respecto a ≤ 20 ng/dl (0,7 nmol/l) durante el tratamiento del estudio desde la Semana 25, Día 1, hasta la Semana 49, Día 1;

20 Tiempo hasta la recuperación de testosterona en los primeros 100 pacientes asignados al azar al Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los primeros 50 pacientes asignados al azar a acetato de leuprolida que completen 48 semanas de tratamiento y que no planeen comenzar una terapia alternativa de privación de andrógenos en las siguientes 12 semanas (o en el plazo de 24 semanas posteriores a la última inyección de depósito 3-M de acetato de leuprolida);

25 Proporción de pacientes con respuesta confirmada del PSA según las directrices del Grupo de trabajo 3 de ensayos clínicos del cáncer de próstata en las visitas de las Semanas 2 y 5;

Proporción de pacientes con concentración de PSA $<0,2$ ng/ml (0,2 μ g/l) en la visita de la Semana 25;

30 Valores absolutos y cambios desde el inicio en las puntuaciones del dominio de salud global EORTC-QLQ-C30 y los subdominios de síntomas relacionados con el tratamiento hormonal y la actividad sexual EORTC-QLQ-PR25, a intervalos regulares durante el tratamiento y, según corresponda, durante las visitas de seguimiento y/o al final del tratamiento;

35 Valores absolutos y cambios desde el inicio de los dominios restantes en el EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-PR25, así como el cuestionario EuroQol EQ-5D-5L, a intervalos regulares durante el tratamiento y, según corresponda, durante las visitas de seguimiento;

Incidencia de acontecimientos adversos;

40 Incidencia de anomalías en los datos de laboratorio clínico;

45 Efectos de los marcadores endocrinos del Compuesto 1 y acetato de leuprolida según lo medido como valor absoluto y cambio desde el inicio para: LH en las visitas de la Semana 2, Semana 3 y Semana 5, y a continuación cada 4 semanas hasta la última visita de seguimiento; FSH en las visitas de la Semana 5, Semana 13, Semana 25, Semana 37 y Semana 49; dihidrotestosterona en las visitas de la Semana 5, Semana 13, Semana 25, Semana 37 y Semana 49; y globulina fijadora de hormonas sexuales en las visitas de la Semana 13, Semana 25 y Semana 49;

Concentraciones plasmáticas previas a la dosis del Compuesto 1;

50 Parámetros farmacocinéticos plasmáticos de dosis única y repetida del Compuesto 1, tal como la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$), el área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo 0 hasta el final del intervalo de dosificación (AUC_{0-1}) y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($t_{\text{máx}}$) en un subconjunto de pacientes de Asia durante la visita del Día 1.

55 Los criterios de valoración exploratorios incluyen:

Supervivencia general definida como el tiempo desde la asignación al azar hasta la fecha de muerte antes de la fecha límite de los datos; y

60 La presencia de polimorfismos en genes de la línea germinal relacionados con la vía hipotálamo-hipofisaria-andrógeno, el riesgo de cáncer de próstata o con enzimas metabolizadoras de fármacos y proteínas transportadoras que podrían estar implicadas en la disposición, seguridad o eficacia del fármaco del Compuesto 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para su uso en un método para tratar el cáncer de próstata en un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el método comprende:
- 5 administrar al sujeto una formulación de dosis de carga oral que comprende 360 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez el día 1 del período de tratamiento; y
- 10 administrar al sujeto una formulación de dosis de mantenimiento oral que comprende 120 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una vez al día empezando el día 2 del período de tratamiento.
- 15 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende además suspender la administración de la formulación oral durante un período de suspensión para permitir un aumento de los niveles de testosterona sérica.
- 20 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el nivel de testosterona sérica del sujeto aumenta a más de aproximadamente 55 ng/dl en el plazo de 30 días del comienzo del período de suspensión.
- 25 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2 o la reivindicación 3, en donde el nivel de testosterona sérica del sujeto aumenta a más de aproximadamente 280 ng/dl en el plazo de 85 días del comienzo del período de suspensión.
- 30 5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en donde la administración se suspende después de 24 semanas consecutivas de tratamiento, preferentemente, después de al menos 36 semanas consecutivas de tratamiento, más preferentemente, después de al menos 52 semanas consecutivas de tratamiento.
- 35 6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en donde el sujeto necesita un aumento en los niveles de testosterona sérica debido a una enfermedad intercurrente, a recibir radioterapia, a estar postrado en cama, a haber padecido una lesión, a haberse sometido a una intervención quirúrgica u otro procedimiento invasivo, o a desear un período de recuperación de la función sexual.
- 40 7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde, después de la administración de la dosis de mantenimiento durante 48 semanas consecutivas, se logra un nivel de castración médica inferior o igual a 50 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica al comienzo de la semana 5 y se mantiene hasta el final de la semana 48.
- 45 8. Un compuesto para su uso en un método para suprimir una o más hormonas sexuales en un sujeto que tiene cáncer de próstata dependiente de hormonas, en donde el compuesto es N-(4-(1-(2,6-difluorobencil)-5-((dimetilamino)metil)-3-(6-metoxi-3-piridazinil)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[2,3-d]pirimidin-6-il)fenil)-N'-metoxiurea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, comprendiendo el método:
- 50 administrar al sujeto una vez al día durante al menos un día durante un primer período de tratamiento, una formulación de dosis de carga oral que tiene 360 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- 55 administrar al sujeto una vez al día durante 24 semanas consecutivas o más durante un segundo período de tratamiento, una formulación de dosis de mantenimiento oral que tiene 120 mg del compuesto, o una cantidad correspondiente de la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la hormona sexual es FSH.
- 55 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde, después de la administración de la formulación de dosis de carga oral una vez al día durante 1-3 días al comienzo del tratamiento, y la administración una vez al día de la formulación de dosis de mantenimiento oral, empezando el día después de administrar la última dosis de la formulación de dosis de carga oral, se logran niveles de castración profunda inferiores o iguales a 20 ng/dl (1,73 nmol/l) de testosterona sérica en el plazo de 24 a 48 horas después de comenzar la administración y se mantienen hasta el final de la administración.
- 60 11. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el método comprende además administrar enzalutamida.

FIG. 1

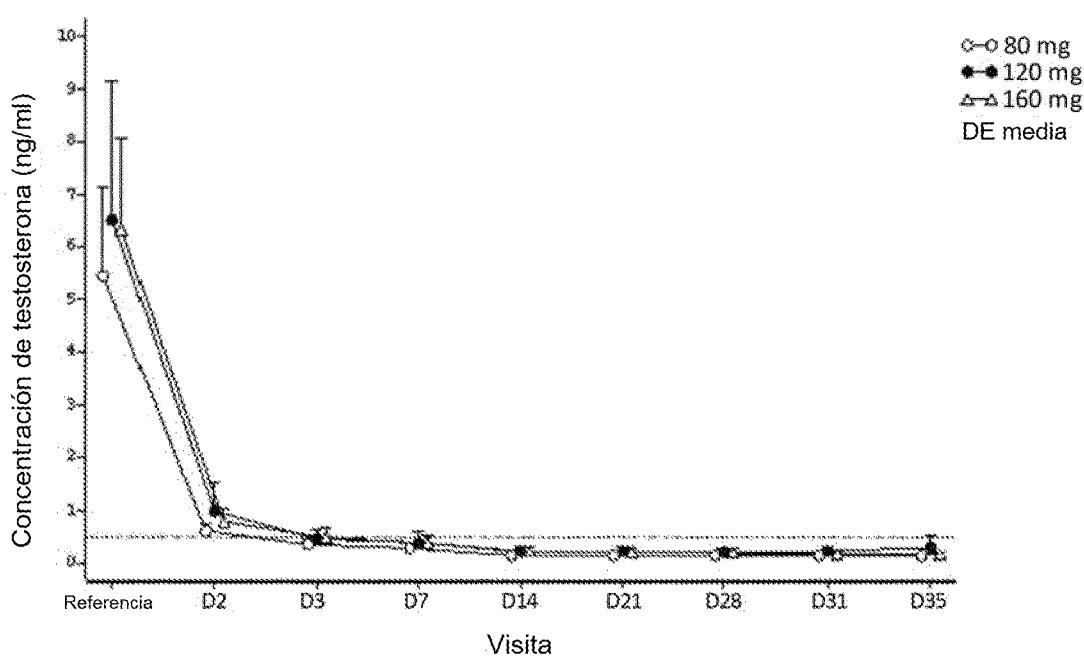


FIG. 2

Variable	Visita	Tratamiento	Resumen de estadísticas							C del 95 %
			Nº	Media	DE	Min	Q1*	Mediana	Q3**	
Concentraciones séricas de testosterona (ng/ml)	Referencia		15	6.367	1.9930	2.93	4.950	6.020	7.380	10.26
	120 mg*		15	7.243	2.2424	5.17	5.540	7.240	9.800	10.70
	25 mg*		15	6.775	0.5224	3.76	6.350	6.850	7.320	7.60534
	120 mg**		15	6.67	0.5224	3.45	5.500	6.670	7.600	7.6442
	S102		15	6.523	0.5224	3.45	5.500	6.670	7.600	7.6442
	S104		15	6.463	0.0168	0.24	0.300	0.410	0.440	0.57
	120 mg*		15	6.463	0.2113	0.28	0.360	0.460	0.470	0.5346*
	120 mg**		15	6.385	0.0141	0.15	0.210	0.300	0.330	0.44
	S2D1		15	6.318	0.1165	0.17	0.230	0.300	0.430	0.59
	S3D1		15	6.235	0.0826	0.13	0.160	0.200	0.240	0.33
	120 mg*		15	6.235	0.0826	0.13	0.160	0.200	0.280	0.44
	120 mg**		15	6.213	0.0751	0.12	0.160	0.200	0.260	0.38
	S6D1		15	6.190	0.0670	0.09	0.140	0.170	0.240	0.33
	S9D1		15	6.195	0.0554	0.13	0.140	0.200	0.260	0.36
	120 mg*		15	6.195	0.0554	0.13	0.140	0.200	0.260	0.36
	120 mg**		15	6.191	0.0554	0.10	0.130	0.170	0.240	0.34
	S13D1		12	6.216	0.0738	0.14	0.150	0.195	0.255	0.38
	120 mg*		10	6.188	0.0634	0.13	0.140	0.175	0.209	0.32
	120 mg**		8	6.210	0.0733	0.13	0.150	0.190	0.275	0.31
	S17D1		6	6.185	0.0712	0.13	0.130	0.150	0.260	0.29
	S21D1		4	6.193	0.0556	0.14	0.145	0.155	0.215	0.27
	120 mg*		5	6.162	0.0557	0.13	0.130	0.140	0.160	0.25
	120 mg**		3	6.143	0.0515	0.13	0.130	0.150	0.150	0.21
	S25D1		2	6.187	0.0514	0.13	0.130	0.150	0.280	0.28
	S31D1		0	6.193	0	0	0	0	0	0
	S45D1		120 mg*	0	0	0	0	0	0	0
	S61D1		120 mg**	0	0	0	0	0	0	0
	S73D1		30 mg*	0	0	0	0	0	0	0
	S85D1		30 mg**	0	0	0	0	0	0	0
	S97D1		30 mg*	0	0	0	0	0	0	0
	120 mg**		0	0	0	0	0	0	0	0

FIG. 3

Concentraciones séricas de LH

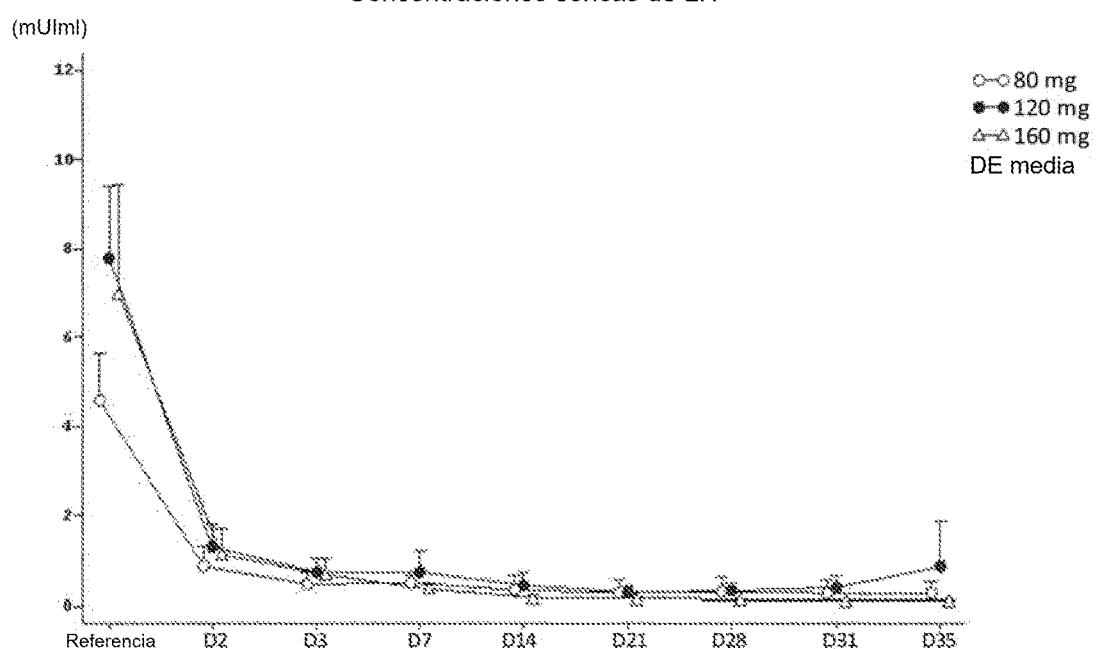


FIG. 4

Concentraciones séricas de FSH

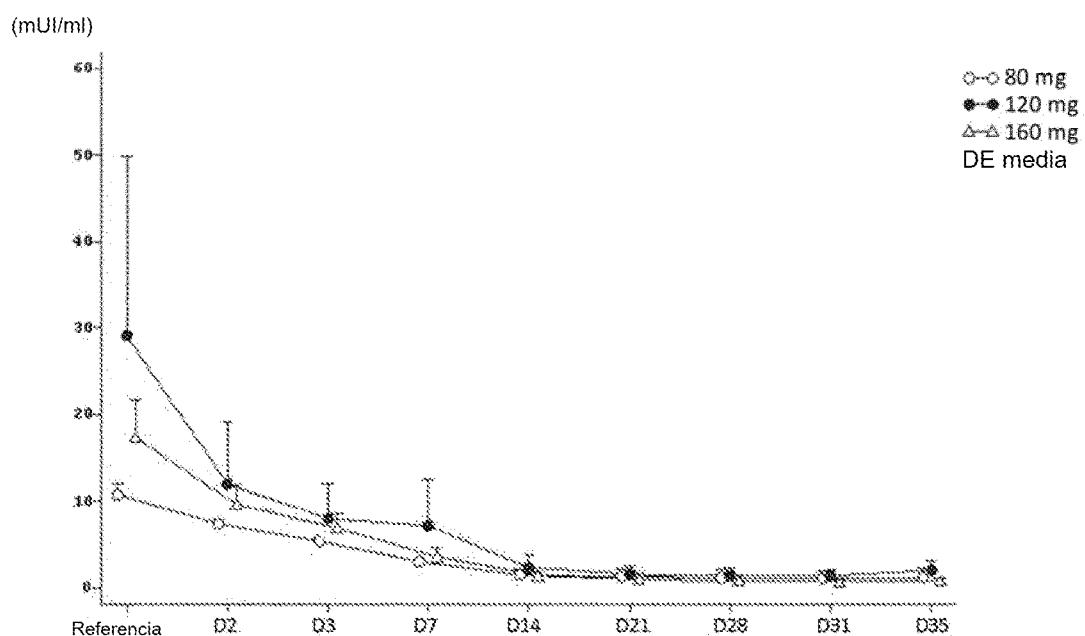


FIG. 5

Concentraciones séricas de DHT

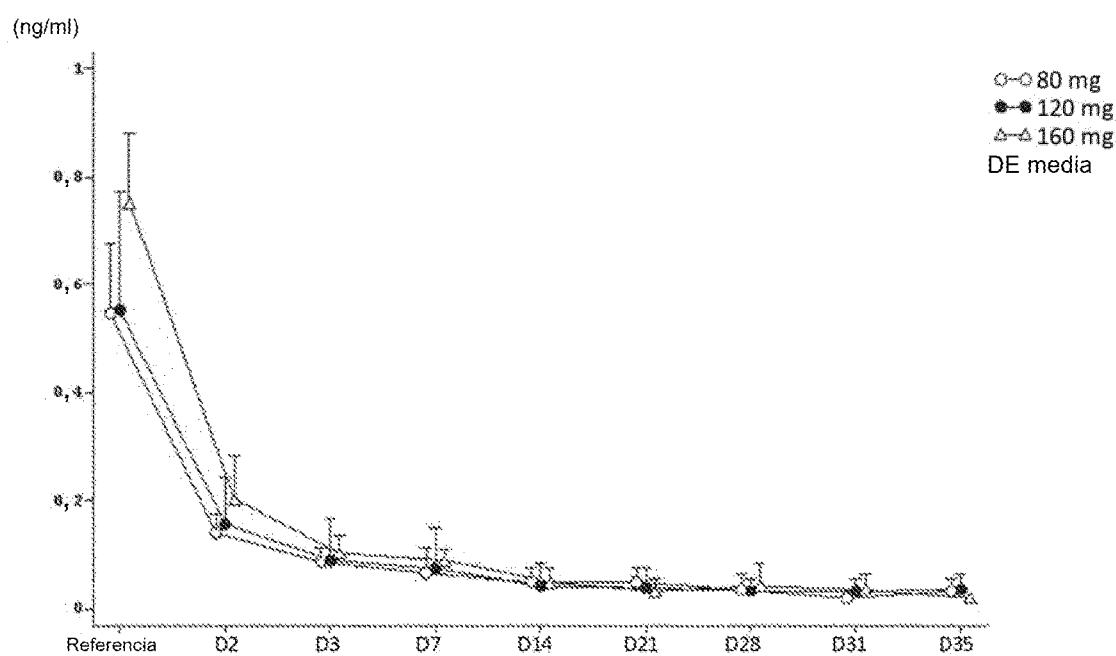


FIG. 6

Concentraciones séricas de SHBG

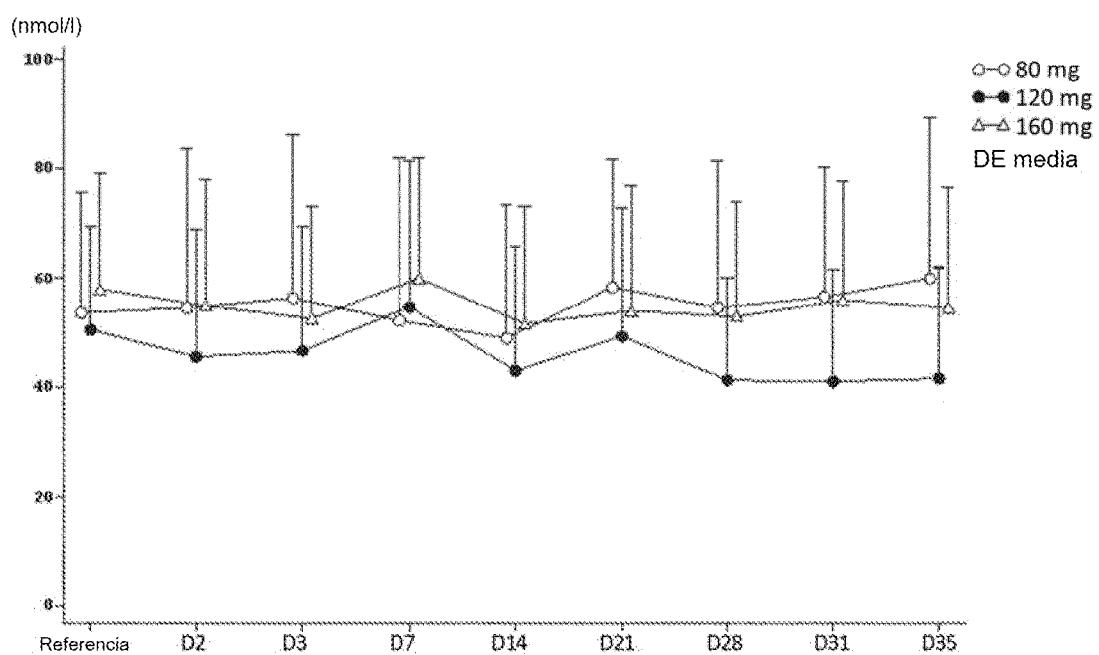


FIG. 7

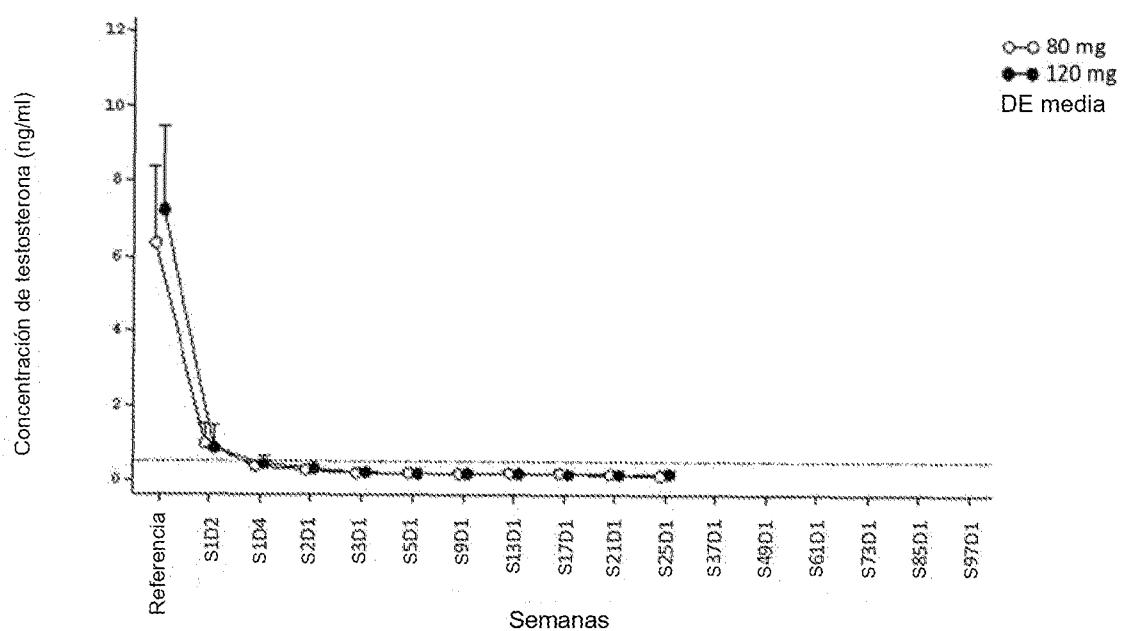


FIG. 8A

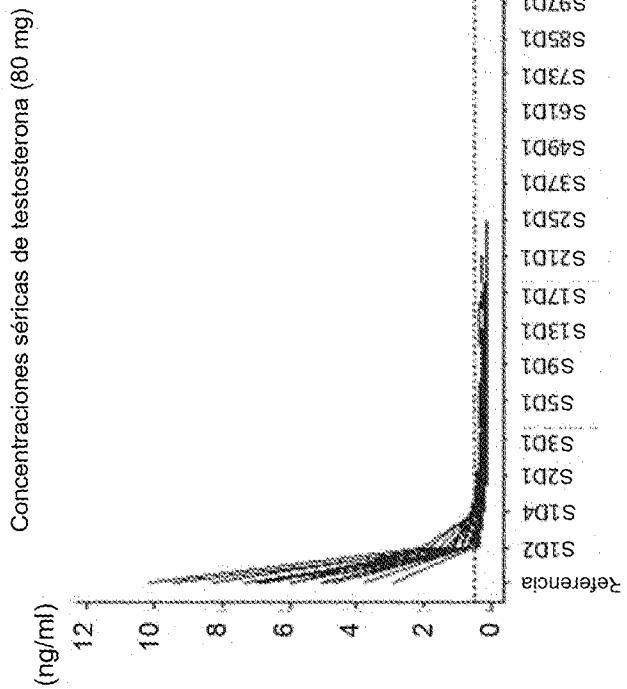


FIG. 8B

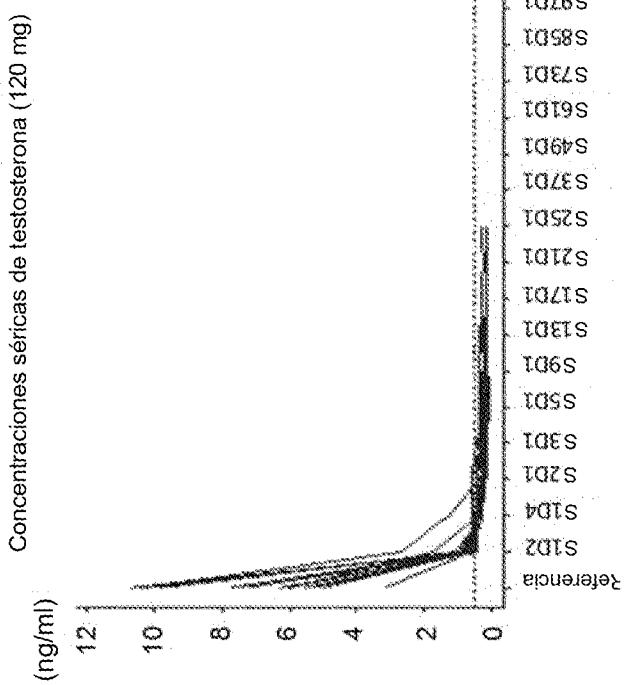


FIG. 9

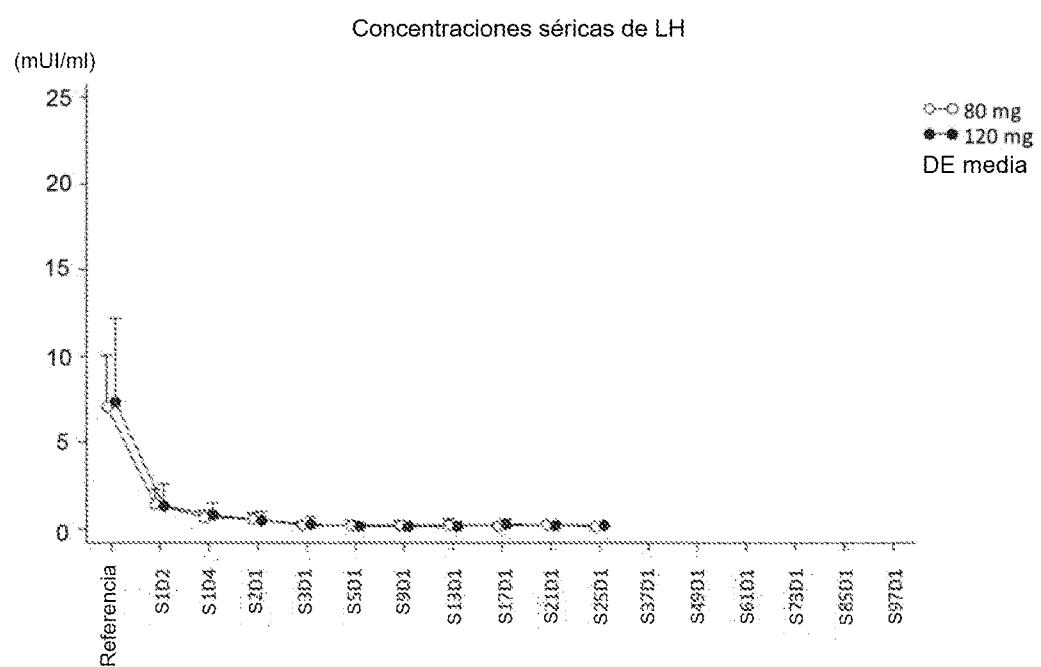


FIG. 10

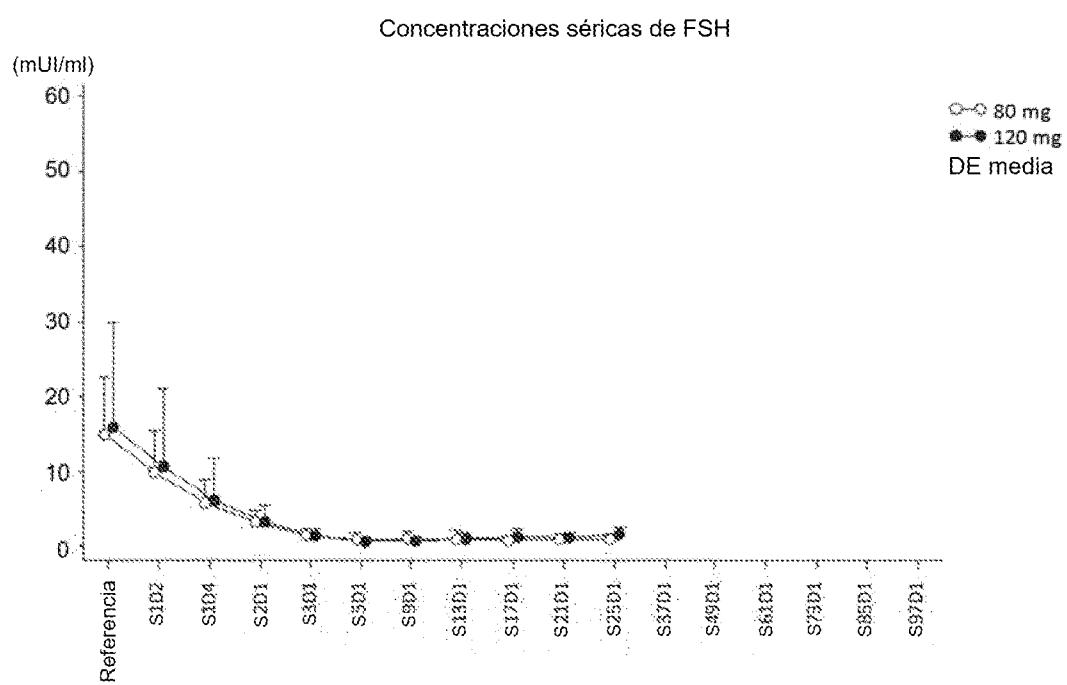


FIG. 11

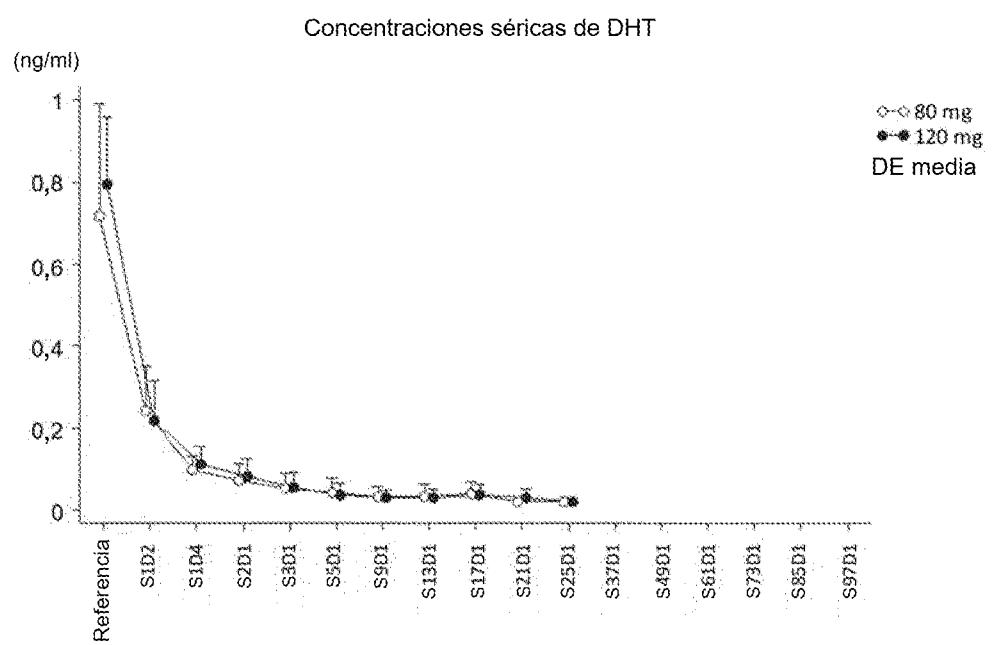


FIG. 12

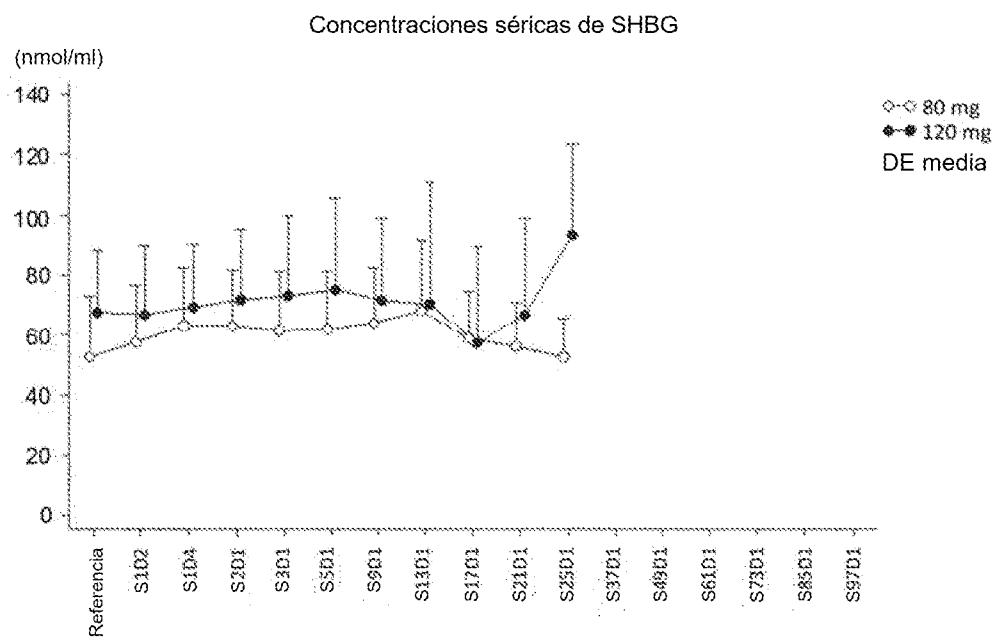


FIG. 13

Variable--/Visita	Tratamiento	Nº	Resumen de estadísticas					IC del 95 %
			Media	DE	Mín	Mediana	Máx	
PSA (ng/ml) Referencia	80 mg [↓]	3	6,7267	6,38138	0,990	5,5900	13,600	-9,12556 [•] 22,57890 [•]
	120 mg [↓]	4	12,1325	5,29514	6,440	12,3450	17,400	3,70675 [•] 20,55825 [•]
	160 mg [↓]	3	8,4567	2,32707	5,770	9,7600	9,840	2,67592 [•] 14,23742 [•]
	D28 ^a							
D28 ^a	80 mg [↓]	3	1,7967	1,54085	0,080	2,2500	3,060	-2,03103 [•] 5,62436 [•]
	120 mg [↓]	4	4,1825	2,64538	1,930	3,4900	7,820	-0,02689 [•] 8,39139 [•]
	160 mg [↓]	3	4,9300	2,41156	2,570	4,8300	7,390	-1,06064 [•] 10,92064 [•]
	80 mg [↓]	3	-76,37	16,130	-91,9	-77,50	-58,7	-116,436 [•] -36,298 [•]
Porcentaje de cambio desde el inicio en PSA (%)	120 mg [↓]	4	-60,10	32,576	-81,8	-72,30	-12,0	-111,935 [•] -8,265 [•]
	160 mg [↓]	3	-32,10	53,431	-73,9	-50,50	28,1	-164,831 [•] 100,631 [•]

FIG. 14

Variable--/Visita	Tratamiento	Resumen de estadísticas						* IC del 95 %	a
		Nº	Media	DE	Mín	Mediana	Máx		
PSA (ng/ml)	Referencia	80 mg ⁻¹	15	10,6004	14,56030	0,298	3,8400	54,200	2,53718 ⁺ 18,66362 ⁺ ⁺
		120 mg ⁻¹	15	6,8275	6,85774	0,424	4,7200	21,400	2,94054 ⁺ 10,31440 ⁺
S5D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	2,2886	2,60359	0,008	1,6500	9,990	0,84465 ⁺ 3,72829 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	15	1,9922	2,53302	0,029	0,7590	8,250	0,58946 ⁺ 3,39494 ⁺
S9D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	0,9800	1,63119	0,008	0,4110	6,390	0,07668 ⁺ 1,88332 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	15	0,6365	0,84789	0,008	0,2630	2,570	0,16709 ⁺ 1,10585 ⁺
S13D1 ⁺	80 mg ⁻¹	12	1,0823	1,89921	0,008	0,3305	6,670	-0,12437 ⁺ 2,28803 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	10	0,5849	0,93700	0,008	0,1220	2,460	-0,08529 ⁺ 1,25619 ⁺
S17D1 ⁺	80 mg ⁻¹	8	1,1209	1,86509	0,008	0,2380	5,730	-0,52198 ⁺ 2,78373 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	6	0,4125	0,66581	0,008	0,0815	1,690	-0,28623 ⁺ 1,11123 ⁺
S21D1 ⁺	80 mg ⁻¹	4	1,6146	2,70462	0,008	0,4053	8,840	-2,68890 ⁺ 5,91840 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	5	0,4232	0,80005	0,008	0,1530	1,420	-0,32198 ⁺ 1,16826 ⁺
S25D1 ⁺	80 mg ⁻¹	3	1,8270	3,12034	0,008	0,3420	5,430	-5,92435 ⁺ 9,57835 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	3	0,5253	0,89505	0,008	0,0080	1,580	-1,70057 ⁺ 2,75124 ⁺
S13D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	0,9098	1,72590	0,008	0,2790	6,670	-0,04597 ⁺ 1,88557 ⁺ ⁺	
(LOCF) ⁺	120 mg ⁻¹	15	0,6254	0,86640	0,008	0,2130	2,460	0,14560 ⁺ 1,10520 ⁺	
Final del	80 mg ⁻¹	15	0,7853	1,41987	0,008	0,2190	5,430	0,00396 ⁺ 1,56658 ⁺ ⁺	
estudio	120 mg ⁻¹	15	0,5684	0,80469	0,008	0,2130	2,460	0,12083 ⁺ 1,01197 ⁺	
Porcentaje de	S5D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	-73,57	20,242	-98,0	-79,20	-25,4	-84,776 ⁺ 62,357 ⁺ ⁺
cambio desde		120 mg ⁻¹	15	-75,87	17,063	-97,3	-83,80	-36,5	-85,316 ⁺ -68,417 ⁺
el inicio en	S9D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	-88,32	13,589	-98,9	-94,30	-58,1	-95,845 ⁺ -80,795 ⁺ ⁺
PSA (%)		120 mg ⁻¹	15	-92,53	5,762	-98,2	-94,40	-79,9	-95,718 ⁺ -89,336 ⁺
S13D1 ⁺	80 mg ⁻¹	12	-89,77	15,424	-98,9	-97,35	-51,0	-98,567 ⁺ -78,967 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	10	-93,17	5,654	-99,3	-95,55	-80,8	-97,143 ⁺ -89,197 ⁺
S17D1 ⁺	80 mg ⁻¹	8	-88,74	14,657	-98,9	-98,55	-61,2	-100,991 ⁺ -76,484 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	6	-95,42	3,883	-98,4	-96,25	-82,1	-98,127 ⁺ -92,706 ⁺
S21D1 ⁺	80 mg ⁻¹	4	-95,89	4,290	-98,2	-97,20	-89,6	-102,826 ⁺ -88,974 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	5	-96,04	2,489	-98,4	-96,80	-93,3	-99,130 ⁺ -92,950 ⁺
S25D1 ⁺	80 mg ⁻¹	3	-95,83	5,187	-98,5	-98,80	-80,0	-108,520 ⁺ -83,146 ⁺ ⁺	
		120 mg ⁻¹	3	-96,43	3,235	-98,4	-98,20	-92,7	-104,468 ⁺ -88,398 ⁺
S13D1 ⁺	80 mg ⁻¹	15	-89,47	13,849	-98,9	-97,20	-51,0	-97,142 ⁺ -81,804 ⁺ ⁺	
(LOCF) ⁺	120 mg ⁻¹	15	-92,11	5,871	-99,3	-95,80	-80,8	-98,254 ⁺ -89,973 ⁺	
Final del	80 mg ⁻¹	15	-80,59	11,709	-99,5	-96,80	-61,2	-97,171 ⁺ -84,203 ⁺ ⁺	
estudio	120 mg ⁻¹	15	-94,12	5,577	-99,3	-95,90	-80,8	-97,208 ⁺ -91,032 ⁺	

FIG. 15A

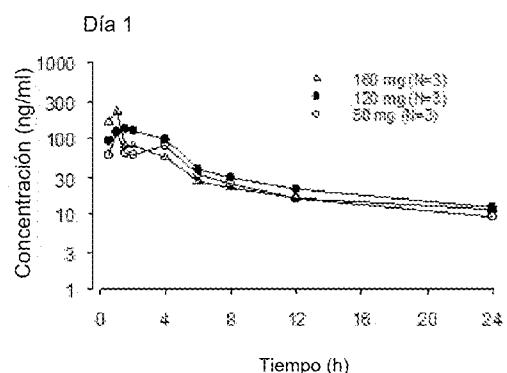


FIG. 15B

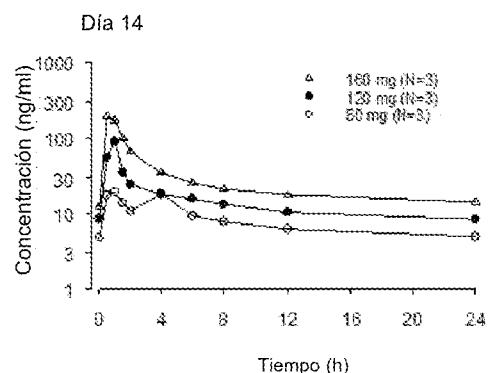


FIG. 15C

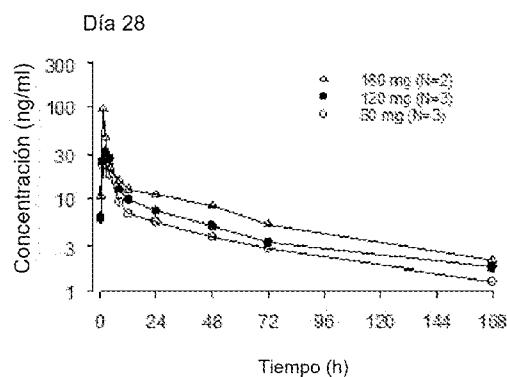


FIG. 16

Variable	Cohorte 1 80 mg% (N=3)*			Cohorte 2 120 mg% (N=3)*			Cohorte 3 160 mg% (N=3)*		
	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n
Dia-1 (320 mg%)*									
C_{valle} (ng/ml)	192	49,3	3	198	31,5	3	250	63,0	3
t_{max} (h)	1,0	0,5	4,0	1,5	1,0	2,0	1,0	0,5	1,0
$AUC_{2\text{h}}$ (ng·h/ml)	696	14,5	3	944	65,3	3	770	33,3	3
Dia-4									
C_{valle} (ng/ml)	4,84	40,3	3	8,76	63,1	3	12,5	25,0	3
C_{max} (ng/ml)	23,5	6,0	3	94,4	121,9	3	216	70,2	3
t_{max} (h)	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0	0,5	0,5	1,0
$AUC_{2\text{h}}$ (ng·h/ml)	201	25,1	3	368	80,2	3	738	51,4	3
Dia-28									
C_{valle} (ng/ml)	6,07	37,5	3	5,86	67,7	3	10,6	10,6	3
C_{max} (ng/ml)	38,1	57,1	3	34,4	72,5	3	94,7	94,7	3
t_{max} (h)	2,8	1,0	4,0	2,0	1,0	4,0	1,0	1,0	1,0
$AUC_{2\text{h}}$ (ng·h/ml)	242	31,5	3	329	71,7	3	463	106	3
t_{max} (h)	75,5	14,4	3	78,1	26,2	3	66,5	10,6	3

FIG. 17A

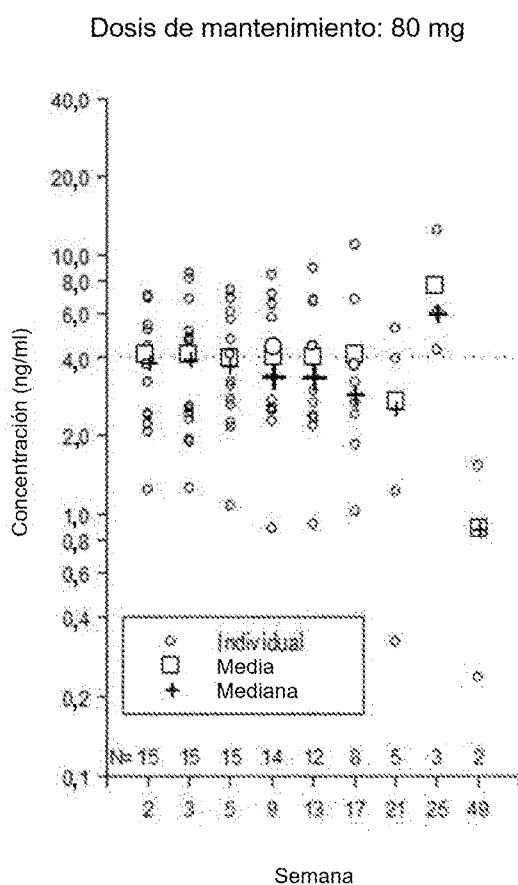


FIG. 17B

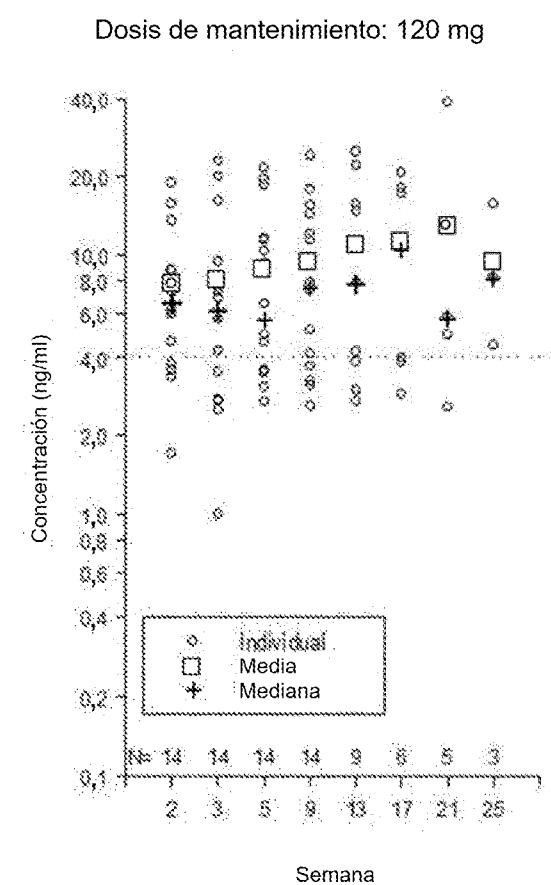


FIG. 18A

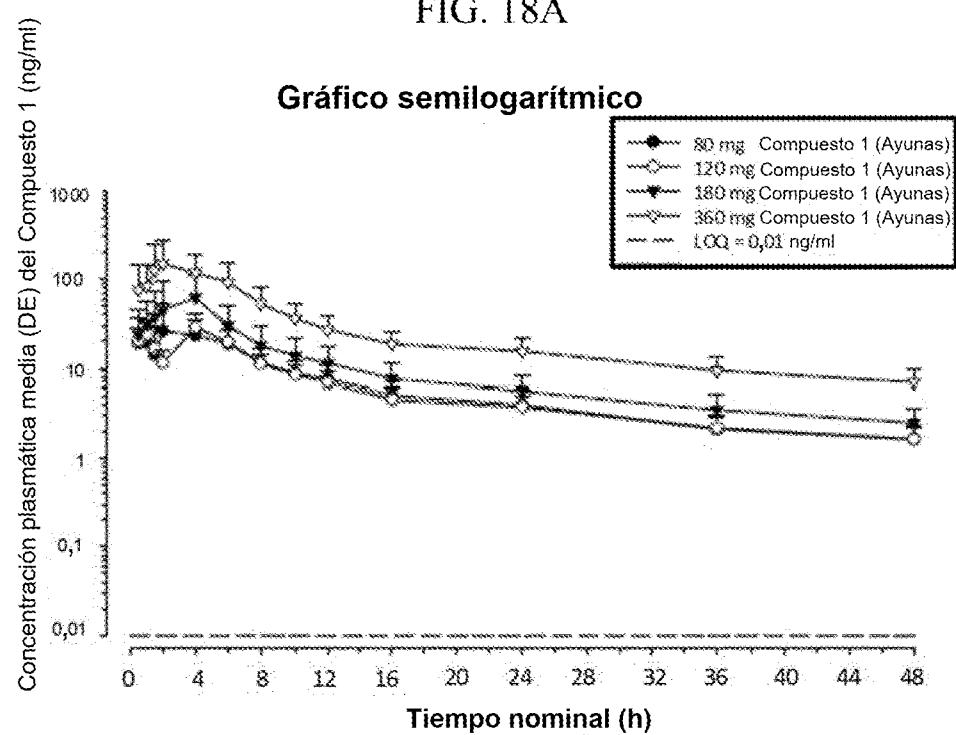


FIG. 18B

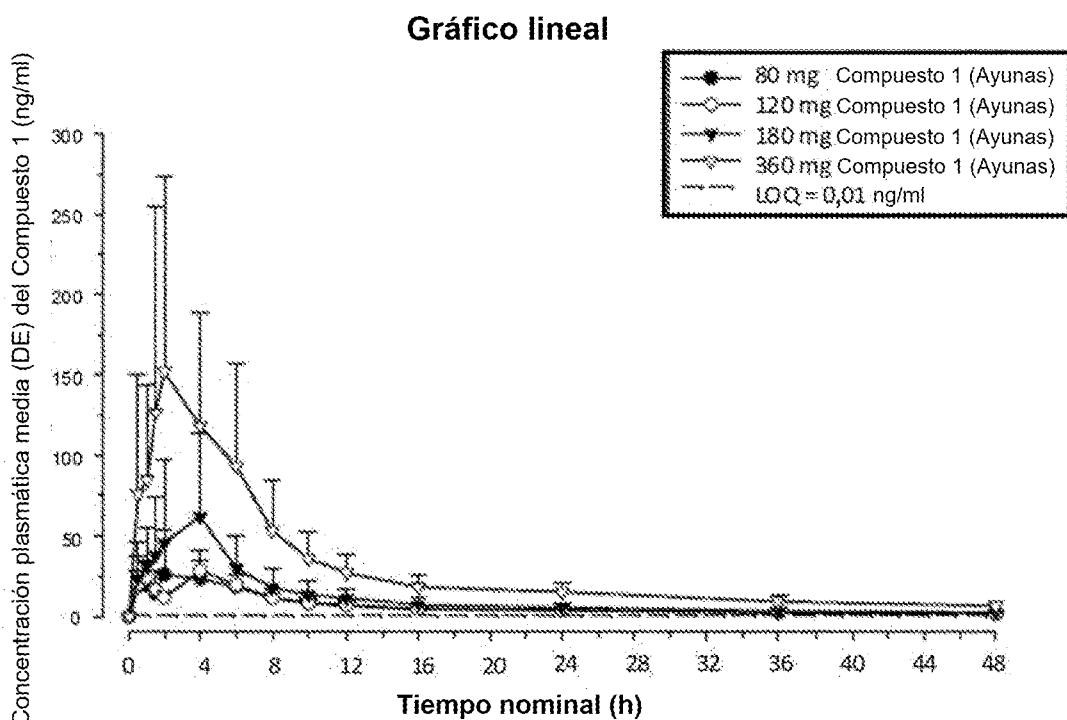


FIG. 19

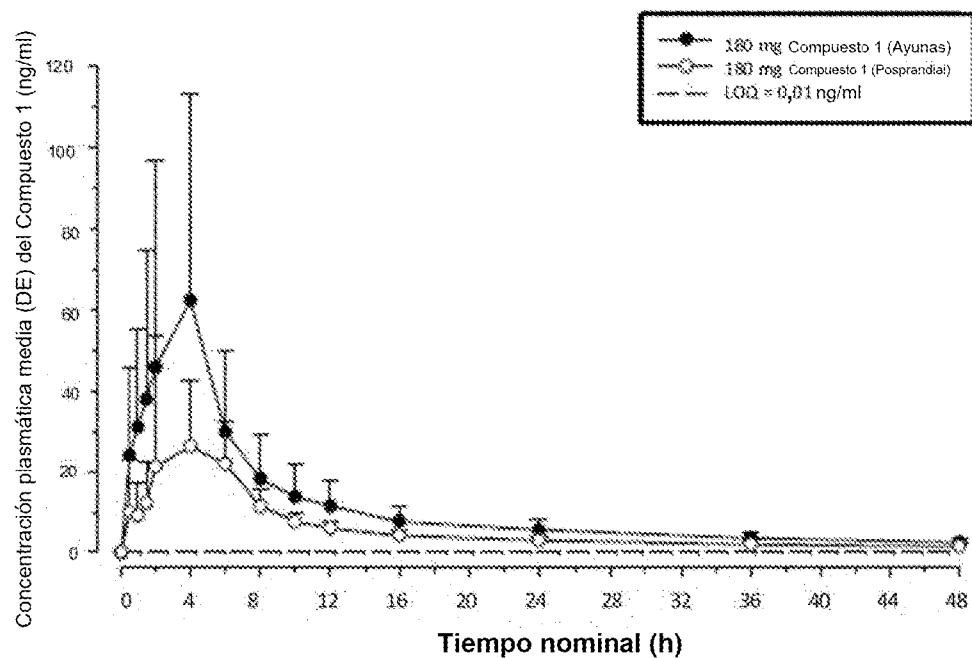


FIG. 20

Parámetros farmacocinéticos	Cohorte 1: 80 mg En ayunas N = 6	Cohorte 2: 120 mg En ayunas N = 6	Cohorte 3: 180 mg En ayunas N = 6	Cohorte 3: 180 mg Posprandial N = 6	Cohorte 4: 360 mg En ayunas N = 6
Plasma					
AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	357 (40,2)	349 (29,4)	617 (54,8)	313 (40,9)	1650 (43,3)
AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	312 (41,0)	300 (29,3)	545 (57,1)	284 (36,7)	1440 (43,4)
AUC _{0-12h} (ng•h/ml)	253 (41,1)	241 (28,6)	454 (59,3)	233 (39,8)	1190 (44,8)
C _{max} (ng/ml)	39,6 (50,0)	35,8 (8,9)	83,6 (59,3)	38,5 (64,9)	194 (60,3)
T _{max} ^a (h)	2,00 (0,50, 4,00)	4,00 (0,50, 4,00)	1,75 (0,50, 4,00)	5,00 (2,00, 6,03)	1,75 (0,50, 4,00)
t _{1/2} (h)	19,1 (13,9)	20,8 (5,2)	20,3 (11,1)	21,3 (39,0)	21,7 (8,9)
CL/F (l/h)	264 (46,2)	373 (33,1)	366 (47,4)	690 (56,1) ^b	257 (46,8)
V _r /F (L)	7224 (44,8)	11273 (35,8)	18964 (53,2)	18010 (44,1) ^b	8056 (49,8)
Orina					
Fe (%)	2,95 (41,5)	2,93 (33,4)	3,34 (69,5)	1,48 (38,7)	3,41 (43,5)
CL _r (l/h)	7,57 (13,4)	8,11 (12,7)	10,6 (27,3)	8,24 (10,0)	8,64 (10,8)

FIG. 21A

Día 1

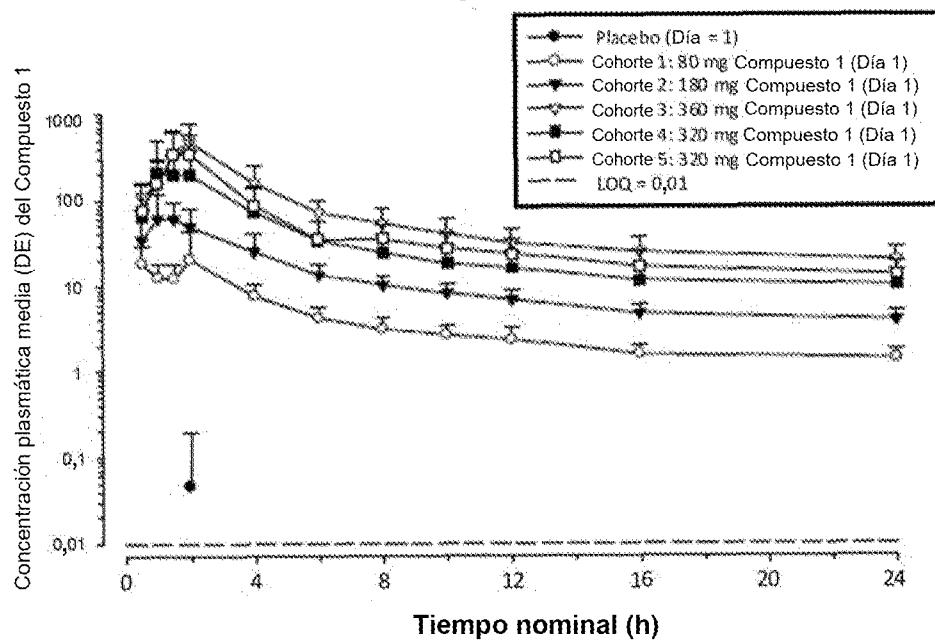


FIG. 21B

Día 14

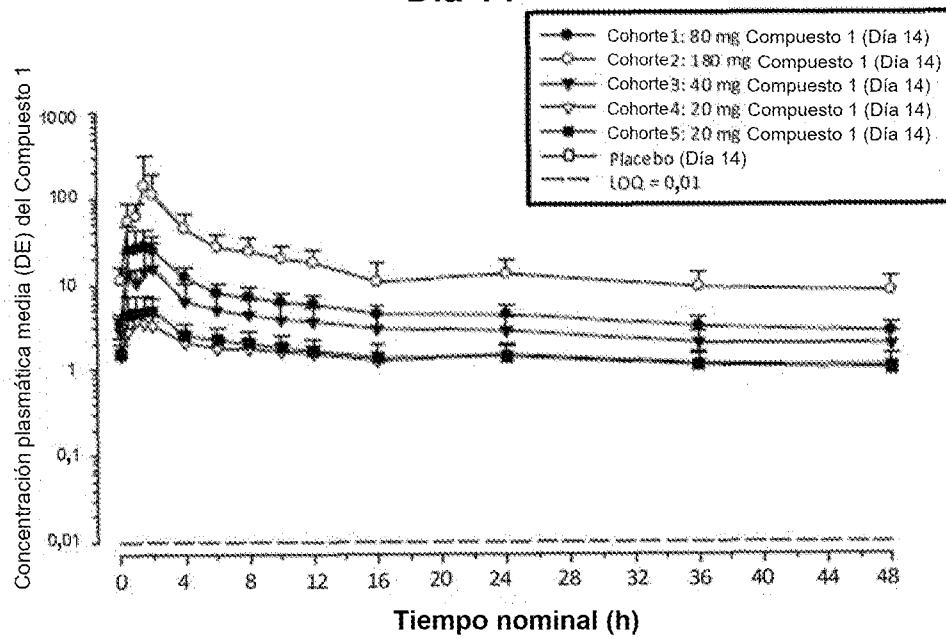


FIG. 22

Parámetros farmacocinéticos	Cohorte 1: 80 mg N = 6	Cohorte 2: 180 mg N = 6	Cohorte 4: 320 mg N = 6	Cohorte 5: 320 mg N = 6	Cohorte 3: 360 mg N = 6
Plasma					
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/ml)	112 (42,6) ^a	328 (42,9) ^a	874 (72,0) ^a	1358 (53,1)	1878 (51,9)
C _{max} (ng/ml)	29,9 (67,3)	84,1 (63,7)	357 (73,8)	400 (61,9)	489 (60,7)
T _{max} ^c (h)	1,00 (0,50, 2,00)	1,00 (0,50, 1,50)	1,50 (1,02, 12,0)	1,50 (1,00, 2,00)	2,00 (1,50, 2,00)
Orina					
Fe (%)	0,934 (39,4)	1,45 (35,6)	2,20 (74,7)	2,61 (62,3)	3,43 (29,4)
CL _r (l/h)	7,29 (13,2)	8,39 (18,5)	7,25 (36,2)	5,87 (30,6)	7,36 (25,9)

FIG. 23

Parámetros farmacocinéticos	Cohorte 4: 20 mg N = 6	Cohorte 5: 20 mg N = 6	Cohorte 3: 40 mg N = 6	Cohorte 1: 80 mg N = 6	Cohorte 2: 180 mg N = 6
Plasma					
AUC _{0-∞} (ng•h/ml)	42,3 (24,9)	49,6 (38,6)	121 (55,5)	203 (26,9)	704 (50,8)
C _{max} (ng/ml)	3,91 (35,8)	5,99 (43,8)	20,8 (64,0)	35,6 (54,0)	168 (97,4)
C _{min} (ng/ml)	1,27 (25,4)	1,35 (43,2)	2,74 (46,0)	3,48 (31,2)	11,4 (42,5)
T _{max} ^a (h)	1,01 (0,50, 1,50)	1,56 (0,50, 2,00)	3,59 (0,50, 2,80)	1,26 (0,50, 4,00)	1,50 (1,00, 4,00)
t _{1/2} (h)	64,5 (52,6) ^b	50,6 (20,2)	49,4 (30,6)	36,5 (17,4)	35,8 (23,0)
CL _{z/F} (l/h)	498 (25,0)	458 (41,1)	420 (47,9)	424 (32,1)	337 (62,5)
V _{z/F} (l)	43341 (34,4) ^b	32108 (31,4)	32753 (71,3)	23144 (46,5)	17344 (72,7)
R(AUC)	ND	ND	ND	1,92 (23,5)	2,16 (43,0)
R(C _{max})	ND	ND	ND	1,52 (67,2)	1,80 (37,0)
Orina					
Fe (%)	1,44 (31,8)	1,35 (40,9)	1,76 (38,6)	1,89 (20,2)	2,88 (45,6)
CL _r (l/h)	6,92 (29,5)	5,51 (26,7)	6,42 (25,0)	7,66 (17,4)	7,43 (16,2)

FIG. 24

	Compuesto 1				
	Placebo N = 8	80 mg N = 6	120 mg N = 6	180 mg N = 6	360 mg N = 6
Día 1, predosis	3,68 (0,930)	3,92 (1,162)	3,73 (0,958)	5,03 (1,875)	2,70 (0,583)
Día 1, 2 horas	2,99 (0,745)	2,32 (0,818)	2,23 (0,829)	2,80 (0,906)	1,83 (0,819)
Día 1, 4 horas	3,33 (1,234)	1,42 (0,496)	1,50 (0,583)	1,70 (0,506)	1,13 (0,372)
Día 1, 6 horas	2,98 (1,265)	0,92 (0,337)	1,18 (0,462)	1,32 (0,407)	0,82 (0,232)
Día 1, 8 horas	4,08 (2,017)	0,73 (0,250)	1,10 (0,562)	1,15 (0,418)	0,67 (0,234)
Día 1, 12 horas	2,94 (0,796)	0,63 (0,294)	1,08 (0,581)	1,07 (0,356)	0,45 (0,105)
Día 1, 16 horas	4,31 (1,840)	0,60 (0,283)	1,13 (0,547)	1,03 (0,728)	0,37 (0,151)
Día 1, 24 horas	3,60 (0,940)	0,42 (0,204)	0,95 (0,589)	0,87 (0,398)	0,35 (0,084)
Día 1, 36 horas	4,33 (2,561)	0,36 (0,089)	1,20 (1,156)	0,67 (0,225)	0,40 (0,141)
Día 1, 48 horas	3,48 (1,174)	0,56 (0,336)	1,43 (1,181)	0,90 (0,415)	0,35 (0,176)

FIG. 25

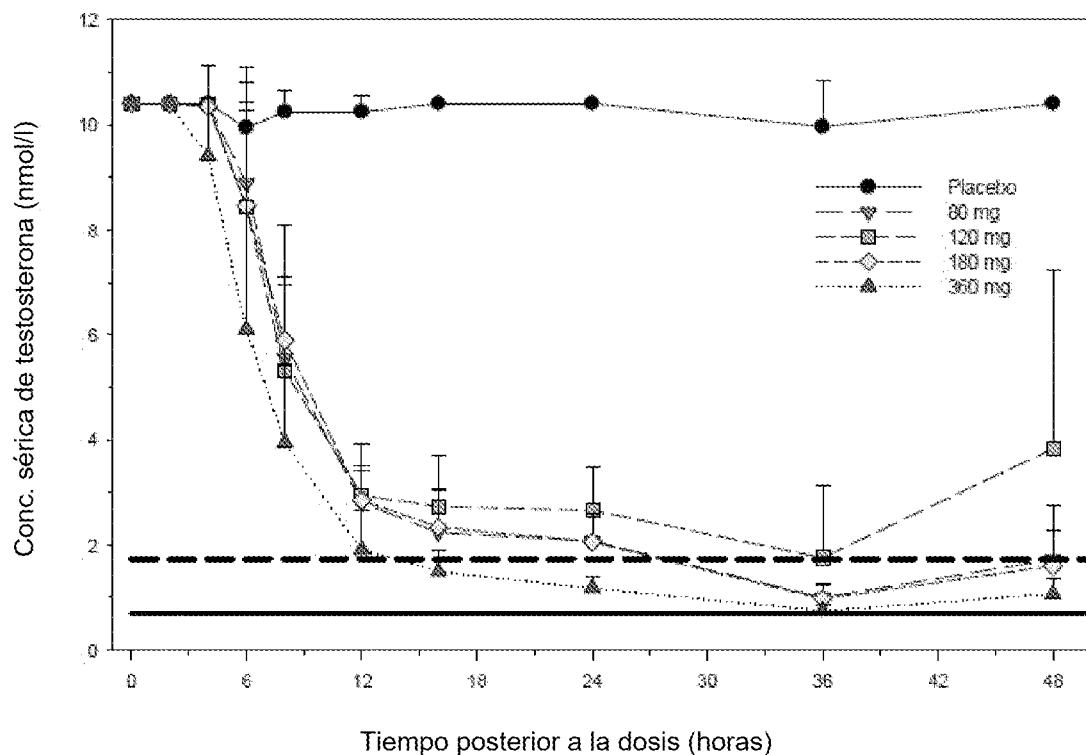


FIG. 26

	Compuesto 1				
	Placebo N = 8	80 mg N = 6	120 mg N = 6	180 mg N = 6	360 mg N = 6
Día 1, predosis	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)
Día 1, 2 horas	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)
Día 1, 4 horas	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,34 (0,161)	9,407 (1,7175)
Día 1, 6 horas	9,942 (1,1343)	8,893 (1,8972)	8,438 (1,8295)	8,455 (1,9686)	6,088 (2,4688)
Día 1, 8 horas	10,24 (0,412)	5,546 (1,5486)	5,308 (1,6415)	5,892 (2,1882)	3,942 (1,4508)
Día 1, 12 horas	10,24 (0,308)	2,794 (0,7218)	2,935 (0,9802)	2,839 (0,5809)	1,904 (0,7469)
Día 1, 16 horas	10,40 (0,000)	2,231 (0,8145)	2,727 (0,9797)	2,336 (0,7409)	1,494 (0,4078)
Día 1, 24 horas	10,40 (0,000)	2,971 (0,7208)	2,653 (0,8199)	2,053 (0,5270)	1,179 (0,2204)
Día 1, 36 horas	9,958 (0,8694)	8,9952 (0,25155)	1,753 (1,3677)	0,9730 (0,29733)	6,7462 (0,10129)
Día 1, 48 horas	10,40 (0,000)	1,727 (1,0094)	3,829 (3,3913)	1,602 (0,6683)	1,069 (0,2861)

FIG. 27

	Compuesto 1				
	Placebo N = 8	80 mg N = 6	120 mg N = 6	180 mg N = 6	360 mg N = 6
Día 1, predosis	4,40 (2,104)	2,90 (0,986)	2,38 (1,284)	4,60 (2,102)	3,73 (1,155)
Día 1, 2 horas	4,21 (1,746)	2,72 (1,038)	2,13 (1,174)	4,12 (1,923)	3,50 (1,064)
Día 1, 4 horas	4,40 (2,055)	2,55 (0,989)	2,00 (0,867)	3,95 (1,802)	3,08 (0,968)
Día 1, 12 horas	4,19 (1,938)	2,02 (0,744)	1,57 (0,650)	3,07 (1,583)	2,43 (0,692)
Día 1, 24 horas	4,25 (1,858)	1,60 (0,654)	1,77 (0,981)	2,63 (1,400)	2,07 (0,731)
Día 1, 48 horas	4,26 (2,049)	1,13 (0,476)	1,32 (0,598)	1,93 (0,979)	1,48 (0,531)

FIG. 28

	Compuesto 1				
	Placebo N = 8	80 mg N = 6	120 mg N = 6	180 mg N = 6	360 mg N = 6
Día 1, predosis	2,726 (1,1555)	3,245 (0,6473)	2,615 (0,2837)	3,383 (1,4974)	1,708 (0,2099)
Día 1, 2 horas	2,589 (1,1444)	3,158 (0,6161)	2,352 (0,2363)	2,714 (0,9308)	1,748 (0,5755)
Día 1, 4 horas	2,531 (1,0216)	2,728 (0,5287)	2,153 (0,2251)	2,454 (0,8176)	1,475 (0,4613)
Día 1, 12 horas	1,811 (1,2582)	1,552 (0,4034)	1,250 (0,1964)	1,183 (1,4652)	0,827 (0,1880)
Día 1, 24 horas	2,283 (1,3795)	1,502 (0,4528)	1,445 (0,2025)	0,715 (0,4461)	0,898 (0,1254)
Día 1, 48 horas	2,146 (1,4958)	1,415 (0,4148)	1,558 (0,2014)	0,768 (0,3568)	0,853 (0,0944)

FIG. 29

	Compuesto 1					
	Placebo N = 10	80 mg N = 6	180 mg N = 6	360/40 mg ^a N = 6	320/240/160/ 20 mg ^a N = 6	320/160/ 20 mg ^a N = 6
Día 1, predosis	3,70 (1,130)	4,57 (1,694)	3,90 (2,708)	4,77 (1,576)	5,53 (2,410)	3,40 (1,722)
Día 1, 2 horas	3,56 (1,622)	2,58 (0,674)	2,40 (1,444)	2,37 (0,662)	3,88 (1,609)	1,57 (0,636)
Día 1, 4 horas	3,63 (2,384)	1,70 (0,469)	1,55 (0,952)	1,55 (0,501)	2,40 (0,990)	1,00 (0,820)
Día 1, 6 horas	3,26 (1,161)	1,47 (0,969)	1,13 (0,635)	1,18 (0,354)	2,30 (1,438)	0,72 (0,417)
Día 1, 8 horas	2,85 (1,088)	1,47 (1,498)	1,00 (0,718)	1,00 (0,276)	1,60 (0,669)	0,60 (0,335)
Día 1, 12 horas	3,17 (1,546)	1,10 (0,815)	0,73 (0,367)	0,72 (0,232)	1,33 (0,568)	0,58 (0,319)
Día 1, 16 horas	3,62 (1,357)	1,65 (1,019)	0,87 (0,372)	0,58 (0,214)	1,63 (1,093)	0,40 (0,228)
Día 2, 24 horas	3,31 (1,438)	1,38 (0,920)	0,62 (0,232)	0,52 (0,248)	1,18 (0,672)	0,45 (0,251)
Día 3, predosis	3,29 (1,588)	1,18 (1,192)	0,35 (0,138)	0,47 (0,258)	0,55 (0,327)	0,33 (0,982)
Día 7, predosis	3,89 (1,873)	1,13 (0,983)	0,32 (0,147)	0,73 (0,455)	1,83 (1,229)	1,23 (1,211)
Día 8, predosis	2,58 (0,250)	ND	ND	ND	1,67 (1,510)	1,07 (0,816)
Día 11, predosis	2,33 (0,680)	ND	ND	ND	2,00 (2,697)	1,32 (1,107)
Día 12, predosis	3,64 (1,300)	0,43 (0,524)	0,27 (0,082)	0,40 (0,190)	1,95 (2,183)	1,43 (1,597)
Día 13, predosis	3,47 (1,619)	0,38 (0,402)	0,22 (0,041)	0,42 (0,204)	1,67 (1,659)	1,42 (1,468)
Día 14, predosis	3,15 (0,711)	0,35 (0,321)	0,22 (0,041)	0,43 (0,207)	2,03 (2,199)	1,17 (1,169)
Día 14, 2 horas	3,63 (1,306)	0,30 (0,245)	0,22 (0,041)	0,30 (0,126)	1,55 (1,571)	1,13 (1,371)
Día 14, 4 horas	3,26 (1,059)	0,25 (0,122)	0,22 (0,041)	0,30 (0,167)	1,68 (1,826)	1,07 (1,255)
Día 14, 8 horas	4,04 (1,973)	0,28 (0,160)	0,22 (0,041)	0,32 (0,183)	1,80 (2,105)	0,98 (0,991)
Día 14, 12 horas	2,97 (1,370)	0,28 (0,204)	0,22 (0,041)	0,30 (0,126)	2,07 (1,908)	1,08 (1,361)
Día 15, 24 horas	3,51 (1,065)	0,33 (0,280)	0,23 (0,082)	0,40 (0,190)	2,03 (2,129)	1,48 (1,592)
Día 15, 36 horas	3,51 (1,653)	0,27 (0,163)	0,20 (0,000)	0,33 (0,197)	2,23 (2,673)	2,08 (1,517)
Día 16, 48 horas	3,72 (1,451)	0,33 (0,280)	0,23 (0,052)	0,43 (0,266)	2,10 (1,899)	1,50 (1,481)

FIG. 30

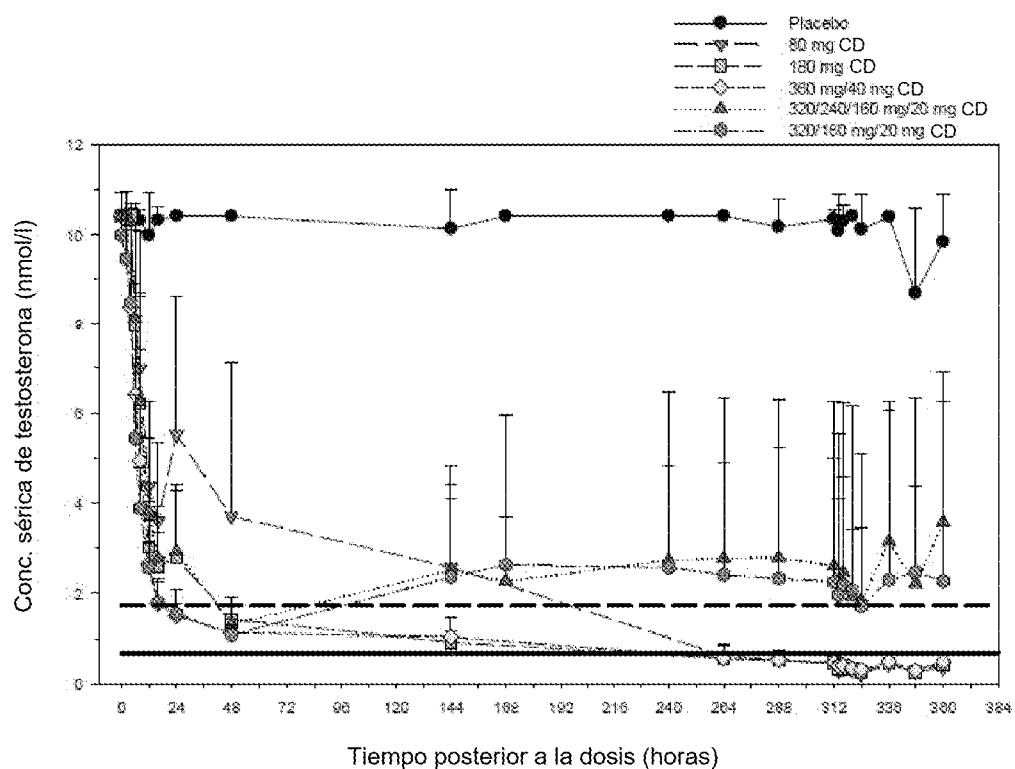


FIG. 31A

	Placebo N = 10	80 mg N = 6	180 mg N = 6	360/40 mg ^a N = 6	20 mg ^a N = 6	320/240/160/ 20 mg ^a N = 6
Día 1, predosis	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	9,981 (0,9249)
Día 1, 2 horas	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,31 (0,233)	10,40 (0,000)	9,452 (1,4857)
Día 1, 4 horas	10,28 (0,385)	10,40 (0,014)	10,40 (0,000)	8,368 (2,1854)	10,28 (0,303)	8,473 (1,6294)
Día 1, 6 horas	10,40 (0,000)	8,104 (2,5795)	7,937 (2,1683)	6,396 (2,5160)	8,113 (2,1650)	5,439 (0,9648)
Día 1, 8 horas	10,30 (0,227)	6,978 (3,0752)	6,204 (2,4295)	4,932 (2,4668)	6,245 (2,4316)	3,887 (0,9098)
Día 1, 12 horas	9,963 (0,9452)	4,376 (1,8784)	3,019 (1,0295)	2,651 (0,9647)	3,801 (1,6254)	2,555 (0,5386)
Día 1, 16 horas	10,31 (0,297)	3,604 (1,7200)	2,602 (0,7410)	1,770 (0,4960)	2,761 (1,1640)	1,791 (0,5205)
Día 2, 24 horas	10,40 (0,012)	5,510 (3,1307)	2,779 (1,4823)	1,495 (0,2748)	2,914 (1,5102)	1,552 (0,5156)
Día 3, predosis	10,40 (0,000)	3,705 (3,4236)	1,421 (0,5044)	1,126 (0,3027)	1,312 (0,4639)	1,082 (0,2278)
Día 7, predosis	10,12 (0,875)	2,573 (1,8408)	0,9224 (0,23054)	1,040 (0,4348)	2,517 (1,5968)	2,354 (2,4590)
Día 8, predosis	10,40 (0,000)	ND	ND	ND	2,266 (1,4202)	2,628 (3,3226)
Día 11, predosis	10,40 (0,000)	ND	ND	ND	2,732 (2,0999)	2,572 (3,8940)
Día 12, predosis	10,40 (0,000)	0,6281 (0,25253)	0,5647 (0,26864)	0,5692 (0,26992)	2,770 (2,1199)	2,405 (3,9437)
Día 13, predosis	10,16 (0,635)	0,5444 (0,20422)	0,5164 (0,17481)	0,5209 (0,15462)	2,791 (2,4287)	2,326 (3,9742)
Día 14, predosis	10,33 (0,223)	0,4367 (0,18193)	0,4722 (0,23309)	0,4736 (0,12379)	2,608 (2,3716)	2,249 (4,0088)
Día 14, 2 horas	10,08 (0,809)	0,2974 (0,07455)	0,3284 (0,11020)	0,4008 (0,11507)	2,251 (1,8394)	1,951 (3,5877)
Día 14, 4 horas	10,28 (0,373)	0,3299 (0,10565)	0,3402 (0,11174)	0,4166 (0,14217)	2,458 (2,1101)	2,177 (4,0429)
Día 14, 8 horas	10,40 (0,000)	0,3252 (0,13748)	0,3136 (0,09694)	0,3424 (0,11791)	1,924 (1,4998)	2,069 (4,0884)
Día 14, 12 horas	10,10 (0,797)	0,2198 (0,05308)	0,2536 (0,05322)	0,3047 (0,09957)	1,819 (1,6483)	1,713 (3,3795)
Día 15, 24 horas	10,38 (0,067)	0,4331 (0,15422)	0,4612 (0,24051)	0,4897 (0,18025)	3,143 (2,8942)	2,289 (3,9852)

FIG. 31B

	Placebo N = 10	80 mg N = 6	180 mg N = 6	360/480 mg ² N = 6	20 mg ³ N = 6	320/140/160/ 20 mg ⁴ N = 6
Dia 15, 36 horas	8,694 (1,8874)	0,2749 (0,08998)	0,1325 (0,06407)	0,2961 (0,10424)	2,210 (2,1701)	2,472 (3,8509)
Dia 16, 48 horas	9,829 (1,0749)	0,3565 (0,13337)	0,4320 (0,20198)	0,4963 (0,18653)	3,568 (3,3580)	2,271 (4,0048)

FIG. 32

	Placebo N = 10	80 mg N = 6	180 mg N = 6	360/40 mg ^a N = 6	320/240/160/ 20 mg ^a N = 6	320/160/ 20 mg ^a N = 6
Día 1, predosis	5,64 (2,449)	6,07 (2,716)	3,88 (1,378)	8,37 (1,973)	9,65 (6,706)	4,95 (1,067)
Día 2, 24 horas	5,32 (2,335)	3,95 (2,048)	2,17 (0,686)	4,33 (1,019)	5,67 (4,093)	2,93 (0,907)
Día 7, predosis	5,15 (2,720)	2,23 (1,484)	6,90 (0,261)	2,18 (0,902)	2,37 (1,166)	1,52 (0,685)
Día 14, predosis	4,83 (2,324)	6,75 (0,679)	0,45 (0,187)	1,97 (0,918)	1,88 (1,321)	1,13 (0,779)
Día 14, 2 horas	4,88 (2,420)	8,80 (0,767)	0,45 (0,176)	3,00 (0,897)	1,89 (1,226)	3,67 (0,712)
Día 14, 4 horas	4,87 (2,429)	6,73 (0,689)	0,43 (0,169)	1,81 (0,993)	1,70 (1,030)	1,05 (0,774)
Día 15, 24 horas	5,36 (2,718)	6,67 (0,561)	0,40 (0,110)	0,98 (0,945)	1,63 (1,184)	1,27 (0,929)
Día 16, 48 horas	5,13 (2,185)	6,67 (0,609)	0,33 (0,103)	0,98 (1,052)	1,97 (1,286)	1,22 (0,842)

FIG. 33

	Placebo N = 10	80 mg N = 8	160 mg N = 8	320/40 mg ^a N = 8	20 mg ^a N = 6	320/240/160/ 20 mg ^a N = 6
Día 1, predosis	3,294 (0,9619)	1,883 (0,6065)	1,881 (0,6004)	3,157 (2,5696)	2,578 (1,3090)	2,578 (1,1200)
Día 2, 24 horas	2,176 (1,8653)	1,198 (0,5137)	1,177 (0,4642)	1,757 (1,6373)	1,237 (0,3702)	1,582 (0,5285)
Día 7, predosis	2,113 (0,7658)	0,983 (0,4872)	1,023 (0,4549)	1,632 (1,4214)	1,072 (0,4234)	1,682 (0,8359)
Día 14, predosis	2,008 (0,4845)	0,883 (0,4489)	0,893 (0,3828)	1,378 (1,8921)	1,248 (0,6852)	1,820 (1,1129)
Día 14, 2 horas	1,869 (0,4629)	0,780 (0,3935)	0,680 (0,3664)	1,248 (1,1975)	1,133 (0,5807)	1,525 (0,9163)
Día 14, 4 horas	1,869 (0,5316)	0,840 (0,4128)	0,887 (0,3778)	1,277 (1,1130)	1,098 (0,5098)	1,640 (0,9314)
Día 15, 24 horas	2,158 (0,9912)	1,118 (0,7726)	0,988 (0,3788)	1,380 (1,4071)	1,205 (0,7234)	1,660 (0,9627)
Día 16, 48 horas	2,137 (0,5961)	1,095 (0,7712)	0,855 (0,3086)	1,348 (1,2425)	1,365 (0,9330)	1,748 (1,0694)

FIG. 34

	Placebo N = 22	Compuesto 1	
		310/160/40 mg ^a N = 22	160 mg N = 20
Día 1, predosis	4,41 (2,869)	3,89 (1,789)	3,63 (2,211)
Día 1, 1 horas	4,05 (2,694)	3,38 (1,483)	2,63 (1,305)
Día 1, 2 horas	5,45 (2,875)	2,26 (0,960)	2,01 (0,941)
Día 1, 4 horas	4,95 (2,776)	1,47 (0,620)	1,37 (0,726)
Día 1, 8 horas	5,03 (3,158)	0,91 (0,450)	1,18 (0,919)
Día 2, 24 horas	4,64 (2,779)	0,54 (0,246)	0,69 (0,385)
Día 7, predosis	4,82 (3,385)	1,18 (0,807)	0,40 (0,304)
Día 14, predosis	4,25 (3,287)	1,13 (1,031)	0,26 (0,188)
Día 21, predosis	4,43 (2,447)	1,09 (1,068)	0,23 (0,091)
Día 28, predosis	4,54 (2,280)	1,30 (1,386)	0,23 (0,112)
Día 28, 1 hora	5,04 (2,865)	1,27 (1,108)	0,23 (0,091)
Día 28, 2 hora	5,38 (3,415)	1,06 (0,997)	0,44 (0,982)
Día 28, 4 hora	4,81 (2,369)	0,94 (0,855)	0,23 (0,091)
Día 28, 8 hora	5,20 (2,474)	1,04 (1,378)	0,27 (0,187)
Día 29 24 hora	4,69 (2,711)	1,18 (1,058)	0,23 (0,113)

FIG. 35

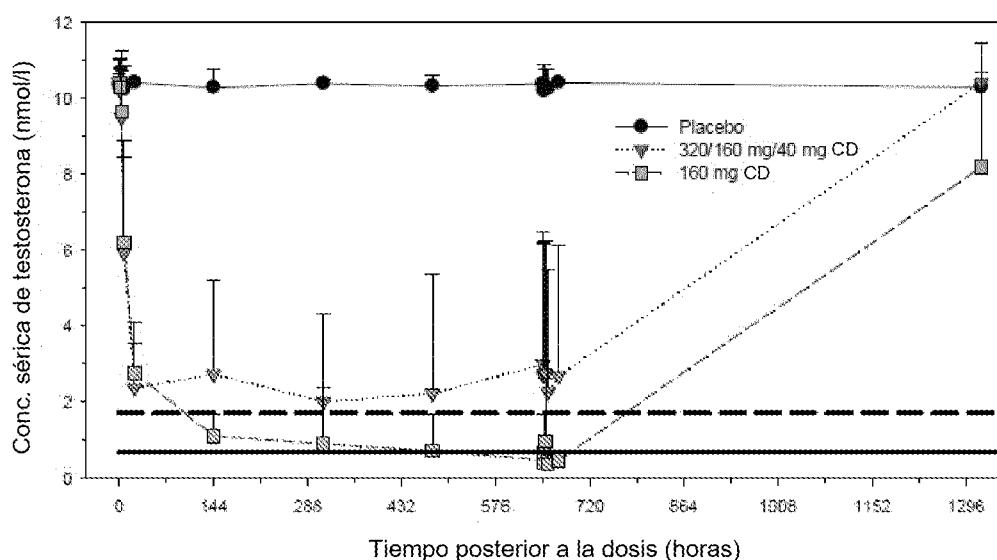


FIG. 36

	Placebo N = 22	Compuesto 1	
		320/160/40 mg ^a N = 22	160 mg N = 20
Día 1, predosis	10,33 (0,306)	10,40 (0,029)	10,40 (0,000)
Día 1, 1 horas	10,38 (0,090)	10,23 (0,813)	10,39 (0,072)
Día 1, 2 horas	10,28 (0,465)	10,20 (0,779)	10,28 (0,503)
Día 1, 4 horas	10,31 (0,419)	9,483 (1,7577)	9,649 (1,1905)
Día 1, 8 horas	10,22 (0,607)	5,934 (2,5164)	6,196 (2,6666)
Día 2, 24 horas	10,40 (0,000)	2,365 (1,1612)	2,759 (1,3242)
Día 7, predosis	10,27 (0,491)	2,720 (2,4823)	1,111 (0,5742)
Día 14, predosis	10,38 (0,112)	2,008 (2,2999)	0,9140 (1,43914)
Día 21, predosis	10,31 (0,299)	2,217 (3,1365)	0,7229 (0,97368)
Día 28, predosis	10,37 (0,135)	2,993 (3,4746)	0,4949 (0,22777)
Día 28, 1 hora	10,20 (0,681)	2,687 (3,5239)	0,4291 (0,22357)
Día 28, 2 hora	10,18 (0,706)	2,742 (3,4347)	0,6790 (1,03855)
Día 28, 4 hora	10,26 (0,472)	2,719 (3,5361)	0,9861 (1,60951)
Día 28, 8 hora	10,24 (0,524)	2,254 (3,2330)	0,3870 (0,24450)
Día 28,29 hora	10,40 (0,000)	2,675 (3,4580)	0,4781 (0,22188)
Final del estudio (Día 56)	10,28 (0,394)	10,40 (0,000)	8,180 (3,2445)

FIG. 37

	Placebo N = 22	320/160/40 mg ³ N = 22	160 mg N = 20
Día 1, predosis	9,30 (8,677)	5,88 (2,717)	6,65 (4,412)
Día 14, predosis	8,42 (8,862)	1,67 (1,322)	0,72 (0,517)
Día 28, predosis	9,14 (8,378)	1,42 (1,142)	0,40 (0,295)

FIG. 38

	Placebo N = 22	320/160/40 mg ^a N = 22	160 mg N = 20
Día 1, predosis	2,510 (0,7979)	3,182 (2,0511)	3,396 (3,1681)
Día 14, predosis	2,262 (0,6936)	1,538 (0,8288)	1,604 (1,5718)
Día 28, predosis	2,650 (0,8370)	1,505 (0,9282)	1,445 (1,6542)

FIG. 39

	Placebo N = 8	60 mg N = 13	80 mg N = 14
Día 1, predosis	3,04 (1,536)	3,91 (1,582)	3,29 (2,282)
Día 1, 1 horas	4,13 (1,990)	3,68 (1,696)	3,15 (1,436)
Día 1, 2 horas	3,71 (0,866)	2,78 (1,407)	2,26 (1,115)
Día 1, 4 horas	3,06 (1,585)	1,96 (0,973)	1,35 (0,612)
Día 1, 8 horas	3,39 (1,835)	1,65 (0,722)	1,30 (0,732)
Día 2, 24 horas	2,99 (1,237)	1,32 (0,653)	0,65 (0,433)
Día 7, predosis	3,50 (1,587)	2,03 (1,691)	0,72 (0,560)
Día 14, predosis	3,06 (1,683)	0,78 (0,943)	0,44 (0,386)
Día 21, predosis	3,05 (1,683)	0,66 (0,701)	0,27 (0,168)
Día 28, predosis	3,48 (1,543)	0,29 (0,180)	0,24 (0,109)
Día 28, 1 hora	3,66 (1,549)	0,30 (0,204)	0,24 (0,109)
Día 28, 2 hora	3,38 (0,835)	0,26 (0,145)	0,26 (0,116)
Día 28, 4 hora	3,31 (0,946)	0,36 (0,439)	0,23 (0,107)
Día 28, 8 hora	3,36 (1,336)	0,23 (0,085)	0,24 (0,134)

FIG. 40

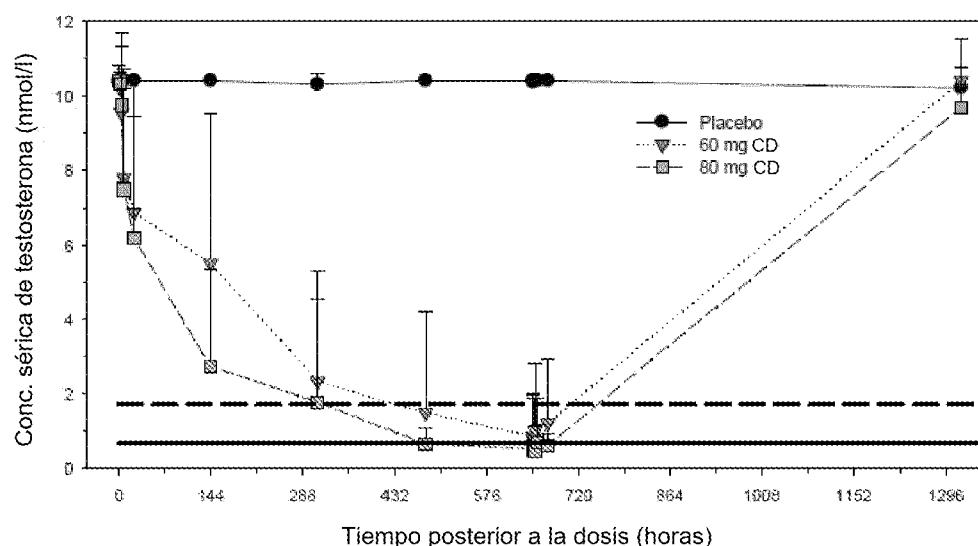


FIG. 41

	Placebo N = 8	60 mg N = 13	80 mg N = 14
Día 1, predosis	10,40 (0,000)	10,25 (0,559)	10,40 (0,000)
Día 1, 1 horas	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)
Día 1, 2 horas	10,40 (0,000)	10,40 (0,000)	10,33 (0,285)
Día 1, 4 horas	10,40 (0,000)	9,539 (2,1512)	9,735 (1,5661)
Día 1, 8 horas	10,40 (0,000)	7,786 (2,9281)	7,504 (2,7045)
Día 2, 24 horas	10,40 (0,000)	6,893 (3,5707)	6,216 (3,2193)
Día 7, predosis	10,40 (0,000)	5,523 (3,9871)	2,725 (2,6230)
Día 14, predosis	10,30 (0,282)	2,335 (2,9752)	1,786 (2,7769)
Día 21, predosis	10,40 (0,000)	1,503 (2,7069)	0,6715 (0,40817)
Día 28, predosis	10,40 (0,000)	0,8702 (1,15500)	0,5327 (0,22539)
Día 28, 1 hora	10,36 (0,117)	0,8069 (1,15824)	0,4877 (0,16698)
Día 28, 2 hora	10,40 (0,000)	0,7607 (1,12303)	0,4902 (0,17901)
Día 28, 4 hora	10,40 (0,000)	1,025 (1,8005)	0,4462 (0,13827)
Día 28, 8 hora	10,40 (0,000)	0,5276 (0,62607)	0,7041 (1,19608)
Día 29, 24 hora	10,40 (0,000)	1,227 (1,6861)	0,6297 (0,29079)
Fin del estudio (Día 56)	10,21 (0,532)	10,40 (0,000)	9,682 (1,8278)

FIG. 42

	Piacebo N = 8	60 mg N = 13	80 mg N = 14
Día 1, predosis	5,99 (3,154)	6,32 (3,762)	4,74 (1,644)
Día 14, predosis	6,14 (3,873)	1,53 (1,243)	0,69 (0,363)
Día 28, predosis	6,64 (4,759)	0,32 (0,359)	0,39 (0,103)

FIG. 43

	Placebo N = 8	60 mg N = 13	80 mg N = 14
Día 1, predosis	2,028 (0,7343)	2,518 (1,1714)	1,896 (0,4186)
Día 14, predosis	2,145 (0,7945)	1,232 (0,5434)	0,830 (0,3134)
Día 28, predosis	2,083 (0,6336)	1,105 (0,4462)	0,801 (0,2782)

FIG. 44A

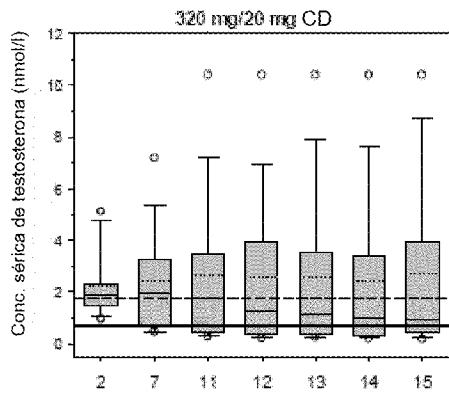


FIG. 44B

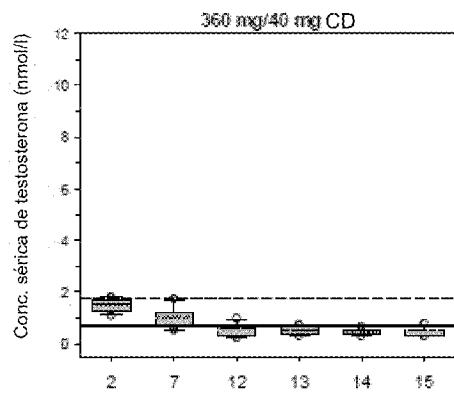


FIG. 44C

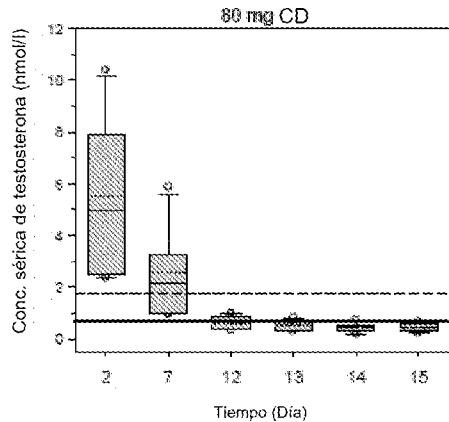


FIG. 44D

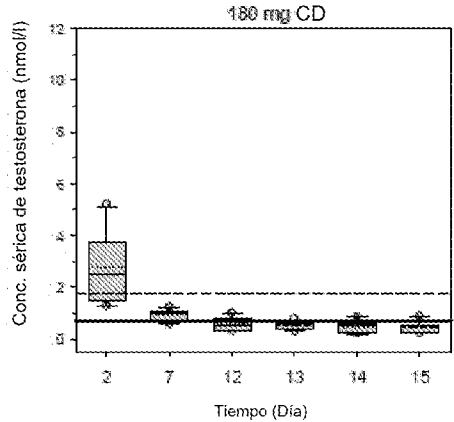


FIG. 45

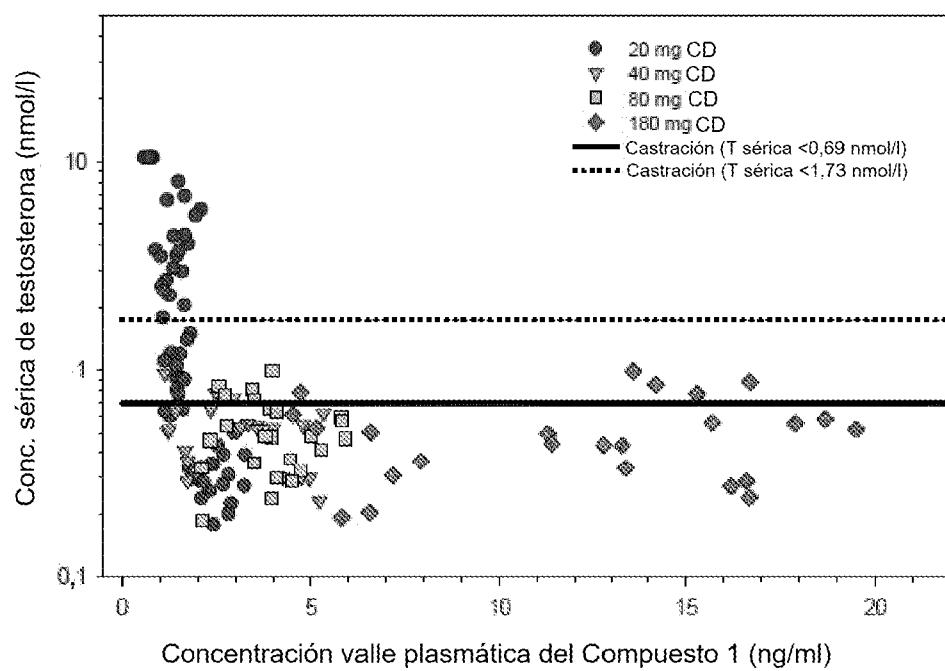


FIG. 46A

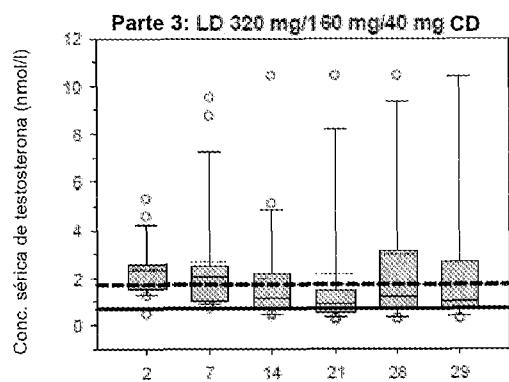


FIG. 46B

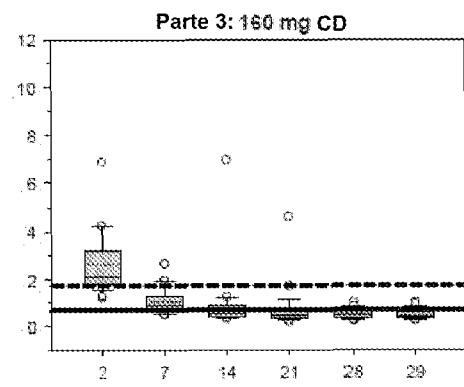


FIG. 46C

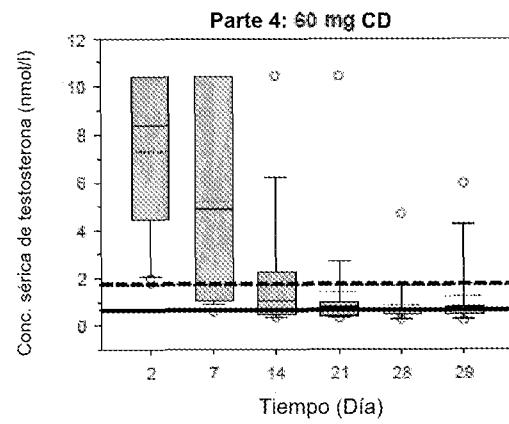


FIG. 46D

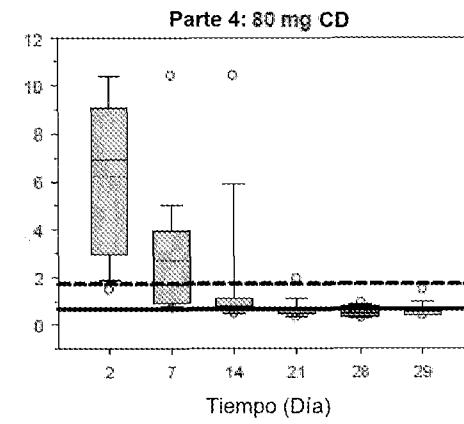


FIG. 47A

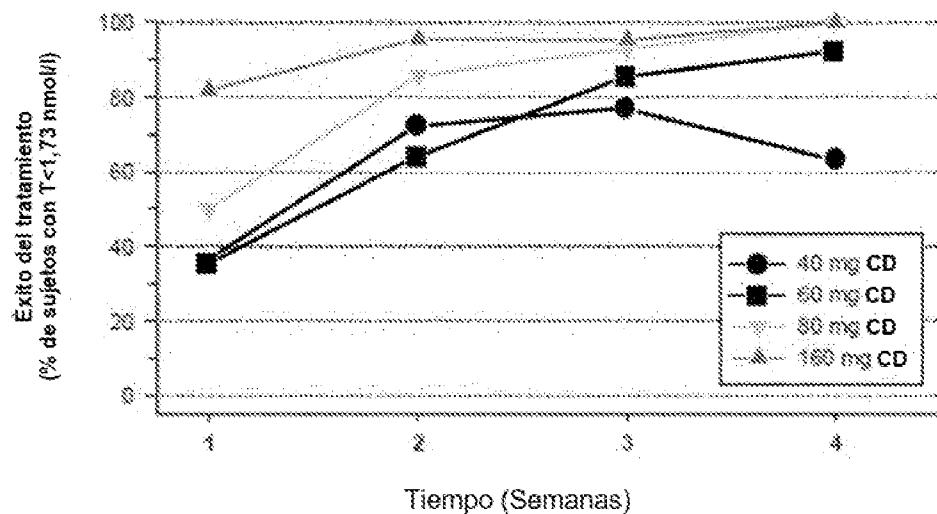


FIG. 47B

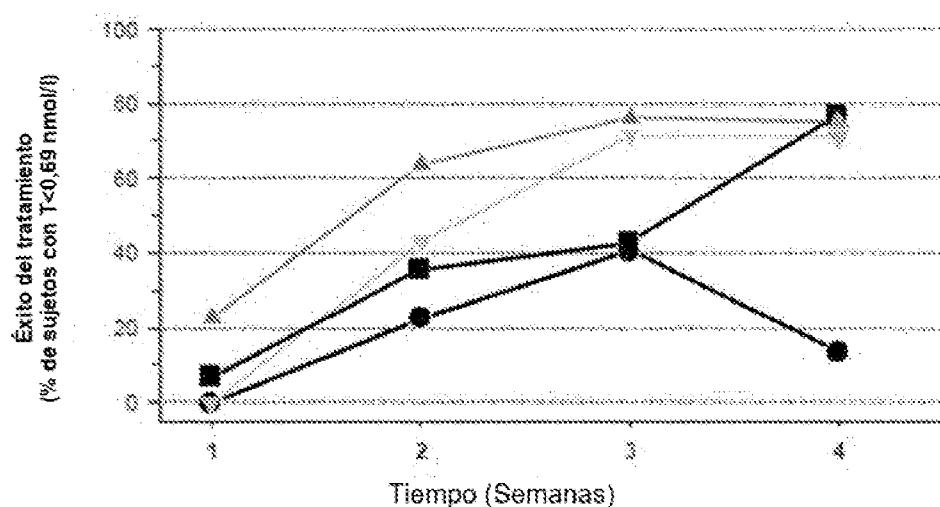


FIG. 48

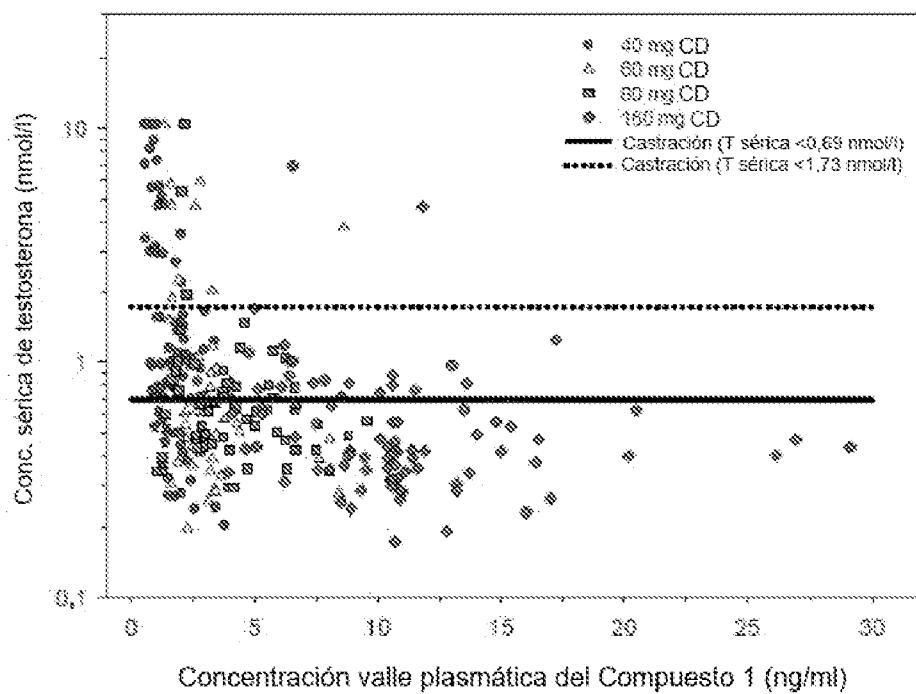


FIG. 49

	Compuesto 1 ^a 120 mg CD ^a (N=65) ^a	Degarelix ^a 80 mg C4S ^a (N=38) ^a
Pacientes con al menos una dosis de tratamiento	0	0
No	650	380
Tasa de castración ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	62 (93)%	34 (89)%
95% CI ^b	57,1-69,0%	75,2-97,1%
Tasa de castración profunda ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	53 (82)%	26 (68)%
IC del 95 % ^b	39,0-90,1%	51,3-82,3%
%	0	0
Pacientes que recibieron al menos 12 semanas de tratamiento	0	0
No	640	380
Tasa de castración ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	61 (91)%	34 (89)%
IC del 95 % ^b	56,9-69,0%	75,2-97,1%
Tasa de castración profunda ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	52 (81)%	26 (68)%
IC del 95 % ^b	49,5-89,9%	51,3-82,3%
%	0	0
Pacientes que recibieron al menos 24 semanas de tratamiento	0	0
No	580	380
Tasa de castración ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	49 (86)%	24 (63)%
IC del 95 % ^b	39,4-69,9%	67,3-98,0%
Tasa de castración profunda ^a a lo largo de 24 semanas	0	0
n%	42 (74)%	20 (51)%
IC del 95 % ^b	36,9-61,6%	51,3-86,3%

FIG. 50

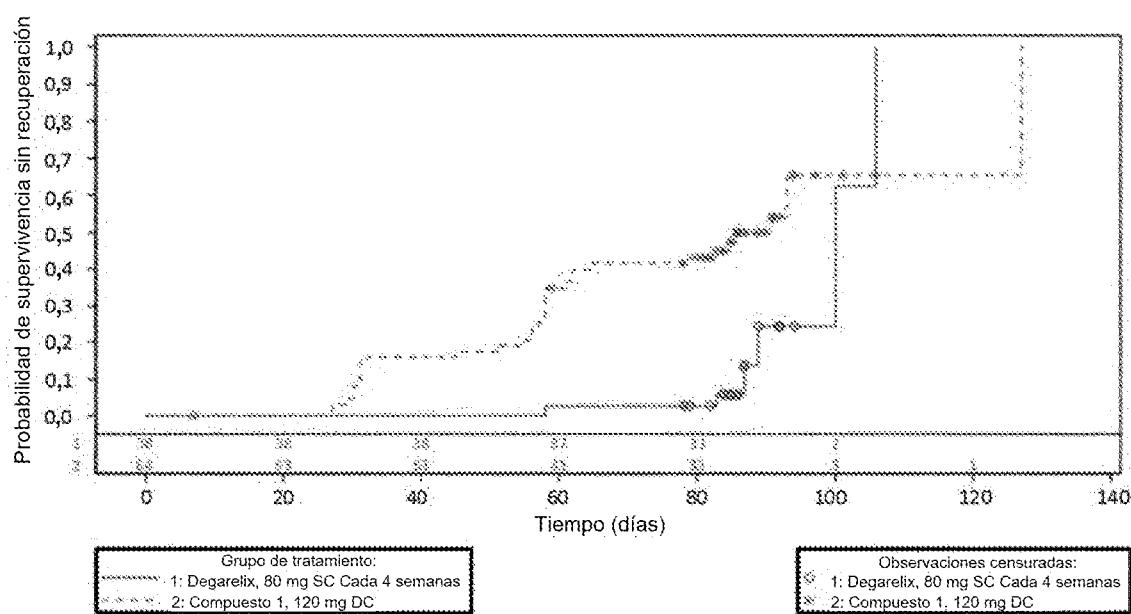


FIG. 51

	Compuesto 1 ^a 120 mg CD ^a (N=65) ^a	Degarelix ^a 80 mg C4S ^a (N=38) ^a
Tiempo hasta la recuperación de testosterona (días)		
Número con acontecimientos, n (%)	34 (52) ^a	6 (16) ^a
Número censurado, n (%)	30 (46) ^a	32 (84) ^a
Percentil 25 (IC del 95 %)	57 (45,62) ^a	100 (87,106) ^a
Mediana (IC del 95 %)	91 (62,127) ^a	100 (100,106) ^a
Percentil 75 (IC del 95 %)	127 (93,127) ^a	106 (100,106) ^a
Mín, Máx	7*,127 ^a	58,106 ^a
Estimaciones de Kaplan-Meier ^b (IC del 95 %)		
4 semanas desde la última dosis ^c	0,03 (0,00,0,08) ^a	0,00 (0,00,0,00) ^a
8 semanas desde la última dosis ^c	0,24 (0,13,0,34) ^a	0,00 (0,00,0,00) ^a
12 semanas desde la última dosis ^c	0,45 (0,33,0,58) ^a	0,06 (0,00,0,13) ^a
Porcentaje de recuperación (IC del 95 %) ^d		
4 semanas desde la última dosis ^c	3,1 (0,4,10,7) ^a	NE ^a
8 semanas desde la última dosis ^c	23,1 (13,5,35,2) ^a	NE ^a
12 semanas desde la última dosis ^c	49,1 (30,8,56,0) ^a	5,3 (0,6,17,7) ^a

FIG. 52

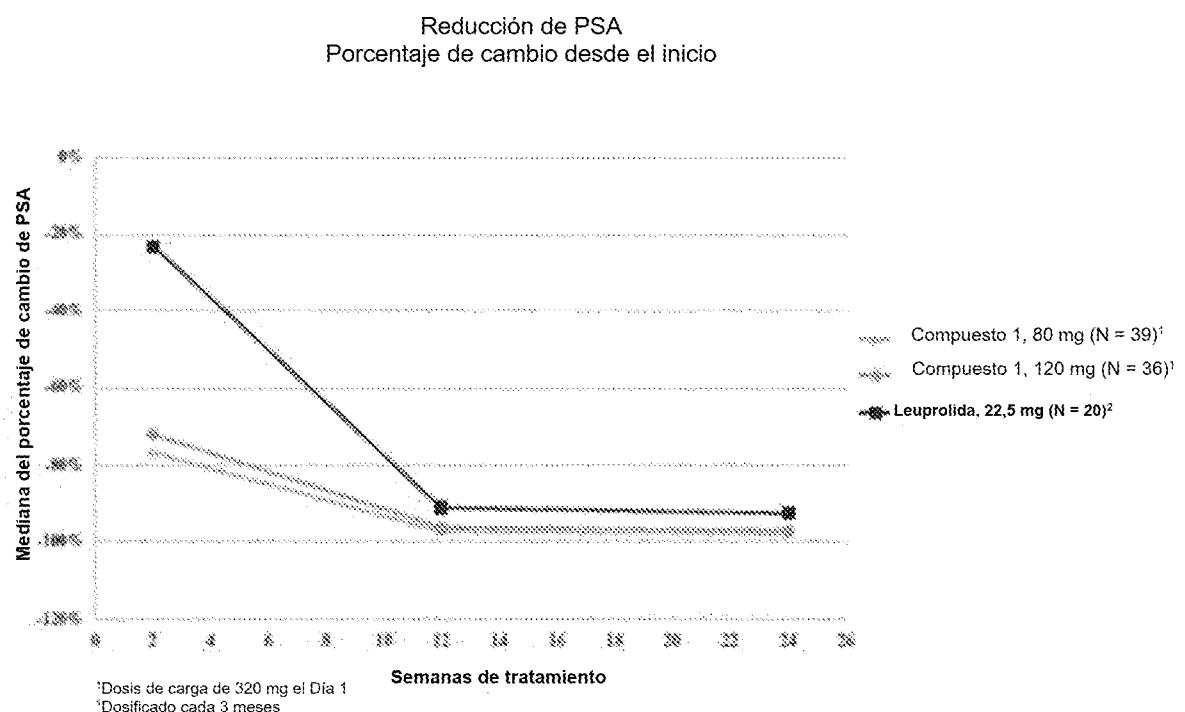


FIG. 53

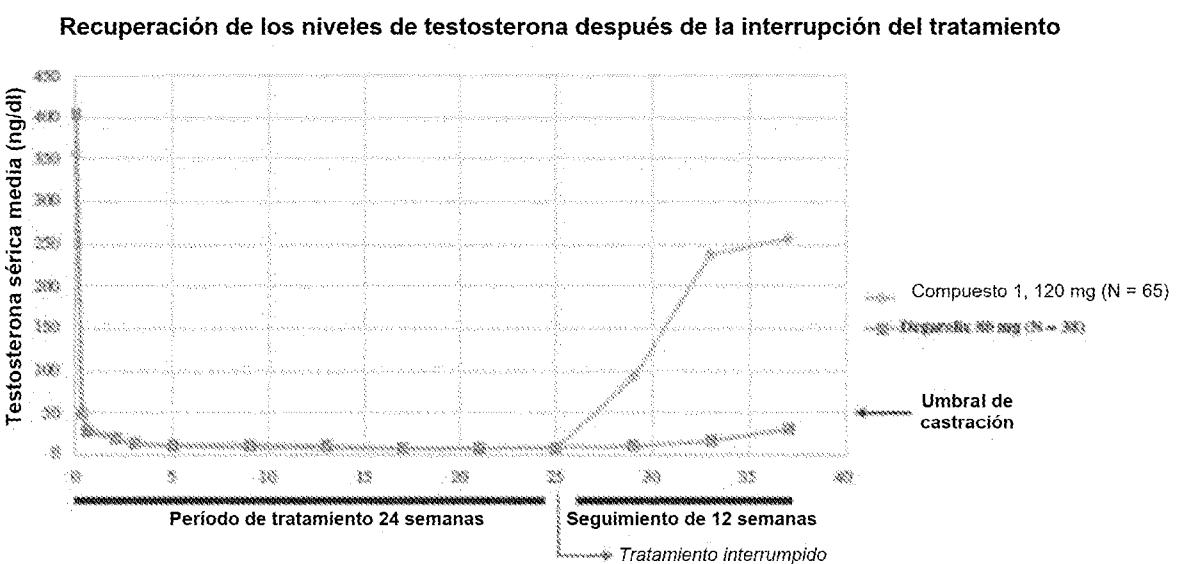


FIG. 54

