

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 018 358**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2018 PCT/EP2018/064767**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18224497**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2018 E 18731976 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2025 EP 3634419**

(54) Título: **Régimen de dosificación que comprende un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina para tratar fibromas uterinos y reducir la pérdida de sangre menstrual**

(30) Prioridad:

05.06.2017 US 201762515232 P

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

16.05.2025

(73) Titular/es:

**KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.00%)
19-48, Yoshino
Matsumoto-Shi, Nagano 399-8710, JP**

(72) Inventor/es:

**LOUMAYE, ERNEST;
GOTTELAND, JEAN-PIERRE y
POHL, OLIVER**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 3 018 358 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

Régimen de dosificación que comprende un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina para tratar fibromas uterinos y reducir la pérdida de sangre menstrual.

Campo de la Invención

- 5 La invención se refiere a un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina para uso en un método para reducir la pérdida de sangre menstrual en una paciente, tal como una paciente que presenta o ha sido diagnosticada que tiene fibromas uterinos, mediante la administración de.

Antecedentes de la Invención

10 Los miomas uterinos, a los que también se hace referencia como «leiomioma uterino», son de los tumores benignos más comunes en mujeres. Los miomas uterinos son muy prevalentes en mujeres en edad reproductiva y se identifican en más de 50 % de mujeres de entre 35 y 50 años. La incidencia de esta patología se correlaciona de forma positiva con la edad y normalmente se la trata mediante intervenciones quirúrgicas, tales como una histerectomía (Buttram et al., *Fertil Steril.* 36:433-445 (1981); y Day Baird et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188:100-107 (2003)). Los síntomas asociados con los miomas uterinos normalmente incluyen menstruación intensa o prolongada, presión pélvica y compresión de los órganos pélvicos, dolor de espalda y resultados reproductivos adversos. Una menstruación intensa, la cual se puede manifestar como una pérdida de 80 ml de sangre menstrual o más por ciclo menstrual, puede llevar a anemia ferropénica, un síntoma clave de miomas uterinos y la causa principal de las intervenciones quirúrgicas, las que pueden incluir una histerectomía.

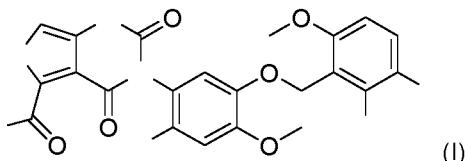
15 20 Los agentes terapéuticos actualmente aprobados para el tratamiento de los síntomas de los miomas uterinos tienen beneficios únicamente a corto plazo y, en general, solo se indican antes de una intervención quirúrgica o no son compatibles con la administración crónica debido a efectos secundarios perjudiciales. Siguen siendo necesarios métodos terapéuticos mejorados para la reducción de la menstruación, tal como en el caso de pacientes con miomas uterinos y pacientes que desarrollaron una anemia concomitante.

25 Archer David F et al: "Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study", *Fertility and Sterility*, Elsevier Science Inc. Nueva York, NY, EE. UU., vol. 108, n.º 1, 1 de junio de 2017, pág. 152, se refiere a un estudio para evaluar la seguridad y eficacia de elagolix frente a placebo y elagolix con tratamiento adyuvante con E2/progestágeno en dosis bajas.

Compendio de la invención

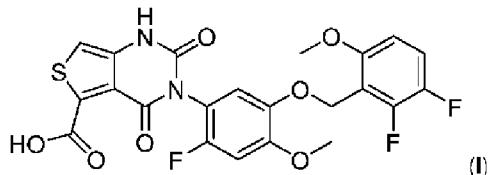
30 La invención proporciona un antagonista de GnRH para uso en métodos para reducir el volumen de pérdida de sangre menstrual en una paciente humana femenina. La paciente puede padecer de miomas uterinos y también puede padecer de anemia, por ejemplo, provocada por una menstruación intensa asociada con miomas uterinos. Por ejemplo, la paciente puede tener anemia ferropénica. El antagonista de GnRH para uso en el método de reducción del volumen de pérdida de sangre menstrual de la invención es ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este. El tratamiento de un paciente con un antagonista de GnRH tal como se describe en la presente puede llevar a la supresión de los niveles de β 17-estradiol endógeno, tal como niveles menores de 50 pg/ml, menores de 20 pg/ml y menores de 10 pg/ml. Esta reducción de β 17-estradiol conlleva el beneficio terapéutico importante de atenuar la menstruación. En algunas realizaciones, la invención incluye composiciones y métodos para la administración de tratamiento adyuvante, tal como la combinación de un estrógeno y progestina, al paciente sometido al tratamiento con antagonista de GnRH para combatir efectos secundarios que pueden surgir con la hipoestrogenemia, tal como una reducción de densidad mineral ósea. En algunas realizaciones, la dosis de antagonista de GnRH solo que se administra al paciente no induce una reducción de la densidad mineral ósea y/u otros efectos secundarios y, en dichas realizaciones, no es necesario tratamiento adyuvante. Por lo tanto, El antagonista de GnRH para uso descrito en la presente proporciona regímenes de dosis de antagonista de GnRH beneficiosos que reducen la menstruación intensa, al tiempo que previenen, minimizan o reducen simultáneamente la aparición de efectos secundarios asociados con una reducción de β 17-estradiol.

45 50 En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, el cual es el compuesto representado por la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir el volumen de pérdida de sangre menstrual en una paciente humana, comprendiendo el método administrar el compuesto a la paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxy)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, que es el compuesto representado por la fórmula (I)



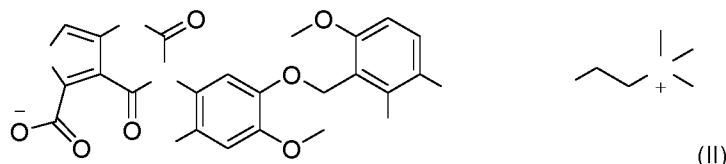
- 10 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de fibromas uterinos en una paciente humana que lo necesite, comprendiendo el método administrar el compuesto a la paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día.

En algunas realizaciones de cualesquiera de los aspectos anteriores, el compuesto se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida. El compuesto se puede administrar al paciente en una o más dosis cada 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, por semana, por mes o por año, tal como de 1 a 10 dosis cada 12 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 12 horas, 2 dosis cada 12 horas, 3 dosis cada 12 horas, 4 dosis cada 12 horas, 5 dosis cada 12 horas, 6 dosis cada 12 horas, 7 dosis cada 12 horas, 8 dosis cada 12 horas, 9 dosis cada 12 horas o 10 dosis cada 12 horas), de 1 a 10 dosis cada 24 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 24 horas, 2 dosis cada 24 horas, 3 dosis cada 24 horas, 4 dosis cada 24 horas, 5 dosis cada 24 horas, 6 dosis cada 24 horas, 7 dosis cada 24 horas, 8 dosis cada 24 horas, 9 dosis cada 24 horas o 10 dosis cada 24 horas), de 1 a 10 dosis cada 48 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 48 horas, 2 dosis cada 48 horas, 3 dosis cada 48 horas, 4 dosis cada 48 horas, 5 dosis cada 48 horas, 6 dosis cada 48 horas, 7 dosis cada 48 horas, 8 dosis cada 48 horas, 9 dosis cada 48 horas o 10 dosis cada 48 horas), de 1 a 10 dosis cada 72 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 72 horas, 2 dosis cada 72 horas, 3 dosis cada 72 horas, 4 dosis cada 72 horas, 5 dosis cada 72 horas, 6 dosis cada 72 horas, 7 dosis cada 72 horas, 8 dosis cada 72 horas, 9 dosis cada 72 horas o 10 dosis cada 72 horas), de 1 a 10 dosis cada semana (por ejemplo, 1 dosis cada semana, 2 dosis cada semana, 3 dosis cada semana, 4 dosis cada semana, 5 dosis cada semana, 6 dosis cada semana, 7 dosis cada semana, 8 dosis cada semana, 9 dosis cada semana o 10 dosis cada semana), o de 1 a 60 dosis por mes (por ejemplo, de 30-60 dosis por mes, tal como 1 vez por día, 2 veces por día, 3 veces por día, 4 veces por día, 5 veces por día, 6 veces por día, 7 veces por día, 8 veces por día, 9 veces por día, 10 veces por día, 7 veces por semana, 8 veces por semana, 9 veces por semana, 10 veces por semana, 11 veces por semana, 12 veces por semana, 13 veces por semana, 14 veces por semana o más, entre otros).

35 En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de alrededor de 100 mg/día (por ejemplo, 100 mg/día). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de alrededor de 200 mg cada 48 horas (por ejemplo, 200 mg cada 48 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de alrededor de 300 mg cada 72 horas (por ejemplo, 300 mg cada 72 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de alrededor de 700 mg/semana (por ejemplo, 700 mg/semana).

40 En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de alrededor de 50 mg cada 12 horas (por ejemplo, 50 mg cada 12 horas), en una cantidad de alrededor de 25 mg cada 6 horas (por ejemplo, 25 mg cada 6 horas), en una cantidad de alrededor de 16.67 mg cada 4 horas (por ejemplo, 16.67 mg cada 4 horas), en una cantidad de alrededor de 12.5 mg cada 3 horas (por ejemplo, 12.5 mg cada 3 horas), por ejemplo, de forma de lograr una cantidad de 100 mg/día.

45 En algunas realizaciones, el compuesto es la sal de colina del compuesto representado por la fórmula (II), la que se muestra en la fórmula (II) que se encuentra a continuación.



En algunas realizaciones, el paciente tiene miomas uterinos y la menstruación se asocia con miomas uterinos (por ejemplo, es provocada por ellos). El paciente puede tener anemia, tal como una anemia asociada con miomas uterinos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el paciente padece de anemia ferropénica, por ejemplo, debido a la menstruación intensa asociada con miomas uterinos.

5

En algunas realizaciones, el compuesto se encuentra en un estado cristalino. El compuesto puede exhibir picos de difracción de rayos X en polvo en alrededor de $7.1^\circ 2\theta$, alrededor de $11.5^\circ 2\theta$, alrededor de $19.4^\circ 2\theta$, alrededor de $21.5^\circ 2\theta$, alrededor de $22.0^\circ 2\theta$, alrededor de $22.6^\circ 2\theta$, alrededor de $23.5^\circ 2\theta$ y alrededor de $26.2^\circ 2\theta$. En algunas realizaciones, el compuesto exhibe picos de ^{13}C en resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido centrados en alrededor de 55.5 ppm, alrededor de 57.1 ppm, alrededor de 58.7 ppm, alrededor de 69.8 ppm, alrededor de 98.1 ppm, alrededor de 110.3 ppm, alrededor de 111.6 ppm, alrededor de 113.7 ppm, alrededor de 118.0 ppm, alrededor de 145.3 ppm, alrededor de 149.8 ppm y alrededor de 155.8 ppm. El compuesto puede exhibir picos de RMN de ^{19}F en estado sólido centrados en alrededor de -151.8 ppm, -145.2 ppm y -131.6 ppm.

10

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente por vía oral. Se describen en la presente otras vías de administración que se pueden usar en conjunto con las composiciones y métodos de la invención como se describen en la presente.

15

En algunas realizaciones, el método incluye la administración al paciente de un tratamiento adyuvante. El tratamiento adyuvante se puede administrar al paciente de forma simultánea con el antagonista de GnRH, antes de la administración del antagonista de GnRH o luego de la administración del antagonista de GnRH. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra como una combinación de dosis fija que contiene un antagonista de GnRH, estrógeno y uno o más agentes adicionales, tal como una progestina, en una composición farmacéutica única. Por ejemplo, es posible administrar un tratamiento adyuvante como una combinación de dosis fija de un antagonista de GnRH, estrógeno (por ejemplo, en forma de β 17-estradiol, etinilestradiol o un estrógeno conjugado, tal como estrógeno equino conjugado) y/o progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona (al que también se hace referencia en la presente como «NETA»), entre otros agentes, tales como progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona y dospirenona) en forma de una composición farmacéutica única, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida únicos. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra por vía oral, transdérmica o intravaginal.

20

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente en una o más dosis por día, semana, mes o año, tal como a diario, por ejemplo, de 1 a 10 veces al día, o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces al día). En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente una vez al día, por ejemplo, en el mismo momento que el antagonista de GnRH. Por ejemplo, es posible administrar el antagonista de GnRH al paciente por vía oral y, en el mismo momento que la administración del antagonista de GnRH, administrar el tratamiento adyuvante al paciente por vía oral, transdérmica o intravaginal. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente en forma de una composición farmacéutica que también incluye el antagonista de GnRH, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida únicos, por ejemplo, tal como se describió anteriormente y se describe en la presente.

25

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente una vez al día, después de la administración del compuesto. Por ejemplo, es posible administrar el antagonista de GnRH al paciente por vía oral y, después de la administración del antagonista de GnRH, se puede administrar el tratamiento adyuvante al paciente por vía oral, transdérmica o intravaginal.

30

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente una vez al día, antes de la administración del compuesto. Por ejemplo, es posible administrar el antagonista de GnRH al paciente por vía oral y, antes de la administración del antagonista de GnRH, administrar el tratamiento adyuvante al paciente por vía oral, transdérmica o intravaginal.

35

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye un estrógeno. En algunas realizaciones, el estrógeno se selecciona del grupo que consiste en β 17-estradiol, etinilestradiol y estrógenos conjugados, tales como estrógenos equinos conjugados.

40

En algunas realizaciones, el estrógeno es β 17-estradiol. El β 17-estradiol se puede administrar al paciente, por

ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 2.5 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg o 2.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el β17-estradiol se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el β17-estradiol se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral.

El β17-estradiol se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. El β17-estradiol se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día a alrededor de 2.5 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día, 2.0 mg/día, 2.1 mg/día, 2.2 mg/día, 2.3 mg/día, 2.4 mg/día o 2.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el β17-estradiol se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el β17-estradiol se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

En algunas realizaciones, el estrógeno es etinilestradiol. El etinilestradiol se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 1.0 µg a alrededor de 6.0 µg, tal como en una dosis de alrededor de 1.0 µg, 1.1 µg, 1.2 µg, 1.3 µg, 1.4 µg, 1.5 µg, 1.6 µg, 1.7 µg, 1.8 µg, 1.9 µg, 2.0 µg, 2.1 µg, 2.2 µg, 2.3 µg, 2.4 µg, 2.5 µg, 2.6 µg, 2.7 µg, 2.8 µg, 2.9 µg, 3.0 µg, 3.1 µg, 3.2 µg, 3.3 µg, 3.4 µg, 3.5 µg, 3.6 µg, 3.7 µg, 3.8 µg, 3.9 µg, 4.0 µg, 4.1 µg, 4.2 µg, 4.3 µg, 4.4 µg, 4.5 µg, 4.6 µg, 4.7 µg, 4.8 µg, 4.9 µg, 5.0 µg, 5.1 µg, 5.2 µg, 5.3 µg, 5.4 µg, 5.5 µg, 5.6 µg, 5.7 µg, 5.8 µg, 5.9 µg o 6.0 µg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el etinilestradiol se administra al paciente en una dosis de 5.0 µg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el etinilestradiol se administra al paciente en una dosis de 2.5 µg, por ejemplo, mediante administración oral.

El etinilestradiol se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. El etinilestradiol se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 1.0 µg/día a alrededor de 6.0 µg/día, tal como en una dosis de alrededor de 1.0 µg/día, 1.1 µg/día, 1.2 µg/día, 1.3 µg/día, 1.4 µg/día, 1.5 µg/día, 1.6 µg/día, 1.7 µg/día, 1.8 µg/día, 1.9 µg/día, 2.0 µg/día, 2.1 µg/día, 2.2 µg/día, 2.3 µg/día, 2.4 µg/día, 2.5 µg/día, 2.6 µg/día, 2.7 µg/día, 2.8 µg/día, 2.9 µg/día, 3.0 µg/día, 3.1 µg/día, 3.2 µg/día, 3.3 µg/día, 3.4 µg/día, 3.5 µg/día, 3.6 µg/día, 3.7 µg/día, 3.8 µg/día, 3.9 µg/día, 4.0 µg/día, 4.1 µg/día, 4.2 µg/día, 4.3 µg/día, 4.4 µg/día, 4.5 µg/día, 4.6 µg/día, 4.7 µg/día, 4.8 µg/día, 4.9 µg/día, 5.0 µg/día, 5.1 µg/día, 5.2 µg/día, 5.3 µg/día, 5.4 µg/día, 5.5 µg/día, 5.6 µg/día, 5.7 µg/día, 5.8 µg/día, 5.9 µg/día o 6.0 µg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el etinilestradiol se administra al paciente en una dosis de 5.0 µg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el etinilestradiol se administra al paciente en una dosis de 2.5 µg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

En algunas realizaciones, el estrógeno es un estrógeno conjugado, tal como estrógeno equino conjugado. El estrógeno conjugado se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 2.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg o 2.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.625 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.45 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.3 mg, por ejemplo, mediante administración oral.

El estrógeno conjugado se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. El estrógeno conjugado se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día a alrededor de 2.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día o 2.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.625 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.45 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el estrógeno conjugado se administra al paciente en una dosis de 0.3 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye una progestina. En algunas realizaciones, la progestina se selecciona del grupo que consiste en noretindrona o un éster de esta, tal como acetato de noretindrona, u otro agente tal como progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona o drospirenona.

En algunas realizaciones, la progestina es noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona.

En algunas realizaciones, la progestina es noretindrona. La noretindrona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 5.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg o 5.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.1 mg, por ejemplo, mediante administración oral.

La noretindrona se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. La noretindrona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.05 mg/día a alrededor de 5.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.05 mg/día, 0.06 mg/día, 0.07 mg/día, 0.08 mg/día, 0.09 mg/día, 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día, 2.0 mg/día, 2.1 mg/día, 2.2 mg/día, 2.3 mg/día, 2.4 mg/día, 2.5 mg/día, 2.6 mg/día, 2.7 mg/día, 2.8 mg/día, 2.9 mg/día, 3.0 mg/día, 3.1 mg/día, 3.2 mg/día, 3.3 mg/día, 3.4 mg/día, 3.5 mg/día, 3.6 mg/día, 3.7 mg/día, 3.8 mg/día, 3.9 mg/día, 4.0 mg/día, 4.1 mg/día, 4.2 mg/día, 4.3 mg/día, 4.4 mg/día, 4.5 mg/día, 4.6 mg/día, 4.7 mg/día, 4.8 mg/día, 4.9 mg/día o 5.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.1 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

En algunas realizaciones, la progestina es acetato de noretindrona. El acetato de noretindrona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 5.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg o 5.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.1 mg, por ejemplo, mediante administración oral.

El acetato de noretindrona se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. El acetato de noretindrona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.05 mg/día a alrededor de 5.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.05 mg/día, 0.06 mg/día, 0.07 mg/día, 0.08 mg/día, 0.09 mg/día, 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día, 2.0 mg/día, 2.1 mg/día, 2.2 mg/día, 2.3 mg/día, 2.4 mg/día, 2.5 mg/día, 2.6 mg/día, 2.7 mg/día, 2.8 mg/día, 2.9 mg/día, 3.0 mg/día, 3.1 mg/día, 3.2 mg/día, 3.3 mg/día, 3.4 mg/día, 3.5 mg/día, 3.6 mg/día, 3.7 mg/día, 3.8 mg/día, 3.9 mg/día, 4.0 mg/día, 4.1 mg/día, 4.2 mg/día, 4.3 mg/día, 4.4 mg/día, 4.5 mg/día, 4.6 mg/día, 4.7 mg/día, 4.8 mg/día, 4.9 mg/día o 5.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 1.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el acetato de noretindrona se administra al paciente en una dosis de 0.1 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

En algunas realizaciones, la progestina es progesterona. La progesterona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 50 mg a alrededor de 250 mg, tal como en una dosis de alrededor de 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg o 250 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la progesterona se administra al paciente en una dosis de 200 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la progesterona se administra al paciente en una dosis de 100 mg, por ejemplo, mediante administración oral.

La progesterona se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. La progesterona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 50 mg/día a alrededor de 250 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 50 mg/día, 55 mg/día, 60 mg/día, 65 mg/día, 70 mg/día, 75 mg/día, 80 mg/día, 85 mg/día, 90 mg/día, 95 mg/día, 100 mg/día, 105 mg/día, 110 mg/día, 115 mg/día, 120

- mg/día, 125 mg/día, 130 mg/día, 135 mg/día, 140 mg/día, 145 mg/día, 150 mg/día, 155 mg/día, 160 mg/día, 165 mg/día, 170 mg/día, 175 mg/día, 180 mg/día, 185 mg/día, 190 mg/día, 195 mg/día, 200 mg/día, 205 mg/día, 210 mg/día, 215 mg/día, 220 mg/día, 225 mg/día, 230 mg/día, 235 mg/día, 240 mg/día, 245 mg/día o 250 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la progesterona se administra al paciente en una dosis de 200 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la progesterona se administra al paciente en una dosis de 100 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.
- En algunas realizaciones, la progestina es norgestimato. El norgestimato se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.01 mg a alrededor de 2.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg o 2.0 mg, , por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el norgestimato se administra al paciente en una dosis de 0.09 mg, por ejemplo, mediante administración oral.
- El norgestimato se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. El norgestimato se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.01 mg/día a alrededor de 2.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.01 mg/día, 0.02 mg/día, 0.03 mg/día, 0.04 mg/día, 0.05 mg/día, 0.06 mg/día, 0.07 mg/día, 0.08 mg/día, 0.09 mg/día, 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día o 2.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, el norgestimato se administra al paciente en una dosis de 0.09 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.
- En algunas realizaciones, la progestina es medroxiprogesterona. La medroxiprogesterona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 10.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5.0 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6.0 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7.0 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8.0 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9.0 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg o 10.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 5.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 2.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 1.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral.
- La medroxiprogesterona se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. La medroxiprogesterona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.5 mg/día a alrededor de 10.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.5 mg/día, 0.6 mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día, 1.0 mg/día, 1.1 mg/día, 1.2 mg/día, 1.3 mg/día, 1.4 mg/día, 1.5 mg/día, 1.6 mg/día, 1.7 mg/día, 1.8 mg/día, 1.9 mg/día, 2.0 mg/día, 2.1 mg/día, 2.2 mg/día, 2.3 mg/día, 2.4 mg/día, 2.5 mg/día, 2.6 mg/día, 2.7 mg/día, 2.8 mg/día, 2.9 mg/día, 3.0 mg/día, 3.1 mg/día, 3.2 mg/día, 3.3 mg/día, 3.4 mg/día, 3.5 mg/día, 3.6 mg/día, 3.7 mg/día, 3.8 mg/día, 3.9 mg/día, 4.0 mg/día, 4.1 mg/día, 4.2 mg/día, 4.3 mg/día, 4.4 mg/día, 4.5 mg/día, 4.6 mg/día, 4.7 mg/día, 4.8 mg/día, 4.9 mg/día, 5.0 mg/día, 5.1 mg/día, 5.2 mg/día, 5.3 mg/día, 5.4 mg/día, 5.5 mg/día, 5.6 mg/día, 5.7 mg/día, 5.8 mg/día, 5.9 mg/día, 6.0 mg/día, 6.1 mg/día, 6.2 mg/día, 6.3 mg/día, 6.4 mg/día, 6.5 mg/día, 6.6 mg/día, 6.7 mg/día, 6.8 mg/día, 6.9 mg/día, 7.0 mg/día, 7.1 mg/día, 7.2 mg/día, 7.3 mg/día, 7.4 mg/día, 7.5 mg/día, 7.6 mg/día, 7.7 mg/día, 7.8 mg/día, 7.9 mg/día, 8.0 mg/día, 8.1 mg/día, 8.2 mg/día, 8.3 mg/día, 8.4 mg/día, 8.5 mg/día, 8.6 mg/día, 8.7 mg/día, 8.8 mg/día, 8.9 mg/día, 9.0 mg/día, 9.1 mg/día, 9.2 mg/día, 9.3 mg/día, 9.4 mg/día, 9.5 mg/día, 9.6 mg/día, 9.7 mg/día, 9.8 mg/día, 9.9 mg/día o 10.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 5.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 2.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la medroxiprogesterona se administra al paciente en una dosis de 1.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.
- En algunas realizaciones, la progestina es drospirenona. La drospirenona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 1.0 mg, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg o 1.0 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la drospirenona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la drospirenona se administra al paciente en una dosis de 0.25 mg, por ejemplo, mediante administración oral.
- La drospirenona se puede administrar al paciente una o más veces por día, semana o mes. La drospirenona se puede administrar al paciente, por ejemplo, en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día a alrededor de 1.0 mg/día, tal como en una dosis de alrededor de 0.1 mg/día, 0.2 mg/día, 0.3 mg/día, 0.4 mg/día, 0.5 mg/día, 0.6

mg/día, 0.7 mg/día, 0.8 mg/día, 0.9 mg/día o 1.0 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la drospirenona se administra al paciente en una dosis de 0.5 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral. En algunas realizaciones, la drospirenona se administra al paciente en una dosis de 0.25 mg/día, por ejemplo, mediante administración oral.

5 En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye un estrógeno y una progestina. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye β17-estradiol y noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona.

10 En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye de alrededor de 0.75 mg a alrededor de 1.25 mg de β17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y de alrededor de 0.25 mg a alrededor de 0.75 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye 1.0 mg de β17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y, en la misma composición farmacéutica, 0.5 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye 1.0 mg de β17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y, en una composición farmacéutica separada, 0.5 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral.

15 20 25 30 35 En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene alrededor de 100 mg del compuesto (por ejemplo, 100 mg del compuesto), de alrededor de 0.75 mg a alrededor de 1.25 mg de β17-estradiol y de alrededor de 0.25 mg a alrededor de 0.75 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato noretindrona. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene alrededor de 100 mg (por ejemplo, 100 mg del compuesto), alrededor de 1.0 mg de β17-estradiol (por ejemplo, 1.0 mg de β17-estradiol) y alrededor de 0.5 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona (por ejemplo, 0.5 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona). En algunas realizaciones de la invención, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene 100 mg del compuesto, 1.0 mg de β17-estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona.

40 45 50 55 60 En algunas realizaciones, la composición de dosis fija anterior se administra al paciente en una o más dosis cada 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, por semana, por mes o por año, tal como de 1 a 10 dosis cada 12 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 12 horas, 2 dosis cada 12 horas, 3 dosis cada 12 horas, 4 dosis cada 12 horas, 5 dosis cada 12 horas, 6 dosis cada 12 horas, 7 dosis cada 12 horas, 8 dosis cada 12 horas, 9 dosis cada 12 horas o 10 dosis cada 12 horas), de 1 a 10 dosis cada 24 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 24 horas, 2 dosis cada 24 horas, 3 dosis cada 24 horas, 4 dosis cada 24 horas, 5 dosis cada 24 horas, 6 dosis cada 24 horas, 7 dosis cada 24 horas, 8 dosis cada 24 horas, 9 dosis cada 24 horas o 10 dosis cada 24 horas), de 1 a 10 dosis cada 48 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 48 horas, 2 dosis cada 48 horas, 3 dosis cada 48 horas, 4 dosis cada 48 horas, 5 dosis cada 48 horas, 6 dosis cada 48 horas, 7 dosis cada 48 horas, 8 dosis cada 48 horas, 9 dosis cada 48 horas o 10 dosis cada 48 horas), de 1 a 10 dosis cada 72 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 72 horas, 2 dosis cada 72 horas, 3 dosis cada 72 horas, 4 dosis cada 72 horas, 5 dosis cada 72 horas, 6 dosis cada 72 horas, 7 dosis cada 72 horas, 8 dosis cada 72 horas, 9 dosis cada 72 horas o 10 dosis cada 72 horas), de 1 a 10 dosis cada semana (por ejemplo, 1 dosis cada semana, 2 dosis cada semana, 3 dosis cada semana, 4 dosis cada semana, 5 dosis cada semana, 6 dosis cada semana, 7 dosis cada semana, 8 dosis cada semana, 9 dosis cada semana o 10 dosis cada semana), o de 1 a 60 dosis por mes (por ejemplo, de 30-60 dosis por mes, tal como 1 vez por día, 2 veces por día, 3 veces por día, 4 veces por día, 5 veces por día, 6 veces por día, 7 veces por día, 8 veces por día, 9 veces por día, 10 veces por día, 7 veces por semana, 8 veces por semana, 9 veces por semana, 10 veces por semana, 11 veces por semana, 12 veces por semana, 13 veces por semana, 14 veces por semana o más), entre otros. En algunas realizaciones de la invención, la composición de dosis fija anterior se administra al paciente una vez al día.

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye de alrededor de 0.25 mg a alrededor de 0.75 mg de β17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 0.2 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por

ejemplo, administrado por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye 0.5 mg de β 17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y 0.1 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral. En algunas 5 realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye 0.5 mg de β 17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y, en la misma composición farmacéutica, 0.1 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral. En algunas 10 realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye 0.5 mg de β 17-estradiol, administrado, por ejemplo, por vía oral, y, en una composición farmacéutica separada, 0.1 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, por ejemplo, administrado por vía oral.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene 15 alrededor de 100 mg del compuesto (por ejemplo, 100 mg del compuesto), de alrededor de 0.25 mg a alrededor de 0.75 mg de β 17-estradiol y de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 0.2 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato noretindrona. En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene alrededor de 100 mg (por ejemplo, 100 20 mg del compuesto), alrededor de 0.5 mg de β 17-estradiol (por ejemplo, 0.5 mg de β 17-estradiol) y alrededor de 0.1 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona (por ejemplo, 0.1 mg de noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por 25 ejemplo, acetato de noretindrona). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una composición de dosis fija que contiene 100 mg del compuesto, 0.5 mg de β 17-estradiol y 0.1 mg de acetato de noretindrona.

En algunas realizaciones, la composición de dosis fija anterior se administra al paciente en una o más dosis 30 cada 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, por semana, por mes o por año, tal como de 1 a 10 dosis cada 12 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 12 horas, 2 dosis cada 12 horas, 3 dosis cada 12 horas, 4 dosis cada 12 horas, 5 dosis cada 12 horas, 6 dosis cada 12 horas, 7 dosis cada 12 horas, 8 dosis cada 12 horas, 9 dosis cada 12 horas o 10 dosis cada 12 horas), de 1 a 10 dosis cada 24 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 24 horas, 2 dosis cada 24 horas, 3 dosis cada 24 horas, 4 dosis cada 24 horas, 5 dosis cada 24 horas, 6 dosis cada 24 horas, 7 dosis cada 24 horas, 8 dosis cada 24 horas o 10 dosis cada 24 horas), de 1 a 10 dosis cada 48 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 48 horas, 2 dosis cada 48 horas, 3 dosis cada 48 horas, 4 dosis cada 48 horas, 5 dosis cada 48 horas, 6 dosis cada 48 horas, 7 dosis cada 48 horas, 8 dosis cada 48 horas, 9 dosis cada 48 horas o 10 dosis cada 48 horas), de 1 a 10 dosis cada 72 horas (por ejemplo, 1 dosis cada 72 horas, 2 dosis cada 72 horas, 3 dosis cada 72 horas, 4 dosis cada 72 horas, 5 dosis cada 72 horas, 6 dosis cada 72 horas, 7 dosis cada 72 horas, 8 dosis cada 72 horas, 9 dosis cada 72 horas o 10 dosis cada 72 horas), de 1 a 10 dosis cada semana (por ejemplo, 1 dosis cada semana, 2 dosis cada semana, 3 dosis cada 35 semana, 4 dosis cada semana, 5 dosis cada semana, 6 dosis cada semana, 7 dosis cada semana, 8 dosis cada semana, 9 dosis cada semana o 10 dosis cada semana), de 1 a 60 dosis por mes (por ejemplo, de 30-60 dosis por mes, tal como 1 vez por día, 2 veces por día, 3 veces por día, 4 veces por día, 5 veces por día, 6 veces por día, 7 veces por día, 8 veces por día, 9 veces por día, 10 veces por día, 7 veces por semana, 8 veces por semana, 9 veces por semana, 10 veces por semana, 11 veces por semana, 12 veces por semana, 13 veces 40 por semana, 14 veces por semana o más), entre otros. En algunas realizaciones, la composición de dosis fija se administra al paciente una vez al día.

En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol que es mayor de 20 pg/ml, mayor de 30 pg/ml, mayor de 40 pg/ml o mayor de 50 pg/ml antes de la administración del compuesto 50 al paciente. La concentración en suero de β 17-estradiol se puede reducir a menos de 50 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol que se reduce a menos de 50 pg/ml, menos de 45 pg/ml, menos de 40 pg/ml, menos de 35 pg/ml, menos de 30 pg/ml, menos de 25 pg/ml, menos de 20 pg/ml, menos de 15 pg/ml 55 o menos de 10 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol que se reduce a menos de 10 pg/ml a alrededor de 40 pg/ml, tal como una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 10 pg/ml, 15 pg/ml, 20 pg/ml, 25 pg/ml, 30 pg/ml, 35 pg/ml o 40 pg/ml. En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml a 50 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml, 20 pg/ml, 21 pg/ml, 60 22 pg/ml, 23 pg/ml, 24 pg/ml, 25 pg/ml, 26 pg/ml, 27 pg/ml, 28 pg/ml, 29 pg/ml, 30 pg/ml, 31 pg/ml, 32 pg/ml, 33 pg/ml, 34 pg/ml, 35 pg/ml, 36 pg/ml, 37 pg/ml, 38 pg/ml, 39 pg/ml, 40 pg/ml, 41 pg/ml, 42 pg/ml, 43 pg/ml, 44 pg/ml, 45 pg/ml, 46 pg/ml, 47 pg/ml, 48 pg/ml, 49 pg/ml o 50 pg/ml). En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml a 20 pg/ml después de la administración del

compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml o 20 pg/ml). En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml a 10 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración en suero de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml o 10 pg/ml).

5 En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de menos de 50 pg/ml o dentro de uno de los intervalos anteriormente especificados, en un período de alrededor de 1 a alrededor de 22 días desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un período de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o 22 días, por ejemplo, en un período de alrededor de 8 días a alrededor de 15 días, desde la primera administración del compuesto al paciente.

10 En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de menos de 20 pg/ml o dentro de uno de los intervalos anteriormente especificados, en un período de alrededor de 1 a alrededor de 22 días desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un período de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o 22 días, por ejemplo, en un período de alrededor de 8 días a alrededor de 15 días, desde la primera administración del compuesto al paciente.

15 En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración en suero de β 17-estradiol de menos de 10 pg/ml o dentro de uno de los intervalos anteriormente especificados, en un período de alrededor de 1 a alrededor de 22 días desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un período de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o 22 días, por ejemplo, en un período de alrededor de 8 días a alrededor de 15 días, desde la primera administración del compuesto al paciente.

20 En algunas realizaciones, el paciente presenta amenorrea después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta amenorrea en un plazo de alrededor de 2 semanas desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días desde la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta amenorrea en un plazo de alrededor de 1 semana desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días desde la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, la amenorrea se mantiene durante al menos 7 días, al menos alrededor de 14 días, al menos alrededor de 28 días o más, tal como durante un período de alrededor de 7 días a alrededor de 6 semanas, o más (por ejemplo, alrededor de 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 30 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 32 días, 33 días, 34 días, 35 días, 36 días, 37 días, 38 días, 39 días, 40 días, 41 días, 42 días o más).

25 En algunas realizaciones, el paciente presenta sangrado menstrual intenso antes del inicio del tratamiento con el compuesto, tal como tratamiento diario de acuerdo con una cualquiera de los aspectos o realizaciones de la invención descritos anteriormente o en la presente. El paciente puede presentar, por ejemplo, un sangrado menstrual de 80 ml o más (por ejemplo, 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 105 ml, 110 ml, 115 ml, 120 ml, 125 ml o más) por ciclo menstrual antes del inicio del tratamiento con el compuesto.

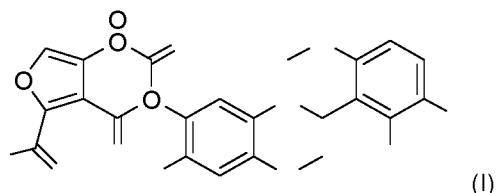
30 En algunas realizaciones, el paciente presenta un sangrado menstrual reducido de menos de 80 ml por ciclo menstrual (por ejemplo, 60 ml/ciclo menstrual, 55 ml/ciclo menstrual, 50 ml/ciclo menstrual, 45 ml/ciclo menstrual, 40 ml/ciclo menstrual, 35 ml/ciclo menstrual o 30 ml/ciclo menstrual) después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta un sangrado menstrual reducido de menos de 80 ml por ciclo menstrual en un plazo de alrededor de 2 semanas desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días desde la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta un sangrado menstrual reducido de menos de 80 ml por ciclo menstrual en un plazo de alrededor de 1 semana desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días desde la primera administración del compuesto al paciente.

35 En algunas realizaciones, el paciente presenta pérdida de sangrado menstrual que se reduce alrededor de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual, tal como alrededor de 25 % a alrededor de 50 % en volumen por ciclo o más (por ejemplo, sangrado menstrual que se reduce 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en volumen por ciclo menstrual, o más) después de la administración del compuesto al paciente con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual que presenta el paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto. En algunas realizaciones, el paciente presenta un sangrado menstrual que se reduce alrededor de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual que presenta el paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto, tal como alrededor de 25 % a alrededor de 50 % en

- volumen por ciclo, en un plazo de alrededor de 2 semanas desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días desde la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta un sangrado menstrual que se reduce alrededor de 25 % o más en volumen
- 5 por ciclo menstrual con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual que presenta el paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto, tal como alrededor de 25 % a alrededor de 50 % en volumen por ciclo, en un plazo de alrededor de 1 semana desde la primera administración del compuesto al paciente, tal como en un plazo de alrededor de 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días desde la primera administración del compuesto al paciente.
- 10 En algunas realizaciones, el paciente presenta concentración baja sostenida de progesterona en suero después de la administración del compuesto al paciente. Por Ejemplo, el paciente puede presentar una concentración baja sostenida de progesterona en suero durante hasta 12 días, 24 días, 36 días, 42 días, 48 días, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 52 semanas, 64 semanas o 76 semanas, o más (por ejemplo, de alrededor de 8 días a alrededor de 42 días, o más) después de la primera administración
- 15 del compuesto al paciente, tal como durante alrededor de 1 día, 2 días consecutivos, 3 días consecutivos, 4 días consecutivos, 5 días consecutivos, 6 días consecutivos, 7 días consecutivos, 8 días consecutivos, 9 días consecutivos, 10 días consecutivos, 11 días consecutivos, 12 días consecutivos, 13 días consecutivos, 14 días consecutivos, 15 días consecutivos, 16 días consecutivos, 17 días consecutivos, 18 días consecutivos, 19 días consecutivos, 20 días consecutivos, 21 días consecutivos, 22 días consecutivos, 23 días consecutivos, 24 días consecutivos, 25 días consecutivos, 26 días consecutivos, 27 días consecutivos, 28 días consecutivos, 29 días consecutivos, 30 días consecutivos, 31 días consecutivos, 32 días consecutivos, 33 días consecutivos, 34 días consecutivos, 35 días consecutivos, 36 días consecutivos, 37 días consecutivos, 38 días consecutivos, 39 días consecutivos, 40 días consecutivos, 41 días consecutivos, 42 días consecutivos o más, después de la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente presenta concentración de
- 20 progesterona en suero de alrededor de 0.5 nM a alrededor de 0.7 nM después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, el paciente puede presentar una concentración en suero de progesterona de 0.50 nM, 0.55 nM, 0.60 nM, 0.65 nM o 0.70 nM después de la administración del compuesto al paciente. Dado que los niveles de progesterona en suero se correlacionan de forma positiva con la ovulación, los antagonistas de GnRH descritos en la presente pueden reducir la ovulación en el paciente, por ejemplo, durante
- 25 la duración de un ciclo de tratamiento.
- 30 En algunas realizaciones, el paciente presenta dolor pélvico reducido después de la administración del compuesto al paciente, por ejemplo, tal como se evalúe con una calificación en una escala numérica y/o una calificación en una escala verbal tal como se describe en la presente.
- En algunas realizaciones, el paciente presenta dolor de espalda reducido después de la administración del compuesto al paciente, por ejemplo, tal como se evalúe con una calificación en una escala numérica y/o una calificación en una escala verbal tal como se describe en la presente.
- 35 En algunas realizaciones, el paciente no presenta una reducción de la densidad mineral ósea de más de 5 % después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente no presenta una reducción de la densidad mineral ósea de más de 1 % después de la administración del compuesto al paciente.
- 40 En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante radioabsorciometría de doble energía, por ejemplo, de la médula o el fémur del paciente.
- En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante la comparación de la concentración de fosfatasa alcalina específica ósea (BAP) en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de BAP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración.
- 45 En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante la comparación de la concentración de desoxixipiridinolina (DPD) en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de DPD en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración.
- En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante la comparación de la concentración de telopéptido de extremo C de colágeno de tipo I (CTX) en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de CTX en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración.
- 50 En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante la comparación de la concentración de péptido de extremo N de procolágeno 1 (P1NP) en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de P1NP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración.
- 55 En algunas realizaciones, se evalúa la densidad mineral ósea mediante la comparación de la concentración de
- En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente

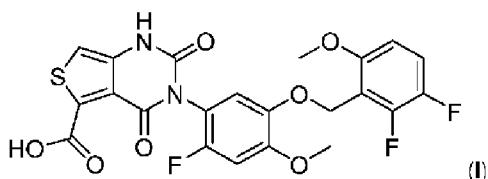
En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 4 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) 5 se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 6 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al 10 día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 8 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 12 semanas. En algunas 15 realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 24 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se 20 administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 36 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 48 semanas. En algunas realizaciones, el 25 compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 52 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 64 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) 30 se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, a diario, tal como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis anteriormente especificadas por día) y cada ciclo de tratamiento se extiende durante un período de alrededor de 72 semanas.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, representado 35 por la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para reducir el volumen de pérdida de sangre menstrual en una paciente humana, tal como una paciente humana (por ejemplo, una paciente humana femenina premenopáusica), comprendiendo el método administrar el compuesto a la paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día o aproximadamente 200 mg por día, en donde a la paciente se le administra además un tratamiento adyuvante que comprende β17-estradiol y acetato de noretindrona, donde el β17-estradiol se administra por vía oral a la paciente en una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por día y en donde el acetato de noretindrona se administra por vía oral a la paciente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg por día. El tratamiento adyuvante se puede administrar en una cantidad suficiente para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea, tal como una pérdida de densidad mineral ósea superior al 5 % (por ejemplo, para prevenir una pérdida de densidad mineral ósea superior al 1 %).

En un aspecto adicional, la invención presenta un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, que es el compuesto representado por la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de fibromas uterinos en una paciente humana femenina, comprendiendo el método administrar el compuesto a la paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día o aproximadamente 200 mg por día, en donde a la paciente se le administra además un tratamiento adyuvante que comprende β 17-estradiol y acetato de noretindrona, donde el β 17-estradiol se administra por vía oral a la paciente en una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por día y en donde el acetato de noretindrona se administra por vía oral a la paciente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg por día. El tratamiento adyuvante se puede administrar en una cantidad suficiente para prevenir la pérdida de densidad mineral ósea, como una pérdida de densidad mineral ósea superior al 5 % (por ejemplo, para prevenir una pérdida de densidad mineral ósea superior al 1 %).

En la presente invención, el tratamiento adyuvante contiene aproximadamente 1.0 mg de β 17-estradiol y aproximadamente 0.5 mg de acetato de noretindrona.

En algunas realizaciones, el compuesto es la sal de colina del compuesto representado por la fórmula (I), la que se muestra en la fórmula (II) que se encuentra a continuación.



En algunas realizaciones, la paciente presenta anemia, como la asociada a fibromas uterinos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la paciente presenta anemia ferropénica, por ejemplo, debido al sangrado menstrual abundante asociado a los fibromas uterinos.

En algunas realizaciones, el compuesto se encuentra en un estado cristalino. El compuesto puede exhibir picos de difracción de rayos X en polvo en alrededor de 7.1° 2 θ , alrededor de 11.5° 2 θ , alrededor de 19.4° 2 θ , alrededor de 21.5° 2 θ , alrededor de 22.0° 2 θ , alrededor de 22.6° 2 θ , alrededor de 23.5° 2 θ y alrededor de 26.2° 2 θ . En algunas realizaciones, el compuesto exhibe picos de ^{13}C en resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido centrados en alrededor de 55.5 ppm, alrededor de 57.1 ppm, alrededor de 58.7 ppm, alrededor de 69.8 ppm, alrededor de 98.1 ppm, alrededor de 110.3 ppm, alrededor de 111.6 ppm, alrededor de 113.7 ppm, alrededor de 118.0 ppm, alrededor de 145.3 ppm, alrededor de 149.8 ppm y alrededor de 155.8 ppm. El compuesto puede exhibir picos de RMN de ^{19}F en estado sólido centrados en alrededor de -151.8 ppm, -145.2 ppm y -131.6 ppm.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral al paciente, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 100 mg por dosis o aproximadamente 200 mg por dosis. El compuesto puede administrarse al paciente una o más veces al día, a la semana o al mes (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más veces al día, a la semana o al mes). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/día o aproximadamente 200 mg/día.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 50 mg cada 12 horas (por ejemplo, 50 mg cada 12 horas), en una cantidad de aproximadamente 25 mg cada 6 horas (por ejemplo, 25 mg cada 6 horas), en una cantidad de aproximadamente 16.67 mg cada 4 horas (por ejemplo, 16.67 mg cada 4 horas), en una cantidad de aproximadamente 12.5 mg cada 3 horas (por ejemplo, 12.5 mg cada 3 horas), por ejemplo, de modo de lograr una cantidad de 100 mg/día.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg/día (por ejemplo, 100 mg/día). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 200 mg cada 48 horas (por ejemplo, 200 mg cada 48 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 300 mg cada 72 horas (por ejemplo, 300 mg cada 72 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 700 mg/semana (por ejemplo, 700 mg/semana).

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg cada 12 horas (por ejemplo, 100 mg cada 12 horas), en una cantidad de aproximadamente 50 mg cada 6 horas (por ejemplo, 50 mg cada 6 horas), en una cantidad de aproximadamente 33.33 mg cada 4 horas (por

ejemplo, 33.33 mg cada 4 horas), en una cantidad de aproximadamente 25 mg cada 3 horas (por ejemplo, 25 mg cada 3 horas), por ejemplo, de modo de lograr una cantidad de 200 mg/día.

En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 200 mg/día (por ejemplo, 200 mg/día). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 400 mg cada 48 horas (por ejemplo, 400 mg cada 48 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 600 mg cada 72 horas (por ejemplo, 600 mg cada 72 horas). En algunas realizaciones, el compuesto se administra al paciente en una cantidad de aproximadamente 1400 mg/semana (por ejemplo, 1400 mg/semana).

El compuesto puede administrarse al paciente, por ejemplo, en forma de tableta, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida.

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente diariamente, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o más veces al día. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente una vez al día, por ejemplo, simultáneamente con el antagonista de GnRH. Por ejemplo, el antagonista de GnRH puede administrarse al paciente por vía oral y, simultáneamente con la administración oral del antagonista de GnRH, el tratamiento adyuvante puede administrarse al paciente por vía oral. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente en forma de una composición farmacéutica que incluye además el antagonista de GnRH, tal como una sola tableta, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida, por ejemplo, como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente diariamente, como 1, 2, 3, 4 o más veces al día (por ejemplo, una vez al día), después de la administración del antagonista de GnRH. Por ejemplo, el antagonista de GnRH puede administrarse al paciente por vía oral y, tras la administración oral del antagonista de GnRH, el tratamiento adyuvante puede administrarse al paciente por vía oral.

En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra al paciente diariamente, como 1, 2, 3, 4 o más veces al día (por ejemplo, una vez al día), antes de la administración del compuesto. Por ejemplo, el antagonista de GnRH se puede administrar al paciente por vía oral y, antes de la administración oral del antagonista de GnRH, se puede administrar al paciente el tratamiento adyuvante por vía oral.

En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol que se reduce a menos de 50 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol que se reduce a menos de 50 pg/ml, menos de 45 pg/ml, menos de 40 pg/ml, menos de 35 pg/ml, menos de 30 pg/ml, menos de 25 pg/ml, menos de 20 pg/ml, menos de 15 pg/ml o menos de 10 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol que se reduce a menos de 10 pg/ml a aproximadamente 40 pg/ml, tal como una concentración sérica de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 10 pg/ml, 15 pg/ml, 20 pg/ml, 25 pg/ml, 30 pg/ml, 35 pg/ml o 40 pg/ml. En algunas realizaciones, el paciente presenta una concentración sérica de β 17-estradiol de entre 5 pg/ml y 50 pg/ml tras la administración del compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración sérica de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml, 20 pg/ml, 21 pg/ml, 22 pg/ml, 23 pg/ml, 24 pg/ml, 25 pg/ml, 26 pg/ml, 27 pg/ml, 28 pg/ml, 29 pg/ml, 30 pg/ml, 31 pg/ml, 32 pg/ml, 33 pg/ml, 34 pg/ml, 35 pg/ml, 36 pg/ml, 37 pg/ml, 38 pg/ml, 39 pg/ml, 40 pg/ml, 41 pg/ml, 42 pg/ml, 43 pg/ml, 44 pg/ml, 45 pg/ml, 46 pg/ml, 47 pg/ml, 48 pg/ml, 49 pg/ml o 50 pg/ml). En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol de entre 5 pg/ml y 20 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración sérica de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml, 10 pg/ml, 11 pg/ml, 12 pg/ml, 13 pg/ml, 14 pg/ml, 15 pg/ml, 16 pg/ml, 17 pg/ml, 18 pg/ml, 19 pg/ml o 20 pg/ml). En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol de 5 pg/ml a 10 pg/ml después de la administración del compuesto al paciente (por ejemplo, una concentración sérica de β 17-estradiol de 5 pg/ml, 6 pg/ml, 7 pg/ml, 8 pg/ml, 9 pg/ml o 10 pg/ml).

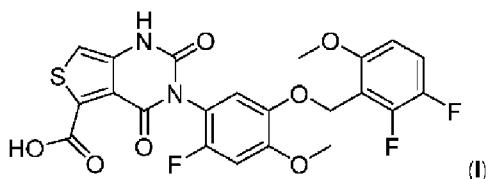
En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol de menos de 50 pg/ml, o dentro de uno de los rangos especificados anteriormente, dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 22 días de la primera administración del compuesto al paciente, tal como dentro de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días o 22 días, por ejemplo dentro de aproximadamente 8 días a aproximadamente 15 días, de la primera administración del compuesto al paciente.

En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β 17-estradiol de menos de 20 pg/ml, o dentro de uno de los rangos especificados anteriormente, dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 22 días de la primera administración del compuesto al paciente, tal como dentro de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, o 22 días, por ejemplo, dentro de aproximadamente 8 días a aproximadamente 15 días, de la primera administración del compuesto al paciente.

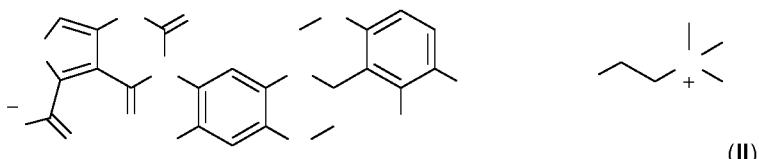
- En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración sérica de β17-estradiol de menos de 10 pg/ml, o dentro de uno de los rangos especificados anteriormente, dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 22 días de la primera administración del compuesto al paciente, tal como dentro de aproximadamente 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 5 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, o 22 días, por ejemplo, dentro de aproximadamente 8 días a aproximadamente 15 días, de la primera administración del compuesto al paciente.
- En algunas realizaciones, la paciente presenta amenorrea después de la administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la paciente presenta amenorrea dentro de aproximadamente 2 semanas de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de aproximadamente 3 días, 4 días, 5 10 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días de la primera administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la paciente presenta amenorrea dentro de aproximadamente 1 semana de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de 15 aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días de la primera administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la amenorrea se mantiene durante al menos aproximadamente 7 días, al menos aproximadamente 14 días, al menos aproximadamente 28 días o más, como por un período de aproximadamente 7 días a aproximadamente 6 semanas o más (por ejemplo, aproximadamente 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 32 días, 33 días, 34 días, 35 días, 36 días, 37 días, 38 días, 39 días, 40 días, 41 días, 42 días o más).
- 20 En algunas realizaciones, la paciente presenta sangrado menstrual abundante antes del inicio del tratamiento con el compuesto, como el tratamiento diario de acuerdo con una cualquiera de los aspectos o realizaciones de la invención descrita anteriormente o en este documento. La paciente puede presentar, por ejemplo, una pérdida de sangre menstrual de 80 ml o más (por ejemplo, pérdida de sangre menstrual de 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 105 ml, 110 ml, 115 ml, 120 ml, 125 ml o más) por ciclo menstrual antes del inicio del tratamiento con el compuesto.
- 25 En algunas realizaciones, la paciente presenta una pérdida de sangre menstrual reducida de menos de 80 ml por ciclo menstrual (por ejemplo, 60 ml/ciclo menstrual, 55 ml/ciclo menstrual, 50 ml/ciclo menstrual, 45 ml/ciclo menstrual, 40 ml/ciclo menstrual, 35 ml/ciclo menstrual o 30 ml/ciclo menstrual) después de la administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la paciente exhibe una pérdida de sangre menstrual 30 reducida de menos de 80 ml por ciclo menstrual dentro de aproximadamente 2 semanas de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días de la primera administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la paciente exhibe una pérdida de sangre menstrual reducida de menos 35 de 80 ml por ciclo menstrual dentro de aproximadamente 1 semana de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días de la primera administración del compuesto a la paciente.
- 40 En algunas realizaciones, la paciente presenta una pérdida de sangre menstrual que se reduce en aproximadamente un 25 % o más en volumen por ciclo menstrual, como aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 50 % en volumen por ciclo, o más (por ejemplo, pérdida de sangre menstrual que se reduce en un 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o 50 % en volumen por ciclo menstrual, o más) después de la administración del compuesto a la paciente en relación con una medición del volumen de pérdida de sangre menstrual exhibida por la paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto. En algunas realizaciones, la paciente presenta una pérdida de sangre menstrual que se reduce en aproximadamente un 25 % o más en volumen por ciclo menstrual en relación con una medición del volumen de pérdida de sangre menstrual exhibida 45 por la paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto, como aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 50 % en volumen por ciclo, dentro de aproximadamente 2 semanas de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días de la primera administración del compuesto a la paciente. En algunas realizaciones, la paciente presenta una pérdida de sangre menstrual que se reduce en 50 aproximadamente un 25 % o más en volumen por ciclo menstrual en relación con una medición del volumen de pérdida de sangre menstrual exhibida por la paciente antes del inicio del tratamiento con el compuesto, como aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 50 % en volumen por ciclo, dentro de aproximadamente 1 semana de la primera administración del compuesto a la paciente, como dentro de aproximadamente 3 días, 4 días, 5 días, 6 días o 7 días de la primera administración del compuesto a la paciente.
- 55 En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración baja sostenida de progesterona sérica después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, el paciente puede presentar una concentración baja sostenida de progesterona sérica durante hasta 12 días, 24 días, 36 días, 42 días, 48 días, 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 52 semanas, 64 semanas o 76 semanas, o más (por ejemplo, durante aproximadamente 8 días a aproximadamente 42 días, o más) después de la primera administración del compuesto al paciente, como durante aproximadamente 1 día, 2 días consecutivos, 3 días consecutivos, 4 días consecutivos, 5 días consecutivos, 6 días consecutivos, 7 días consecutivos, 8 días

- | | |
|----|---|
| | consecutivos, 9 días consecutivos, 10 días consecutivos, 11 días consecutivos, 12 días consecutivos, 13 días consecutivos, 14 días consecutivos, 15 días consecutivos, 16 días consecutivos, 17 días consecutivos, 18 días consecutivos, 19 días consecutivos, 20 días consecutivos, 21 días consecutivos días, 22 días consecutivos, 23 días consecutivos, 24 días consecutivos, 25 días consecutivos, 26 días consecutivos, 27 días consecutivos, 28 días consecutivos, 29 días consecutivos, 30 días consecutivos, 31 días consecutivos, 32 días consecutivos, 33 días consecutivos, 34 días consecutivos, 35 días consecutivos, 36 días consecutivos, 37 días consecutivos, 38 días consecutivos, 39 días consecutivos, 40 días consecutivos, 41 días consecutivos, 42 días consecutivos, o más, después de la primera administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente exhibe una concentración de progesterona sérica de aproximadamente 0.5 nM a aproximadamente 0.7 nM después de la administración del compuesto al paciente. Por ejemplo, el paciente puede presentar una concentración sérica de progesterona de 0.50 nM, 0.55 nM, 0.60 nM, 0.65 nM o 0.70 nM después de la administración del compuesto al paciente. Como los niveles séricos de progesterona están correlacionados positivamente con la ovulación, los antagonistas de GnRH descritos en este documento pueden suprimir la ovulación en la paciente, por ejemplo, durante la duración de un ciclo de tratamiento. |
| 5 | |
| 10 | |
| 15 | En algunas realizaciones, el paciente presenta un dolor pélvico reducido después de la administración del compuesto al paciente, por ejemplo, según se evalúa utilizando una puntuación de calificación numérica y/o una puntuación de calificación verbal como se describe en este documento. |
| 20 | En algunas realizaciones, el paciente presenta un dolor de espalda reducido luego de la administración del compuesto al paciente, por ejemplo, según se evalúa utilizando una puntuación de calificación numérica y/o una puntuación de calificación verbal como se describe en este documento. |
| 25 | En algunas realizaciones, el paciente no presenta una reducción en la densidad mineral ósea mayor al 5 % después de la administración del compuesto al paciente. En algunas realizaciones, el paciente no presenta una reducción en la densidad mineral ósea mayor al 1 % luego de la administración del compuesto al paciente. |
| 30 | En algunas realizaciones, la densidad mineral ósea se evalúa mediante absorciometría de rayos X de energía dual, por ejemplo, en la columna o el fémur del paciente. |
| 35 | En algunas realizaciones, la densidad mineral ósea se evalúa comparando la concentración de BAP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de BAP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración. |
| 40 | En algunas realizaciones, la densidad mineral ósea se evalúa comparando la concentración de DPD en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de DPD en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración. |
| 45 | En algunas realizaciones, la densidad mineral ósea se evalúa comparando la concentración de CTX en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de CTX en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración. |
| 50 | En algunas realizaciones, la densidad mineral ósea se evalúa comparando la concentración de P1NP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente después de la administración con la concentración de P1NP en una muestra (por ejemplo, una muestra de orina) aislada del paciente antes de la administración. |
| 55 | En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente diariamente (por ejemplo, una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día) durante uno o más ciclos de tratamiento. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente diariamente (por ejemplo, una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día) durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno con una duración de aproximadamente 4 a 72 semanas, o más. Por ejemplo, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se puede administrar al paciente diariamente (por ejemplo, una vez al día y/o en cualquiera de las dosis diarias especificadas anteriormente) durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno con una duración de aproximadamente 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas, 53 semanas, 54 semanas, 55 semanas, 56 semanas, 57 semanas, 58 semanas, 59 semanas, 60 semanas, 61 semanas, 62 semanas, 63 semanas, 64 semanas, 65 semanas, 66 semanas, 67 semanas, 68 semanas, 69 semanas, 70 semanas, 71 semanas, 72 semanas o más. |

el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 24 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 36 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 48 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 52 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 64 semanas. En algunas realizaciones, el compuesto (por ejemplo, y el tratamiento adyuvante) se administra al paciente durante uno o más ciclos de tratamiento (por ejemplo, diariamente, como una vez al día y/o en cualquiera de las dosis especificadas anteriormente por día), y cada ciclo de tratamiento dura un período de aproximadamente 72 semanas. En otro aspecto, la divulgación presenta un kit que contiene un compuesto representado por la fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y puede incluir además un prospecto, tal como un prospecto con instrucciones para que un usuario del kit lleve a cabo un método de cualquiera de los aspectos o realizaciones de la invención descritos en la presente. En algunas realizaciones, el compuesto en el kit es la sal de colina del compuesto representado por la fórmula (I), la cual se muestra como fórmula (II) a continuación.



En algunas realizaciones, el kit contiene el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, la sal de colina de este) en una cantidad de alrededor de 100 mg por forma de dosificación unitaria (por ejemplo, 100 mg por forma de dosificación unitaria). En algunas realizaciones, el kit contiene el compuesto anterior o la sal farmacéuticamente aceptable de este (por ejemplo, la sal de colina de este) en una cantidad de alrededor de 200 mg por forma de dosificación unitaria (por ejemplo, 200 mg por forma de dosificación unitaria). El kit puede contener el compuesto en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del compuesto en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

En algunas realizaciones, el kit incluye además una composición farmacéutica que contiene el tratamiento adyuvante, tal como un estrógeno y/o una progestina que se describen anteriormente o en la presente.

En algunas realizaciones, el kit contiene un estrógeno, tal como β17-estradiol. El β17-estradiol se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 2.5 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg o 2.5 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener el β17-estradiol en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del β17-estradiol en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

En algunas realizaciones, el estrógeno es etinilestradiol. El etinilestradiol se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 1.0 µg a alrededor de 6.0 µg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 1.0 µg, 1.1 µg, 1.2 µg, 1.3 µg, 1.4 µg, 1.5 µg, 1.6 µg, 1.7 µg, 1.8 µg, 1.9 µg, 2.0 µg, 2.1 µg, 2.2 µg, 2.3 µg, 2.4 µg, 2.5 µg, 2.6 µg, 2.7 µg, 2.8 µg, 2.9 µg, 3.0 µg, 3.1 µg, 3.2 µg, 3.3 µg, 3.4 µg, 3.5 µg, 3.6 µg, 3.7 µg, 3.8 µg, 3.9 µg, 4.0 µg, 4.1 µg, 4.2 µg, 4.3 µg, 4.4 µg, 4.5 µg, 4.6 µg, 4.7 µg, 4.8

μg , 4.9 μg , 5.0 μg , 5.1 μg , 5.2 μg , 5.3 μg , 5.4 μg , 5.5 μg , 5.6 μg , 5.7 μg , 5.8 μg , 5.9 μg o 6.0 μg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener etinilestradiol en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día de etinilestradiol en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

- 5 En algunas realizaciones, el estrógeno es un estrógeno conjugado, tal como estrógeno equino conjugado. El estrógeno conjugado se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 2.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg o 2.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener el estrógeno conjugado en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del estrógeno conjugado en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

10 En algunas realizaciones, el kit contiene progestina. En algunas realizaciones, la progestina se selecciona del grupo que consiste en noretindrona o un éster de esta, tal como acetato de noretindrona, u otro agente tal como progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona o drospirenona.

15 En algunas realizaciones, la progestina es noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona.

20 En algunas realizaciones, la progestina es noretindrona. La noretindrona se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 5.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg o 5.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener la noretindrona en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día de la noretindrona en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

25 En algunas realizaciones, la progestina es acetato de noretindrona. El acetato de noretindrona se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 5.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg o 5.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener el acetato de noretindrona en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del acetato de noretindrona en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

30 En algunas realizaciones, la progestina es progesterona. La progesterona se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 50 mg a alrededor de 250 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg o 250 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener la progesterona en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día de la progesterona en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más

35 En algunas realizaciones, la progestina es norgestimato. El norgestimato puede estar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.01 mg a alrededor de 2.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.01 mg, 0.02 mg, 0.03 mg, 0.04 mg, 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg o 2.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener el norgestimato en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del norgestimato en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.

40 En algunas realizaciones, la progestina es medroxiprogesterona. La medroxiprogesterona se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 10.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg,

- 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg, 5.0 mg, 5.1 mg, 5.2 mg, 5.3 mg, 5.4 mg, 5.5 mg, 5.6 mg, 5.7 mg, 5.8 mg, 5.9 mg, 6.0 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7.0 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, 8.0 mg, 8.1 mg, 8.2 mg, 8.3 mg, 8.4 mg, 8.5 mg, 8.6 mg, 8.7 mg, 8.8 mg, 8.9 mg, 9.0 mg, 9.1 mg, 9.2 mg, 9.3 mg, 9.4 mg, 9.5 mg, 9.6 mg, 9.7 mg, 9.8 mg, 9.9 mg o 10.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener la medroxiprogesterona en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día de la medroxiprogesterona en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.
- 10 En algunas realizaciones, la progestina es drospirenona. La drospirenona se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 1.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg o 1.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener la drospirenona en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día de la drospirenona en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.
- 15 En algunas realizaciones, el kit contiene un estrógeno y una progestina, tal como β 17-estradiol y noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona. El β 17-estradiol se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 2.5 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg o 2.5 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener el β 17-estradiol en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del β 17-estradiol en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más. La noretindrona o el compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona (por ejemplo, acetato de noretindrona) se puede encontrar presente en el kit en una cantidad de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 5.0 mg por forma de dosificación unitaria, tal como en una cantidad de alrededor de 0.05 mg, 0.06 mg, 0.07 mg, 0.08 mg, 0.09 mg, 0.1 mg, 0.2 mg, 0.3 mg, 0.4 mg, 0.5 mg, 0.6 mg, 0.7 mg, 0.8 mg, 0.9 mg, 1.0 mg, 1.1 mg, 1.2 mg, 1.3 mg, 1.4 mg, 1.5 mg, 1.6 mg, 1.7 mg, 1.8 mg, 1.9 mg, 2.0 mg, 2.1 mg, 2.2 mg, 2.3 mg, 2.4 mg, 2.5 mg, 2.6 mg, 2.7 mg, 2.8 mg, 2.9 mg, 3.0 mg, 3.1 mg, 3.2 mg, 3.3 mg, 3.4 mg, 3.5 mg, 3.6 mg, 3.7 mg, 3.8 mg, 3.9 mg, 4.0 mg, 4.1 mg, 4.2 mg, 4.3 mg, 4.4 mg, 4.5 mg, 4.6 mg, 4.7 mg, 4.8 mg, 4.9 mg o 5.0 mg por forma de dosificación unitaria. El kit puede contener la noretindrona o el compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona (por ejemplo, acetato de noretindrona) en una o más formas de dosificación unitarias, tal como una cantidad de formas de dosificación unitarias suficiente para la administración una vez al día del compuesto en el período de 1 día a 30 días, 1 día a 60 días, 1 día a 90 días, 1 día a 120 días o más.
- 20 En algunas realizaciones, el kit contiene el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, y el tratamiento adyuvante (por ejemplo, estrógeno y/o progestina) en una composición de dosis fija, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida que contiene cada uno de estos agentes combinados unos con otros. En algunas realizaciones, el compuesto, estrógeno y progestina, cuando se encuentran presentes, lo están cada uno en composiciones farmacéuticas individuales. En algunas realizaciones, el compuesto se encuentra presente en una composición farmacéutica, y se encuentran presentes el estrógeno y la progestina, combinados entre sí, en una composición farmacéutica individual.
- 25 Definiciones
- 30 Tal como se usa en la presente, la expresión «alrededor de» hace referencia a un valor que está no más del 10 % por encima o por debajo del valor que se describe. Por ejemplo, un valor de «alrededor de 5 nM» hace referencia a una cantidad que es de 4.5 nM a 5.5 nM.
- 35 Tal como se usa en la presente, la expresión «tratamiento adyuvante» hace referencia a la administración de estrógeno durante el régimen de tratamiento, tal como el tratamiento con un antagonista de GnRH (por ejemplo, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, tal como se describe en la presente), de forma de contrarrestar los efectos secundarios que se pueden asociar de otra manera a la supresión excesiva de estradiol. Dichos efectos secundarios pueden incluir, por ejemplo, una reducción de la densidad mineral ósea (BMD). Es posible evaluar la BMD de un paciente mediante radioabsorcíometría de doble energía, por ejemplo, de la médula o el fémur del paciente. El tratamiento adyuvante se puede administrar a un paciente de acuerdo con los métodos descritos en la presente de forma de mitigar una reducción en la BMD provocada por la administración de un antagonista de GnRH. Por ejemplo,
- 40
- 45

se puede administrar el tratamiento adyuvante a un paciente sometido a tratamiento con antagonista de GnRH, de forma tal que el paciente no exhibe una reducción en la BMD de más de 5 % (por ejemplo, menor o igual a 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.9 %, 0.8 %, 0.7 %, 0.6 %, 0.5 %, 0.4 %, 0.3 %, 0.2 %, 0.1 % o menos). El tratamiento adyuvante puede incluir estrógeno en forma de β 17-estradiol, etinilestrógeno o un estrógeno conjugado, tal como un estrógeno equino conjugado y puede incluir uno o más agentes adicionales, tal como una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona, entre otras progestinas, tales como progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona y drosoprieno). El tratamiento adyuvante se puede formular para administración oral, tal como en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida. El tratamiento adyuvante puede incluir una coformulación que contiene estrógeno (por ejemplo, en forma de β 17-estradiol) y un agente adicional, tal como una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona). Por ejemplo, el tratamiento adyuvante se puede administrar a un paciente en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida que contiene tanto estrógeno (por ejemplo, en forma de β 17-estradiol) como una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona). En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra como una combinación de dosis fija que contiene un antagonista de GnRH, estrógeno y uno o más agentes adicionales, tal como una progestina, en una composición farmacéutica única. Por ejemplo, es posible administrar un tratamiento adyuvante como una combinación de dosis fija de un antagonista de GnRH, estrógeno (por ejemplo, en forma de E2) y una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona) en forma de una composición farmacéutica única, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida únicos.

Tal como se usa en la presente, el término «afinidad» hace referencia a la fuerza de una interacción de unión entre dos moléculas, tal como un ligando y un receptor. Tal como se usa en la presente, se pretende que « K_i » haga referencia a la inhibición constante de un antagonista para una molécula de interés particular y se puede expresar como una concentración molar (M). Los valores de K_i para interacciones entre objetivo y antagonista se pueden determinar, por ejemplo, con métodos establecidos en la técnica. Los métodos que se pueden usar para determinar la K_i de un antagonista para una diana molecular incluyen experimentos de unión competitivos, por ejemplo, tal como se describe en US 9 040 693. Tal como se usa en la presente, « K_d » hace referencia a la constante de disociación que se puede obtener, por ejemplo, de la relación de la constante de velocidad para la disociación de dos moléculas (k_d) a la constante de velocidad para la asociación de las dos moléculas (k_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_d para interacciones entre ligando y receptor se pueden determinar, por ejemplo, con métodos establecidos en la técnica. Los métodos que se pueden usar para determinar la K_d de una interacción de receptor y ligando incluyen la resonancia de plasmones superficiales, por ejemplo, mediante el uso de un sistema de biodetección tal como un sistema BIACORE®.

Tal como se usa en la presente, el término «amenorrea» hace referencia a la ausencia de menstruación en una paciente de sexo femenino, tal como una paciente humana de sexo femenino que se somete a tratamiento con antagonista de GnRH de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente. Como tal, la amenorrea es un indicador clínico de menstruación reducida, tal como menstruación reducida en una paciente con miomas uterinos que se somete a tratamiento con antagonista de GnRH de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente.

Tal como se usan en la presente, los términos «beneficio» y «respuesta» se usan de forma intercambiable en el contexto de un sujeto, tal como un sujeto humano de sexo femenino que tiene miomas uterinos y/o padece de menstruación intensa. Estos términos hacen referencia a cualquier mejora clínica en la afección del sujeto. Los ejemplos de beneficios en el contexto de un sujeto que padece de miomas uterinos y/o que exhibe sangrado menstrual fuerte y recibe tratamiento con un antagonista de GnRH descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto tieno[3,4d]pirimidina, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal colina de este) incluyen, de modo no taxativo, (i) una reducción del sangrado menstrual de un valor inicial de, por ejemplo, 80 ml o más por ciclo menstrual (registrado antes del inicio del tratamiento de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente) hasta un valor reducido de, por ejemplo, 60 ml, 55 ml, 50 ml, 45 ml, 40 ml, 35 ml, 30 ml, 25 ml, 20 ml, 15 ml, 10 ml, 5, ml o menos, de sangrado menstrual por ciclo menstrual luego de la administración del antagonista de GnRH, (ii) una reducción en el sangrado menstrual, por ejemplo, de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción en el sangrado menstrual de 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 % o más (por ejemplo, 100 %) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual por el paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente, (iii) la aparición de amenorrea luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente, tal como amenorrea, que se mantiene, por ejemplo,

durante un período de al menos alrededor de 5 días, al menos alrededor de 7 días, al menos alrededor de 10 días, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas, al menos alrededor de 24 semanas, al menos alrededor de 28 semanas, al menos alrededor de 32 semanas, al menos alrededor de 36 semanas, 5 al menos alrededor de 40 semanas, al menos alrededor de 44 semanas, al menos alrededor de 48 semanas, al menos alrededor de 52 semanas o más, tal como durante un período de alrededor de 5 días a alrededor de 52 semanas, (iv) una reducción en la cantidad de días durante un ciclo menstrual del paciente en que el paciente exhibe sangrado menstrual luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente, tal como una reducción de alrededor de 1 % a alrededor de 100 % (por ejemplo, una reducción de alrededor de 1 día a 10 alrededor de 28 días en un ciclo menstrual de 28 días, tal como una reducción de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días o 28 días, o la totalidad de los días en el ciclo menstrual del paciente) y (v) un aumento en la concentración de hemoglobina 15 en suero, por ejemplo, de alrededor de 1 % a 100 % o más, tal como un aumento de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% 20 o más, en el paciente luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente.

Tal como se usan en la presente, «cristalino» o «forma cristalina» significan un estado físico que es un arreglo tridimensional regular de átomos, iones, moléculas o arreglos moleculares. Las formas cristalinas tienen 25 arreglos reticulados de bloques de construcción conocidos como «unidades asimétricas» que se disponen de acuerdo con simetrías definidas en células unitarias que se repiten en tres dimensiones. En contraste, «amorfo» o «forma amorfa» hacen referencia a una estructura desordenada (no ordenada). Es posible determinar el estado físico de un compuesto terapéutico mediante ejemplos de técnicas tales como difracción de rayos X, microscopía de luz polarizada y/o calorimetría diferencial de barrido.

Tal como se usa en la presente, el término «dosis» hace referencia a la cantidad de un agente terapéutico, tal como el antagonista de GnRH descrito en la presente, el que se administra a un sujeto durante un período de tiempo determinado para el tratamiento de un trastorno o una afección, de modo de reducir el volumen de menstruación en un sujeto mamífero de sexo femenino (por ejemplo, un sujeto humano de sexo femenino). Un agente terapéutico tal como se describe en la presente, tal como un antagonista de GnRH representado por la fórmula (I), en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina representada por la fórmula (II), en la presente, se puede administrar en una dosis única o en múltiples dosis, 30 por ejemplo, en un período de tratamiento dado. En cada caso, el agente terapéutico se puede administrar con una o más formas de dosificación unitarias del agente terapéutico. En el caso de la administración con dos o más formas de dosificación unitarias, las formas de dosificación unitarias se pueden administrar al mismo tiempo o en distintos momentos, por ejemplo, por la misma vía de administración o por vías diferentes. Por ejemplo, una dosis única de 200 mg de un agente terapéutico, tal como un antagonista de GnRH descrito en la presente, se puede administrar (por ejemplo, por vía oral), por ejemplo, con una forma de dosificación unitaria 35 única de 200 mg del agente terapéutico (tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida que contiene 200 mg del agente terapéutico) o dos formas de dosificación unitarias de 100 mg del agente terapéutico (tal como dos comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, polvos, soluciones líquidas o suspensiones líquidas que contienen 100 mg del agente terapéutico cada una). De manera similar, 40 una dosis única de 100 mg de un agente terapéutico, tal como un antagonista de GnRH descrito en la presente, se puede administrar (por ejemplo, por vía oral), por ejemplo, con una forma de dosificación unitaria única de 100 mg del agente terapéutico (tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida que contiene 100 mg del agente terapéutico) o dos formas de dosificación unitarias de 50 mg del agente terapéutico (tal como dos comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, polvos, soluciones líquidas o suspensiones líquidas que contienen 50 mg del agente terapéutico cada una).

Tal como se usa en la presente, la expresión «radioabsorcíometría de doble energía» (DEXA) hace referencia 55 a un método espectroscópico para medir la densidad mineral ósea en un paciente (por ejemplo, un paciente humano) en el cual se transmite la radiación de rayos X de dos frecuencias diferentes hacia el hueso diana del paciente. Posteriormente, se puede correlacionar la absorción de la radiación transmitida con una medida de la densidad mineral ósea en el hueso diana. Se describen métodos para determinar la densidad mineral ósea con DEXA de forma detallada, por ejemplo, en Mazess et al., *American Journal of Clinical Nutrition* 51:1106-1112 (1990).

Tal como se usa en la presente, el término «endógeno» describe una molécula (por ejemplo, un polipéptido, 60 ácido nucleico o cofactor) que se encuentra naturalmente en un organismo particular (por ejemplo, un ser humano) o en una ubicación particular en un organismo (por ejemplo, un órgano, un tejido o una célula, tal como una célula humana).

Tal como se usa en la presente, el término «exógeno» describe una molécula (por ejemplo, un polipéptido,

ácido nucleico o cofactor) que no se encuentra naturalmente en un organismo particular (por ejemplo, un ser humano) o en una ubicación particular en un organismo (por ejemplo, un órgano, un tejido o una célula, tal como una célula humana). Los materiales exógenos incluyen los provistos desde una fuente externa a un organismo o a materia cultivada extraída de esta.

5 Tal como se usan en la presente, la expresión «antagonista de hormona liberadora de gonadotropina» o «antagonista de GnRH» hace referencia a un compuesto capaz de inhibir el receptor de hormona liberadora de gonadotropina, por ejemplo, de forma que se inhiba la liberación de una o más gonadotropinas (tal como hormona estimulante de folículos y hormona luteinizante). Los antagonistas de GnRH para uso con las 10 composiciones y los métodos descritos en la presente incluyen derivados y variantes de tieno[3,4d]pirimidina, tales como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 9 169 266.

15 Tal como se usa en la presente, las expresiones «menstruación intensa», «sangrado menstrual intenso» y «menorragia» se usan de forma intercambiable y hacen referencia a una menstruación inusualmente elevada, tal como un sangrado menstrual de 80 ml o más (por ejemplo, 80 ml, 90 ml, 100 ml, 110 ml, 120 ml, 130 ml, 140 ml, 150 ml, 160 ml, 170 ml, 180 ml, 190 ml, 200 ml o más) por ciclo menstrual («The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss». *The Obstetrician & Gynaecologist* 6:88-92 (2004)).

20 Tal como se usa en la presente, « IC_{50} » hace referencia a la concentración de una sustancia (antagonista) que reduce la eficacia de un agonista de referencia o la actividad constitutiva o una diana biológica en 50 %, por ejemplo, tal como se mide en un ensayo de unión de ligandos competitivos. Ejemplos de ensayos de unión de ligandos competitivos incluye ensayos de unión de radioligandos competitivos, ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y ensayos con base en anisotropía fluorescente, entre otros conocidos en la técnica.

25 Tal como se usa en la presente en el contexto de proveer o administrar dos o más agentes terapéuticos a un sujeto, tal como en el contexto de proveer o administrar un antagonista de GnRH descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto tieno[3,4d]pirimidina descrito en la presente, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este) y el tratamiento adyuvante a un sujeto, la expresión «en combinación con» hace referencia a la administración de los dos o más agentes terapéuticos a un sujeto (por ejemplo, un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano de sexo femenino que padece de miomas uterinos) ya sea (i) de forma simultánea o (ii) en momentos distintos, de forma que el agente administrado en segundo lugar se provea al sujeto mientras exista una concentración detectable del agente administrado en primer lugar o un metabolito de este, en el plasma y/o uno o más tejidos o glándulas (por ejemplo, tejido pituitario) del sujeto. Por ejemplo, un agente terapéutico (tal como un antagonista de GnRH descrito en la presente) se puede administrar a un sujeto en combinación con otro agente o agentes terapéuticos (por ejemplo, uno o más agentes de tratamiento adyuvante descritos en la presente) mediante la administración de todos los agentes al sujeto al mismo tiempo, tal como en una composición farmacéutica única o en composiciones individuales que se administran al sujeto de forma simultánea (por ejemplo, por la misma vía o por vías de administración diferentes). En otro ejemplo, se puede administrar un agente terapéutico a un sujeto en combinación con otro al administrar al sujeto, en primer lugar, un agente terapéutico y administrar posteriormente el otro agente terapéutico, ya sea por la misma vía de administración o por una diferente, mientras que todavía existe una cantidad detectable del primer agente en el plasma y/o tejidos del sujeto. Luego de la primera administración de cada agente (por ejemplo, de forma simultánea o en momentos diferentes), no es necesario que el sujeto reciba los agentes restantes cada vez que recibe una dosis del primer agente. Por ejemplo, dos o más agentes se consideran administrados «en combinación» entre sí cuando el sujeto recibe una dosificación diaria de un primer agente y una dosificación semanal de los agentes restantes, siempre que todavía exista una concentración detectable del agente administrado más temprano o un metabolito de este en el plasma y/o uno o más tejidos o glándulas del sujeto al momento de la administración del agente administrado más tarde. El momento de administración de ambos agentes o más no tiene porqué coincidir.

50 Tal como se usa en la presente, la expresión «ciclo menstrual» hace referencia a un ciclo recurrente de cambios fisiológicos en el sexo femenino, tal como los seres humanos de sexo femenino, que se asocia a la fertilidad reproductiva. Si bien la duración del ciclo puede variar entre mujeres, en general, se suele considerar que 28 días es representativo del ciclo de ovulación promedio en los seres humanos de sexo femenino.

55 Tal como se usa en la presente, la «calificación en una escala numérica» (NRS) hace referencia a una calificación en una escala numérica de 11 puntos de 0 a 10 que indica el grado de dolor que experimenta un paciente. Por ejemplo, una calificación de 0 puede indicar que el paciente no experimenta dolor, al tiempo que calificaciones de 1-3 pueden indicar que el paciente experimenta dolor leve. Una calificación de 4-6 puede indicar que el paciente experimenta dolor moderado y una calificación de 7-10 puede indicar que el paciente experimenta dolor grave. Usualmente, para determinar una calificación de NRS, se pide al paciente que indique el nivel de dolor que experimenta en el momento, así como el dolor que experimentó en los momentos de mayor y menor intensidad. Se describen métodos para determinar una NRS de forma detallada, por ejemplo, en McCaffery et al., *Pain: Clinical Manual for Nursing Practice*. Baltimore (1993).

Tal como se usa en la presente en el contexto de la administración de un agente terapéutico, el término «periódicamente» hace referencia a la administración del agente dos o más veces durante el transcurso de un período de tratamiento (por ejemplo, dos o más veces por día, por semana, por mes o por año).

Tal como se usa en la presente, la expresión «composición farmacéutica» significa una mezcla que contiene 5 un compuesto terapéutico a administrar a un paciente, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano, para evitar, tratar o controlar una afección o enfermedad particular que afecta al mamífero, tal como miomas uterinos o menstruación intensa, por ejemplo, que resulta de estos.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión «farmacéuticamente aceptable» hace referencia a aquellos 10 compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son adecuados para el contacto con los tejidos de un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, un humano) sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesiva u otras complicaciones problemáticas que están en consonancia con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en la presente, el término «muestra» hace referencia a una muestra (por ejemplo, sangre, 15 componente de la sangre (por ejemplo, suero o plasma), orina, saliva, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, tejido (por ejemplo, de placenta o dérmico), líquido pancreático, biopsia de vellosidades coriónicas y células) aisladas de un paciente.

Tal como se usan en la presente, las expresiones «se une específicamente» y «se une» hacen referencia a 20 una reacción de unión que determina la presencia de una proteína particular en una población heterogénea de proteínas y otras moléculas biológicas reconocida, por ejemplo, por un ligando de forma particular. Un ligando (por ejemplo, una proteína, proteoglucano o glucosaminoglucano) que se une específicamente a una proteína se unirá a la proteína, por ejemplo, con una K_D de menos de 100 nM. Por ejemplo, un ligando que se une específicamente a una proteína se puede unir a la proteína con una K_D de hasta 100 nM (por ejemplo, entre 1 25 pM y 100 nM). Un ligando que no exhibe unión específica por una proteína o un dominio de este puede exhibir una K_D de más de 100 nM (por ejemplo, mayor de 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nm, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1 μ M, 100 μ M, 500 μ M o 1 mM) para dicha proteína particular o un dominio de este. Es posible usar una variedad de formatos de ensayo para determinar la afinidad de un ligando por una proteína específica. Por ejemplo, se usan ensayos ELISA de fase sólida de forma rutinaria para identificar ligandos que se unen específicamente a una proteína objetivo. Por ejemplo, vea Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, Nueva York (1988) y Harlow & Lane, *Using Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold 30 Spring Harbor Press, Nueva York (1999), para una descripción de formatos de ensayos y condiciones que se pueden usar para determinar la unión a proteínas específica.

Tal como se usan en la presente, los términos «sujeto» y «paciente» se usan de forma indistinta y hacen 35 referencia a un organismo, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que recibe tratamiento para una afección o enfermedad particular descrita en la presente (tal como menstruación intensa en un paciente con miomas uterinos) o que se diagnostica que tiene una afección o enfermedad de acuerdo con los métodos descritos en la presente. Ejemplos de pacientes incluyen mamíferos, tales como seres humanos, que reciben tratamiento para enfermedades o afecciones, por ejemplo, menstruación intensa. Estos pacientes que se encuentran «en necesidad de tratamiento» con un antagonista de GnRH de acuerdo con los regímenes de dosificación descritos en la presente incluyen, por ejemplo, pacientes de sexo femenino ya diagnosticados con 40 miomas uterinos, tal como pacientes humanas de sexo femenino que presentan sangrado menstrual mayor de 40 ml por ciclo menstrual, tal como pacientes humanas de sexo femenino que presentan sangrado menstrual de 80 ml o más por ciclo menstrual. El sangrado menstrual de 80 ml o más por ciclo menstrual es indicador de menstruación intensa, al que también se hace referencia como menorragia (The Menorrhagia Research Group. Quantification of menstrual blood loss. *The Obstetrician & Gynaecologist* 6:88-92 (2004)). Los pacientes que 45 necesitan el tratamiento con antagonista de GnRH de acuerdo con los regímenes de dosificación de antagonista de GnRH descritos en la presente, tal como un régimen de dosificación para la administración de derivados y variantes de tieno[3,4d]pirimidina, tales como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotiено [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente 50 aceptable de este, tal como la sal de colina de este, incluyen las pacientes humanas de sexo femenino que presentan menorragia, tal como aquellas que presentan miomas uterinos o se les ha diagnosticado. Por ejemplo, las pacientes que se pueden tratar con las composiciones y los métodos descritos en la presente incluyen aquellas que (i) exhiben menstruación intensa (por ejemplo, pérdidas de 80 ml a 200 ml, o más, por ciclo menstrual, tal como pérdidas de 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 105 ml, 110 ml, 115 ml, 120 ml, 125 ml, 130 ml, 135 ml, 140 ml, 145 ml, 150 ml, 155 ml, 160 ml, 165 ml, 170 ml, 175 ml, 180 ml, 185 ml, 190 ml, 195 ml, 200 ml o más, por ciclo menstrual), (ii) han exhibido menstruación intensa (por ejemplo, pérdidas de 80 ml a 200 ml, o más, por ciclo menstrual, tal como pérdidas de 80 ml, 85 ml, 90 ml, 95 ml, 100 ml, 105 ml, 110 ml, 115 ml, 120 ml, 125 ml, 130 ml, 135 ml, 140 ml, 145 ml, 150 ml, 155 ml, 160 ml, 165 ml, 170 ml, 175 ml, 180 ml, 185 ml, 190 ml, 195 ml, 200 ml o más, por ciclo menstrual) para cada uno de los dos ciclos menstruales anteriores, (iii) tienen ciclos menstruales de alrededor de 21 días a alrededor de 40 días, tal como ciclos 55 menstruales de alrededor de 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 29 días, 30 días, 31 días, 32 días, 33 días, 34 días, 35 días, 36 días, 37 días, 38 días, 39 días o 40 días, (iv) son premenopáusicas y/o (v) se les ha diagnosticado miomas uterinos. Las pacientes que se pueden tratar con un

5 régimen de dosificación de antagonista de GnRH descrito en la presente incluyen aquellas que exhiben una, varias o todas las características que siguen a continuación, por ejemplo, antes de la primera administración del antagonista de GnRH (tal como un compuesto de tieno[3,4d]pirimidina, por ejemplo, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este).

Tal como se usa en la presente en el contexto de un antagonista de GnRH, tal como un compuesto tieno[3,4d]pirimidina, por ejemplo, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, la expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» hace referencia a una cantidad del antagonista de GnRH que logra un resultado de tratamiento beneficioso para un sujeto que padece de miomas uterinos y/o que presenta menstruación intensa. Por ejemplo, «cantidades terapéuticamente eficaces» de un antagonista de GnRH descrito en la presente son cantidades capaces de lograr (i) una reducción del sangrado menstrual de un valor inicial de, por ejemplo, 80 ml o más por ciclo menstrual (registrado antes del inicio del tratamiento de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente) hasta un valor reducido de, por ejemplo, 60 ml, 55 ml, 50 ml, 45 ml, 40 ml, 35 ml, 30 ml, 25 ml, 20 ml, 15 ml, 10 ml, 5, ml o menos, de sangrado menstrual por ciclo menstrual luego de la administración del antagonista de GnRH, (ii) una reducción en el sangrado menstrual, por ejemplo, de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción en el sangrado menstrual de 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.9 %, 99.99 % o más (por ejemplo, 100 %) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual por el paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente, (iii) la aparición de amenorrea luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente, tal como amenorrea, que se mantiene, por ejemplo, durante un período de al menos alrededor de 5 días, al menos alrededor de 7 días, al menos alrededor de 10 días, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, 25 al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas, al menos alrededor de 24 semanas, al menos alrededor de 28 semanas, al menos alrededor de 32 semanas, al menos alrededor de 36 semanas, al menos alrededor de 40 semanas, al menos alrededor de 44 semanas, al menos alrededor de 48 semanas, al menos alrededor de 52 semanas o más, tal como durante un período de alrededor de 5 días a alrededor de 52 semanas, (iv) una reducción en la cantidad de días durante un ciclo menstrual del paciente en que el paciente exhibe sangrado menstrual luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente, tal como una reducción de alrededor de 1 % a alrededor de 100 % (por ejemplo, una reducción de alrededor de 1 día a alrededor de 28 días en un ciclo menstrual de 28 días, tal como una reducción de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días o 28 días, o la totalidad de los días en el ciclo menstrual del paciente) y (v) un aumento en la concentración de hemoglobina en suero, por ejemplo, de alrededor de 1 % a 100 % o más, tal como un aumento de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% o más, en el paciente luego de la administración del antagonista de GnRH al paciente.

Tal como se usan en la presente, los términos «tratar» o «tratamiento» hacen referencia al tratamiento terapéutico cuyo objetivo es prevenir o enlentecer (reducir) un trastorno o cambio fisiológico no deseado, tal como la menstruación intensa en un paciente que presenta y/o se le ha diagnosticado anteriormente que padece de miomas uterinos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados indicadores del éxito del tratamiento de un paciente que padece de miomas uterinos tal como se describe en la presente incluyen, de modo no taxativo, alivio de síntomas, tal como reducción de sangrado menstrual en pacientes que padecen de miomas uterinos. A modo de ejemplo no taxativo, los miomas uterinos en un paciente, tal como una paciente humana de sexo femenino, se pueden considerar para ser tratados con un régimen de dosificación descrito en la presente si la paciente presenta una reducción del sangrado menstrual de un valor inicial de 80 ml por ciclo menstrual o más (registrado antes del inicio del tratamiento de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente) a un valor reducido de, por ejemplo, 60 ml, 55 ml, 50 ml, 45 ml, 40 ml, 35 ml, 30 ml, 25 ml, 20 ml, 15 ml, 10 ml, 5, ml o menos, de sangrado menstrual por ciclo menstrual luego de la administración de un antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, a un paciente de acuerdo con un régimen de dosificación descrito en la presente. La reducción de sangrado menstrual puede ocurrir, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. Esta reducción de sangrado menstrual por ciclo menstrual puede ocurrir, por ejemplo, durante el último ciclo menstrual del paciente de un período de tratamiento de 24 semanas. Un indicador clínico adicional de tratamiento exitoso de miomas uterinos en un paciente es un hallazgo que presenta el paciente, por ejemplo, una reducción del sangrado menstrual de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción de sangrado menstrual de 25%, 30%, 35%,

40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99% o más (por ejemplo, 100%) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual del paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. Por ejemplo, el tratamiento exitoso de miomas uterinos se puede señalizar tras el hallazgo de que el paciente presenta una reducción de sangrado menstrual de 50 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción de sangrado menstrual de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99% o más (por ejemplo, 100%) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual del paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. La reducción de sangrado menstrual puede tener lugar, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. En algunas realizaciones, se observó la reducción de sangrado menstrual dentro de los últimos 28 días de un período de tratamiento de 24 semanas del antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este. Otro indicador clínico significativo de sangrado menstrual reducido y tratamiento exitoso de miomas uterinos es la amenorrea. Por lo tanto, en otro ejemplo, los miomas uterinos en un paciente, tal como una paciente humana de sexo femenino, se pueden considerar para ser tratados con un régimen de dosificación descrito en la presente si la paciente presenta amenorrea luego de la administración al paciente del antagonista de GnRH. La amenorrea se puede mantener, por ejemplo, durante un período de al menos alrededor de 5 días, al menos alrededor de 7 días, al menos alrededor de 10 días, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas, al menos alrededor de 24 semanas, al menos alrededor de 28 semanas, al menos alrededor de 32 semanas, al menos alrededor de 36 semanas, al menos alrededor de 40 semanas, al menos alrededor de 44 semanas, al menos alrededor de 48 semanas, al menos alrededor de 52 semanas o más, tal como durante un período de alrededor de 5 días a alrededor de 52 semanas (por ejemplo, alrededor de 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas o más). La amenorrea puede tener lugar, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. En algunas realizaciones, el tratamiento exitoso de miomas uterinos se señala tras la observación del paciente que presenta amenorrea sostenida dentro de los últimos 28 días de un período de tratamiento de 24 semanas con el antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este. El tratamiento exitoso de los miomas uterinos también puede evidenciarse como una reducción de la cantidad de días durante un ciclo menstrual del paciente en que el paciente presenta sangrado menstrual, tal como una reducción de alrededor de 1 % a alrededor de 100 % (por ejemplo, una reducción de alrededor de 1 día a alrededor de 28 días en un ciclo menstrual de 28 días, tal como una reducción de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días o 28 días, o la totalidad de los días en el ciclo menstrual del paciente). Es posible observar la reducción en la cantidad de días en el ciclo menstrual del paciente en los que el paciente presenta sangrado menstrual, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. Es posible observar la reducción en la cantidad de días en el ciclo menstrual del paciente en que el paciente presenta sangrado menstrual, por ejemplo, durante el último ciclo menstrual del paciente en un período de tratamiento de 24 semanas. Los indicadores clínicos adicionales del tratamiento exitoso de un paciente que padece de miomas uterinos incluyen el hallazgo de que el paciente presenta un aumento en la concentración de hemoglobina en suero, por ejemplo, de alrededor de 1% a 100% o más, tal como un aumento de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% o más. Es posible observar el aumento de hemoglobina en suero, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. En algunas realizaciones, se observa el aumento de hemoglobina en suero a las 24 semanas de iniciar el tratamiento con el antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

aceptable de este, tal como la sal de colina de este.

Tal como se usa en la presente, las expresiones «período de tratamiento» y «ciclo de tratamiento» se usan de forma intercambiable y hacen referencia a una duración de tiempo en la que se puede administrar a un paciente un agente terapéutico, tal como un antagonista de GnRH descrito en la presente, opcionalmente en combinación con el tratamiento adyuvante que se describe en la presente, por ejemplo, de forma de tratar los

5 miomas uterinos o reducir el volumen de sangrado menstrual en un paciente, tal como una paciente humana de sexo femenino. Los períodos de tratamiento, tal como se describen en la presente, pueden tener una duración de varios días, semanas, meses o años. Por ejemplo, un período de tratamiento para la administración de un antagonista de GnRH descrito en la presente, tal como un compuesto tieno[3,4d]pirimidina (por ejemplo,

10 ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxy)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este),

puede durar de uno o más días a uno o más meses o años, tal como de alrededor de 4 semanas a alrededor de 52 semanas o más. Los ejemplos de períodos de tratamiento durante los cuales es posible administrarle de

15 forma periódica a un paciente, tal como un paciente humano de sexo femenino que padece de miomas uterinos, un antagonista de GnRH descrito en la presente, tal como un compuesto tieno[3,4d]pirimidina (por ejemplo,

ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxy)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este),

opcionalmente en combinación con el tratamiento adyuvante, incluyen ciclos de alrededor de 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13

20 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31

25 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47

30 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas o más. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma

periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 4-48 semanas. Por ejemplo, el

35 antagonista de GnRH (por ejemplo, con tratamiento adyuvante) se puede administrar al paciente a diario durante uno o más ciclos de tratamiento, cada una de alrededor de 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7

semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23

30 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31

35 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39

semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47

40 semanas o 48 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 4-24 semanas. Por ejemplo, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con tratamiento adyuvante) se

45 puede administrar al paciente a diario durante uno o más ciclos de tratamiento, cada una de alrededor de 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas,

13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21

40 semanas, 22 semanas, 23 semanas o 24 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por

50 ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 4-12 semanas. Por ejemplo, el compuesto (por ejemplo, con el

55 tratamiento adyuvante) se puede administrar al paciente a diario durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11

semanas o 12 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

55 alrededor de 4 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

60 alrededor de 6 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

65 alrededor de 8 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

alrededor de 12 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

alrededor de 24 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de

alrededor de 36 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento

adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 48 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 52 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 64 semanas. En algunas realizaciones, el antagonista de GnRH (por ejemplo, con el tratamiento adyuvante) se administra al paciente de forma periódica durante uno o más ciclos de tratamiento, cada uno de alrededor de 76 semanas.

Tal como se usa en la presente, la expresión «escala de calificación verbal» (VRS) hace referencia a una escala de múltiples puntos subjetiva que se usa para indicar el nivel de dolor que experimenta un paciente sometido a tratamiento o que se sometió anteriormente a tratamiento para una enfermedad o afección, tal como la menstruación intensa en un paciente que padece de miomas uterinos. La VRS puede ser una escala de cinco puntos y se puede evaluar mediante el planteo de una o más preguntas al paciente para determinar el nivel de dolor que experimenta en el momento. Se describen métodos para evaluar una VRS de forma detallada, por ejemplo, en Jensen et al., *Journal of Pain and Symptom Management* 41:1073-1093 (2011).

Tal como se usa en la presente en el contexto de lograr un efecto terapéutico en un período de tiempo determinado desde la administración del tratamiento a un paciente, tal como la administración de un antagonista de GnRH a un paciente que presenta menstruación intensa, expresiones como «en un período de alrededor de 4 semanas desde dicha administración», «en un período de alrededor de 8 semanas desde dicha administración», «en un período de alrededor de 12 semanas desde dicha administración» «en un período de alrededor de 24 semanas desde dicha administración» «en un período de alrededor de 36 semanas desde dicha administración» y similares hacen referencia a lograr un fenotipo terapéutico en alrededor del período de tiempo indicado tal como se mide desde la fecha de la administración inicial del antagonista de GnRH particular al paciente. Los ejemplos de fenotipos terapéuticos que se pueden lograr mediante la administración de un antagonista de GnRH a un paciente que padece de menstruación intensa, tal como un paciente humano que padece de miomas uterinos, incluyen concentraciones reducidas de β 17-estradiol (E2), hormona luteinizante (LH) y/o hormona estimulante de folículos (FSH) en el suero del paciente, así como también sangrado menstrual reducido. Por ejemplo, se considera que un paciente presenta un nivel reducido de E2, LH o FSH «dentro de alrededor de 4 días» de la administración al paciente de un antagonista de GnRH de acuerdo con un cronograma de dosificación descrito en la presente si el paciente presenta una concentración disminuida de E2, LH o FSH, respectivamente (por ejemplo, tal como se evaluó en una muestra aislada del paciente), dentro de alrededor de 4 días desde la fecha de la primera instancia de administración al paciente del antagonista de GnRH. Se le puede administrar a un paciente, por ejemplo, un antagonista de GnRH representado por la fórmula (I) o (II) en la presente en un cronograma de dosificación de, por ejemplo, 100 mg/día o 200 mg/día, con o sin tratamiento adyuvante. Se considera que el paciente presenta un fenotipo terapéutico de interés, tal como un nivel de E2 reducido (por ejemplo, un nivel de E2 de 20 pg/ml a 50 pg/ml o menos, tal como un nivel de E2 de menos de 10 pg/ml) en un período de alrededor de 4 días desde la administración del antagonista de GnRH al paciente si el paciente presenta el fenotipo terapéutico de interés en un período de alrededor de 4 días desde la fecha de la primera instancia de administración del antagonista de GnRH representado por la fórmula (I) o (II) al paciente.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona (al que se hace referencia en las figuras como tratamiento adyuvante «HI») o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona (al que se hace referencia en las figuras como terapia adyuvante «LD»). Los datos se muestran en el siguiente orden, en dirección ascendente, tal como se observa en el día 43: 200 mg de compuesto (II) solo, 100 mg de compuesto (II) solo, HI + 200 mg de compuesto (II), HI + 100 mg de compuesto (II), LD + 100 mg de compuesto (II).

La Figura 2 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. El cuartil inferior se indica como «1Q1» y el cuartil superior se indica como «3Q1».

La Figura 3 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos una vez al

día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. El cuartil inferior se indica como «1Q4» y el cuartil superior se indica como «3Q4».

La Figura 4 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos con el tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. El cuartil inferior se indica como «1Q2» y el cuartil superior se indica como «3Q2».

La Figura 5 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos con el tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. El cuartil inferior se indica como «1Q3» y el cuartil superior se indica como «3Q3».

La Figura 6 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos con el tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. El cuartil inferior se indica como «1Q5» y el cuartil superior se indica como «3Q5».

La Figura 7 es una gráfica que demuestra los niveles de distribución de β 17-estradiol en suero entre sujetos humanos de sexo femenino que recibieron 100 mg/día del compuesto (II) sin tratamiento adyuvante en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período de 13 días luego del tratamiento en el que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico. Las regiones sombreadas de cada barra corresponden a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de cada barra hacia la parte inferior: >60 pg/ml, 20-60 pg/ml y <20 pg/ml.

La Figura 8 es una gráfica que demuestra los niveles de distribución de β 17-estradiol en suero entre sujetos humanos de sexo femenino que recibieron 200 mg/día del compuesto (II) sin tratamiento adyuvante en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período de 13 días luego del tratamiento en el que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico. Las regiones sombreadas de la barra en el día 1 corresponden a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de la barra hacia la parte inferior: 20-60 pg/ml y <20 pg/ml. Las regiones sombreadas de la barra en el día 55 corresponden a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de la barra hacia la parte inferior: >60 pg/ml y 20-60 pg/ml.

La Figura 9 es una gráfica que demuestra los niveles de distribución de β 17-estradiol en suero entre sujetos humanos de sexo femenino que recibieron 100 mg/día del compuesto (II) en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período de 13 días luego del tratamiento en el que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico. Las regiones sombreadas de cada barra corresponden a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de cada barra hacia la parte inferior: >60 pg/ml, 20-60 pg/ml y <20 pg/ml.

La Figura 10 es una gráfica que demuestra los niveles de distribución de β 17-estradiol en suero entre sujetos humanos de sexo femenino que recibieron 100 mg/día del compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período de 13 días luego del tratamiento en el que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico. Las regiones sombreadas de cada barra suelen corresponder a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de cada barra hacia la parte inferior: >60 pg/ml, 20-60 pg/ml y <20 pg/ml.

La Figura 11 es una gráfica que demuestra los niveles de distribución de β 17-estradiol en suero entre sujetos humanos de sexo femenino que recibieron 200 mg/día del compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período de 13 días luego del tratamiento en el que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico. Las regiones sombreadas de cada barra suelen corresponder a los siguientes niveles de β 17-estradiol en suero, desde la parte superior de cada barra hacia la parte inferior: >60 pg/ml, 20-60 pg/ml y <20 pg/ml.

La Figura 12 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas. Las medidas que se muestran en la Figura 12 se registraron

en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en el que se administró el compuesto (II) a los sujetos una vez por día, con o sin tratamiento adyuvante, en las dosificaciones indicadas. Los datos se muestran en el siguiente orden, en dirección ascendente, tal como se observa en el día 24: 200 mg de compuesto (II) solo, 100 mg de compuesto (II) solo, HI + 200 mg de compuesto (II), HI + 100 mg de compuesto (II), LD + 100 mg de compuesto (II).

La Figura 13 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en que se administra el compuesto (II) a los sujetos una vez por día. El cuartil inferior se indica como «1Q1» y el cuartil superior se indica como «3Q1».

La Figura 14 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en que se administra el compuesto (II) a los sujetos una vez por día. El cuartil inferior se indica como «1Q4» y el cuartil superior se indica como «3Q4».

La Figura 15 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en que se administra el compuesto (II) y el tratamiento adyuvante una vez por día. El cuartil inferior se indica como «1Q2» y el cuartil superior se indica como «3Q2».

La Figura 16 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en que se administra el compuesto (II) y el tratamiento adyuvante una vez por día. El cuartil inferior se indica como «1Q3» y el cuartil superior se indica como «3Q3».

La Figura 17 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en la mediana de concentración de β 17-estradiol en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 24 horas en el día 23 de un cronograma de tratamiento de 42 días en que se administra el compuesto (II) y el tratamiento adyuvante una vez por día. El cuartil inferior se indica como «1Q5» y el cuartil superior se indica como «3Q5».

La Figura 18 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en la mediana de concentración de progesterona en suero de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 55 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Los datos se muestran en el siguiente orden, en dirección ascendente, tal como se observa en el día 50: HI + 200 mg del compuesto (II), 200 mg del compuesto (II) solo, HI + 100 mg del compuesto (II), LD + 100 mg del compuesto (II), 100 mg del compuesto (II) solo.

La Figura 19A es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona, en las concentraciones de progesterona en suero de cada uno de los 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período luego del tratamiento en que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico.

La Figura 19B es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en las concentraciones de progesterona en suero de cada una de los 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de tratamiento de 42 días, seguido de un período luego del tratamiento en que se monitorearon los sujetos, pero no se les administró un agente terapéutico.

La Figura 20 es una gráfica que ilustra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en el sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino en el transcurso de un período de análisis de 11 días, un período de abstinencia de 4 días, un período de tratamiento de 42 días y un período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con el método de hematina alcalina. Cada fila de la gráfica indica un patrón de sangrado del sujeto individual en el transcurso total del experimento. La gráfica usa un sombreado continuo para representar la cantidad de sangrado menstrual en cada día de la siguiente manera: Las manchas más oscuras en cada fila representan los días de sangrado más intenso, las manchas de oscuridad intermedia representan el sangrado moderado y las manchas

menos oscuras designan las pérdidas. Las manchas más claras en la gráfica indican que no se observó sangrado menstrual.

La Figura 21 es una gráfica que ilustra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona, en el sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino en el transcurso de un período de análisis de 11 días, un período de abstinencia de 4 días, un período de tratamiento de 42 días y un período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con el método de hematina alcalina. Cada fila de la gráfica indica un patrón de sangrado del sujeto individual en el transcurso total del experimento. La gráfica usa un sombreado continuo para representar la cantidad de sangrado menstrual en cada día de la siguiente manera: Las manchas más oscuras en cada fila representan los días de sangrado más intenso, las manchas de oscuridad intermedia representan el sangrado moderado y las manchas menos oscuras designan las pérdidas. Las manchas más claras en la gráfica indican que no se observó sangrado menstrual.

La Figura 22 es una gráfica que ilustra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en el sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino en el transcurso de un período de análisis de 11 días, un período de abstinencia de 4 días, un período de tratamiento de 42 días y un período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con el método de hematina alcalina. Cada fila de la gráfica indica un patrón de sangrado del sujeto individual en el transcurso total del experimento. La gráfica usa un sombreado continuo para representar la cantidad de sangrado menstrual en cada día de la siguiente manera: Las manchas más oscuras en cada fila representan los días de sangrado más intenso, las manchas de oscuridad intermedia representan el sangrado moderado y las manchas menos oscuras designan las pérdidas. Las manchas más claras en la gráfica indican que no se observó sangrado menstrual.

La Figura 23 es una gráfica que ilustra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en el sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino en el transcurso de un período de análisis de 11 días, un período de abstinencia de 4 días, un período de tratamiento de 42 días y un período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con el método de hematina alcalina. Cada fila de la gráfica indica un patrón de sangrado del sujeto individual en el transcurso total del experimento. La gráfica usa un sombreado continuo para representar la cantidad de sangrado menstrual en cada día de la siguiente manera: Las manchas más oscuras en cada fila representan los días de sangrado más intenso, las manchas de oscuridad intermedia representan el sangrado moderado y las manchas menos oscuras designan las pérdidas. Las manchas más claras en la gráfica indican que no se observó sangrado menstrual.

La Figura 24 es una gráfica que ilustra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en el sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino en el transcurso de un período de análisis de 11 días, un período de abstinencia de 4 días, un período de tratamiento de 42 días y un período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con el método de hematina alcalina. Cada fila de la gráfica indica un patrón de sangrado del sujeto individual en el transcurso total del experimento. La gráfica usa un sombreado continuo para representar la cantidad de sangrado menstrual en cada día de la siguiente manera: Las manchas más oscuras en cada fila representan los días de sangrado más intenso, las manchas de oscuridad intermedia representan el sangrado moderado y las manchas menos oscuras designan las pérdidas. Las manchas más claras en la gráfica indican que no se observó sangrado menstrual.

La Figura 25 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en la relación de desoxipiridinolina, un biomarcador de resorción ósea, con respecto a creatinina en muestras de orina obtenidas de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de noretindrona.

La Figura 26 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en telopéptido de extremo C de colágeno de tipo I, un biomarcador de pérdida de densidad mineral ósea, en muestras de orina obtenidas de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de noretindrona.

60 La Figura 27 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento

adyuvante, en fosfatasa alcalina específica del hueso, un biomarcador de pérdida de densidad mineral ósea, en muestras de orina obtenidas de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona.

La Figura 28 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en desoxipiridinolina, un biomarcador de resorción ósea, en muestras de orina obtenidas de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona.

La Figura 29 es una gráfica que demuestra el efecto de varias dosis del compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, en propéptido de extremo N de procolágeno 1, un biomarcador de pérdida de densidad mineral ósea, en muestras de orina obtenidas de sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos, con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento. Determinados sujetos recibieron 100 mg/día o 200 mg/día del compuesto (II) como agentes terapéuticos individuales, mientras que otros recibieron el compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona.

La Figura 30 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en las concentraciones de β 17-estradiol en suero de 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento.

La Figura 31 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), sin tratamiento adyuvante, en las concentraciones de β 17-estradiol en suero de 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró el compuesto (II) a los sujetos una vez al día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento.

La Figura 32 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona, en las concentraciones de β 17-estradiol en suero de 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró a los sujetos el compuesto (II) una vez por día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento.

La Figura 33 es una gráfica que demuestra el efecto de 100 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en las concentraciones de β 17-estradiol en suero de 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró a los sujetos el compuesto (II) una vez por día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento.

La Figura 34 es una gráfica que demuestra el efecto de 200 mg/día del compuesto (II), en combinación con 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona, en las concentraciones de β 17-estradiol en suero de 15 sujetos humanos de sexo femenino sanos en el transcurso de un período de 43 días, durante el cual se administró a los sujetos el compuesto (II) una vez por día durante 42 días, seguido de un período de monitoreo luego del tratamiento.

Descripción detallada

La invención presenta un compuesto para uso en un método para reducir el sangrado menstrual en un paciente, tal como un paciente humano de sexo femenino. El paciente puede presentar miomas uterinos o se pueden diagnosticar que los tiene, y puede tener anemia concomitante, tal como anemia ferropénica, debido al sangrado excesivo durante el ciclo menstrual del paciente. El compuesto para uso descrito en la presente, se puede administrar a un paciente un antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tal como un paciente humano de sexo femenino, de acuerdo con un régimen de dosificación definido de forma de reducir el sangrado menstrual en el paciente. El ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico y una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este es el compuesto para uso descrito en la presente.

Los antagonistas de GnRH descritos en la presente representan un paradigma terapéutico útil para la reducción

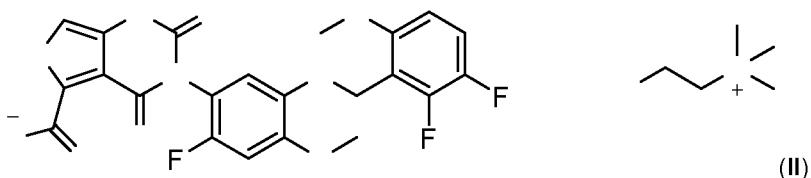
de la menstruación intensa, tal como en pacientes que padecen de miomas uterinos. Por ejemplo, al atenuar la liberación de la hormona estimulante de folículos (FSH) y la hormona luteinizante (LH) de la glándula pituitaria anterior, los antagonistas de GnRH descritos en la presente se pueden usar para suprimir la producción de estrógeno, tal como, hasta debajo de 20 pg/ml (por ejemplo, hasta debajo de 10 pg/ml). Esta reducción en la concentración de estrógeno en suero endógeno coincide con una reducción del sangrado menstrual, tal como se describe en el Ejemplo 1 más adelante. Sin embargo, la hipoestrogenemia excesiva se ha asociado con el efecto secundario posiblemente dañino de una reducción en la densidad mineral ósea (Barbieri, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 166:740-745 (1992)). La invención se basa en parte en el descubrimiento de regímenes de dosificación para la administración de los antagonistas de GnRH, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencílico)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico y una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, los que se muestran como compuestos (I) y (II) más adelante, que reducen de manera eficaz el sangrado menstrual en un paciente y no inducen el efecto secundario perjudicial de densidad mineral ósea reducida que se ha observado con modulación de estrógeno.

El compuesto para uso descrito en la presente, se puede administrar a, tal como en una cantidad de alrededor de 100 mg por dosis o alrededor de 200 mg por dosis, por ejemplo, en una dosis de 100 mg/día o 200 mg/día, opcionalmente en combinación con el tratamiento adyuvante. De acuerdo con los regímenes de dosificación descritos en la presente, por ejemplo, un paciente, tal como un paciente que padece de miomas uterinos, se puede administrar 100 mg o 200 mg del antagonista de GnRH, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenziloxy)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, como un tratamiento independiente, sin necesidad de un tratamiento adyuvante, para reducir el volumen de sangrado menstrual del paciente sin inducir una pérdida en la densidad mineral ósea. En otro ejemplo, se puede administrar a un paciente 100 mg/día o 200 mg/día del antagonista de GnRH, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenziloxy)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, en combinación con el tratamiento adyuvante, para reducir el volumen de sangrado menstrual del paciente sin inducir una pérdida en la densidad mineral ósea.

En algunas realizaciones, mediante el uso de las composiciones y los métodos descritos en la presente, un paciente, tal como un paciente humano de sexo femenino que presenta miomas uterinos o se le ha diagnosticado que los presenta, se puede someter a un cronograma de dosificación diario del antagonista de GnRH, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencílico)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, en una dosis de 100 mg/día o 200 mg/día. El tratamiento puede ser crónico y se puede continuar durante uno o más ciclos de tratamiento, tal como un ciclo de tratamiento que dura 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 48 semanas o más.

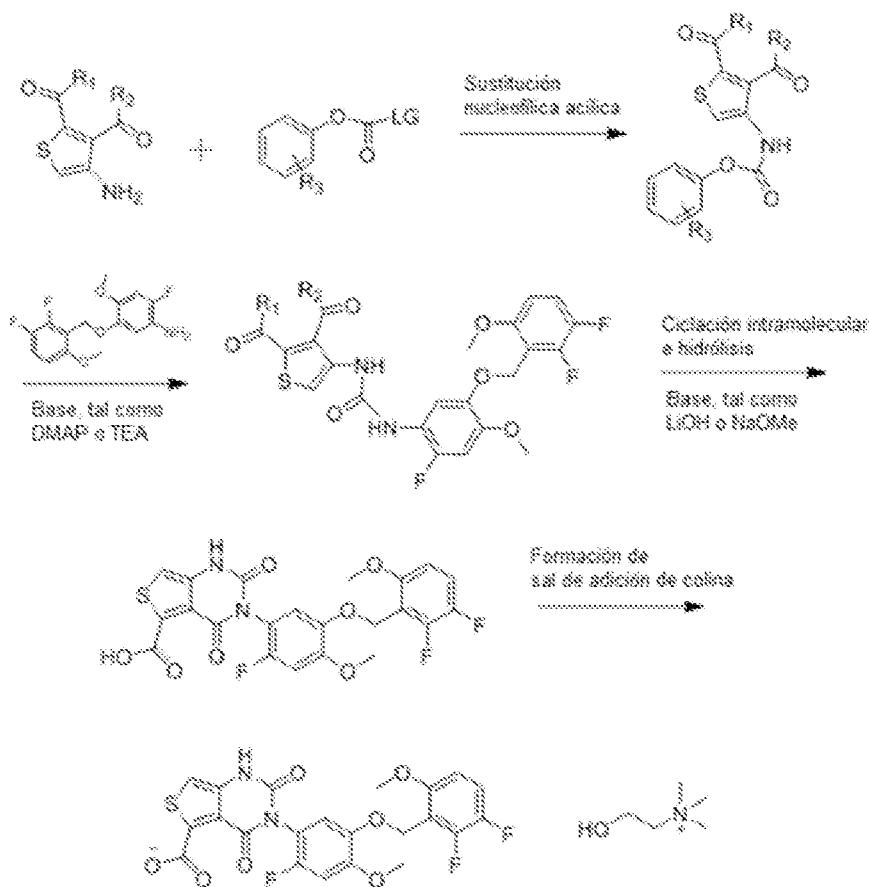
Ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencílico)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico (Compuesto I)

Ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencílico)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico y la sal de colina de este, representados por la fórmula (II), más adelante, son antagonistas de GnRH no peptídicos y oralmente activos. Estos compuestos son capaces de suprimir concentraciones de β 17-estradiol (E2) endógeno y de reducir significativamente el sangrado menstrual en pacientes, tales como pacientes que presentan miomas uterinos y/o se le diagnosticó previamente que tenían.



El compuesto (I) y sales farmacéuticamente aceptables de este, tal como la sal de colina de este (compuesto (II)) se pueden sintetizar, por ejemplo, con la metodología descrita en WO 2014/042176. A continuación, se muestra un ejemplo de esquema de síntesis que se puede usar para la preparación del compuesto (I) y la sal de colina de este en el Esquema 1.

Esquema 1. Ejemplo de preparación de compuesto (I) y la sal de colina de este



en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente grupos alcoxi C₁₋₆; LG es un grupo saliente del núcleo, tal como cloro o bromo, entre otros; R₃ representa un sustituyente opcional, tal como halógeno, grupo acilo, grupo alquilo C₁₋₆, o un sustituyente nitró; DMAP indica N-dimetilaminopiridina y TEA indica trimetilamina.

- 5 El compuesto cristalino (II) se ha caracterizado espectroscópicamente, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 9 169 266. Se ha demostrado que la forma cristalina que antecede presenta picos de difracción de rayos X en polvo en alrededor de 7.1° 2θ, alrededor de 11.5° 2θ, alrededor de 19.4° 2θ, alrededor de 21.5° 2θ, alrededor de 22.0° 2θ, alrededor de 22.6° 2θ, alrededor de 23.5° 2θ y alrededor de 26.2° 2θ. De manera adicional, esta forma cristalina exhibe picos de ¹³C en resonancia magnética nuclear (RMN) en estado sólido centrados en alrededor de 55.5 ppm, alrededor de 57.1 ppm, alrededor de 58.7 ppm, alrededor de 69.8 ppm, alrededor de 98.1 ppm, alrededor de 110.3 ppm, alrededor de 111.6 ppm, alrededor de 113.7 ppm, alrededor de 118.0 ppm, alrededor de 145.3 ppm, alrededor de 149.8 ppm y alrededor de 155.8 ppm. Esta forma cristalina también exhibir picos de RMN de ¹⁹F en estado sólido centrados en alrededor de -151.8 ppm, -145.2 ppm y -131.6 ppm.
- 10 El compuesto (I), así como también sales farmacéuticamente aceptables de este, tal como la sal de colina de este, presenta una afinidad elevada por el receptor de GnRH humano (27.4 nM) y son capaces de eliminar significativamente la concentración de LH en suero y la secreción de E2. Tal como se describe en el Ejemplo 1, más adelante, el compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este, las que incluyen la sal de colina de este (compuesto (II)), son capaces de inducir amenorrea en pacientes humanos que presentan sangrado menstrual sin inducir una pérdida de densidad mineral ósea, tal como cuando se administra en una dosis de 100 mg/día como un agente terapéutico independiente o en combinación con el tratamiento adyuvante, por ejemplo, en una dosis de 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona y 0.5 mg de E2 y 0.1 mg de acetato de noretindrona, así como cuando se administra una dosis de 200 mg/día en combinación con el tratamiento adyuvante, tal como una dosificación diaria de 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona.
- 15 El compuesto (I), así como también sales farmacéuticamente aceptables de este, tal como la sal de colina de este, presenta una afinidad elevada por el receptor de GnRH humano (27.4 nM) y son capaces de eliminar significativamente la concentración de LH en suero y la secreción de E2. Tal como se describe en el Ejemplo 1, más adelante, el compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este, las que incluyen la sal de colina de este (compuesto (II)), son capaces de inducir amenorrea en pacientes humanos que presentan sangrado menstrual sin inducir una pérdida de densidad mineral ósea, tal como cuando se administra en una dosis de 100 mg/día como un agente terapéutico independiente o en combinación con el tratamiento adyuvante, por ejemplo, en una dosis de 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona y 0.5 mg de E2 y 0.1 mg de acetato de noretindrona, así como cuando se administra una dosis de 200 mg/día en combinación con el tratamiento adyuvante, tal como una dosificación diaria de 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona.
- 20 El compuesto para uso descrito en la presente se puede administrar a un paciente que presenta o se la ha diagnosticado miomas uterinos con el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este, por día, por ejemplo, en una dosis de 100 mg/día o 200 mg/día, opcionalmente en combinación con el tratamiento adyuvante. Además de presentar miomas uterinos, el paciente puede tener anemia concomitante, tal como una anemia ferropénica. Tal como se demostró por su capacidad de inducir amenorrea sostenida en pacientes que presentan menstruación intensa, el compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este, tal como la sal de colina (compuesto (II)), se pueden administrar a un

paciente que experimenta menstruación intensa y que, opcionalmente, padece de anemia concomitante, tal como anemia ferropénica, de acuerdo con el régimen de dosificación descrito en la presente. De esta manera, el tratamiento puede inducir una reducción del sangrado menstrual y puede mejorar, de forma simultánea, la anemia del paciente al cortar la deficiencia adicional de glóbulos rojos.

5 Métodos para evaluar el tratamiento exitoso

El tratamiento exitoso de miomas uterinos mediante el uso del compuesto descrito en la presente se pueden detectar en una variedad de manifestaciones clínicas. En algunas realizaciones, el tratamiento de un paciente que padece de miomas uterinos se puede manifestar en un descubrimiento de que el paciente presenta una reducción del sangrado menstrual. La reducción puede ser, por ejemplo, de un valor inicial de 80 ml por ciclo menstrual o más, lo cual es indicador de menstruación intensa, hasta un valor reducido de, por ejemplo, 60 ml, 55 ml, 50 ml, 45 ml, 40 ml, 35 ml, 30 ml, 25 ml, 20 ml, 15 ml, 10 ml, 5 ml o menos de sangrado menstrual por ciclo menstrual luego de la administración de un antagonista de GnRH descrito en la presente. La reducción de sangrado menstrual puede ocurrir, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. Esta reducción de sangrado menstrual por ciclo menstrual puede ocurrir, por ejemplo, durante el último ciclo menstrual del paciente de un período de tratamiento de 24 semanas.

Otros indicadores de tratamiento exitoso de miomas uterinos en un paciente incluyen un hallazgo que presenta el paciente, por ejemplo, una reducción del sangrado menstrual de 25 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción de sangrado menstrual de 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99% o más (por ejemplo, 100 %) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual del paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración al paciente de un antagonista de GnRH descrito en la presente. Por ejemplo, el tratamiento exitoso de miomas uterinos se puede señalizar tras el hallazgo de que el paciente presenta una reducción de sangrado menstrual de 50 % o más en volumen por ciclo menstrual (por ejemplo, una reducción de sangrado menstrual de 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.9%, 99.99% o más (por ejemplo, 100 %) en volumen por ciclo menstrual) con respecto a una medida del volumen de sangrado menstrual del paciente por ciclo menstrual antes de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. La reducción de sangrado menstrual puede tener lugar, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. En algunas realizaciones, se observó la reducción de sangrado menstrual dentro de los últimos 28 días de un período de tratamiento de 24 semanas del antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este.

Otro indicador clínico significativo de sangrado menstrual reducido y tratamiento exitoso de miomas uterinos es la amenorrea. Por lo tanto, en otro ejemplo, los miomas uterinos en un paciente, tal como una paciente humana de sexo femenino, se pueden considerar para ser tratados con un régimen de dosificación descrito en la presente si la paciente presenta amenorrea luego de la administración al paciente del antagonista de GnRH. La amenorrea se puede mantener, por ejemplo, durante un período de al menos alrededor de 5 días, al menos alrededor de 7 días, al menos alrededor de 10 días, al menos alrededor de 4 semanas, al menos alrededor de 8 semanas, al menos alrededor de 12 semanas, al menos alrededor de 16 semanas, al menos alrededor de 20 semanas, al menos alrededor de 24 semanas, al menos alrededor de 28 semanas, al menos alrededor de 32 semanas, al menos alrededor de 36 semanas, al menos alrededor de 40 semanas, al menos alrededor de 44 semanas, al menos alrededor de 48 semanas, al menos alrededor de 52 semanas o más, tal como durante un período de alrededor de 5 días a alrededor de 52 semanas (por ejemplo, alrededor de 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días, 28 días, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 13 semanas, 14 semanas, 15 semanas, 16 semanas, 17 semanas, 18 semanas, 19 semanas, 20 semanas, 21 semanas, 22 semanas, 23 semanas, 24 semanas, 25 semanas, 26 semanas, 27 semanas, 28 semanas, 29 semanas, 30 semanas, 31 semanas, 32 semanas, 33 semanas, 34 semanas, 35 semanas, 36 semanas, 37 semanas, 38 semanas, 39 semanas, 40 semanas, 41 semanas, 42 semanas, 43 semanas, 44 semanas, 45 semanas, 46 semanas, 47 semanas, 48 semanas, 49 semanas, 50 semanas, 51 semanas, 52 semanas o más).

La amenorrea puede tener lugar, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. En algunas realizaciones, el tratamiento exitoso de miomas uterinos se señaliza tras la observación del paciente que presenta amenorrea sostenida dentro de los últimos 28 días de un período de tratamiento de 24 semanas del antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este.

El tratamiento exitoso de los miomas uterinos también puede evidenciarse como una reducción de la cantidad de días durante un ciclo menstrual del paciente en que el paciente presenta sangrado menstrual, tal como una reducción de alrededor de 1 % a alrededor de 100 % (por ejemplo, una reducción de alrededor de 1 día a alrededor de 28 días en un ciclo menstrual de 28 días, tal como una reducción de alrededor de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días, 14 días, 15 días, 16 días, 17 días, 18 días, 19 días, 20 días, 21 días, 22 días, 23 días, 24 días, 25 días, 26 días, 27 días o 28 días, o la totalidad de los días en el ciclo menstrual del paciente). Es posible observar la reducción en la cantidad de días en el ciclo menstrual del paciente en los que el paciente presenta sangrado menstrual, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración al paciente del antagonista de GnRH. Es posible observar la reducción en la cantidad de días en el ciclo menstrual del paciente en que el paciente presenta sangrado menstrual, por ejemplo, durante el último ciclo menstrual del paciente en un período de tratamiento de 24 semanas.

Los indicadores clínicos adicionales del tratamiento exitoso de un paciente que padece de miomas uterinos incluyen el hallazgo de que el paciente presenta un aumento en la concentración de hemoglobina en suero, por ejemplo, de alrededor de 1% a 100% o más, tal como un aumento de 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 500% o más. Es posible observar el aumento de hemoglobina en suero, por ejemplo, entre alrededor de 3 días y alrededor de 52 semanas, de alrededor de 3 días a alrededor de 24 semanas o de alrededor de 3 días a alrededor de 28 días de la primera administración del antagonista de GnRH al paciente. En algunas realizaciones, se observa el aumento de hemoglobina en suero a las 24 semanas de iniciar el tratamiento con el antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencilo)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este.

Aun otro indicador clínico de tratamiento exitoso de un paciente que padece de miomas uterinos es un descubrimiento de que el paciente presenta una concentración en suero reducida de β 17-estradiol, FHS y/o LH. Por ejemplo, el tratamiento exitoso de miomas uterinos en un paciente humano se puede señalizar mediante una reducción de cualquiera de estas sustancias en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o más. En particular, un descubrimiento de que la concentración de β 17-estradiol en suero en un paciente humano ha disminuido hasta menos de 50 pg/ml, menos de 20 pg/ml, menos de 10 pg/ml o menos de 5 pg/ml, puede servir como un indicio de que el paciente se ha tratado exitosamente y como un indicio de que el paciente puede presentar un volumen reducido de sangrado menstrual, por ejemplo, tal como se describe anteriormente.

Métodos para evaluar el sangrado menstrual

Cuantificación del sangrado menstrual mediante el método de hematina alcalina

En la técnica se conocen las técnicas para cuantificar el sangrado menstrual e incluyen, por ejemplo, el método de hematina alcalina, tal como se describió, por ejemplo, en Hallberg et al., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16:244-248 (1964). En el enfoque de hematina alcalina, la sangre de la menstruación que remoja, por ejemplo, una toalla higiénica, un tampón vaginal o una compresa de algodón, se reconstituye en una solución acuosa básica, tal como una solución de hidróxido de sodio al 5 % (p/v). Esta incubación permite (i) la extracción de la porfirina que contiene hierro de hemoglobina y (ii) la oxidación del ion ferroso hasta un ion férrico coordinado con hidroxí en cada quelato, de manera que forma la hematina. La hematina es un cromóforo detectable que absorbe la luz entre 550 y 546 nm. Al comparar la concentración de hematina obtenida a partir de la incubación de una muestra de sangre menstrual remojada con hidróxido de sodio acuoso con la concentración de hematina obtenida a partir de la incubación de sangre venosa con hidróxido de sodio acuoso, uno puede determinar estequiométricamente el volumen de sangrado menstrual de un paciente, tal como un paciente que padece de miomas uterinos. En la técnica se conocen las mejoras al método de hematina alcalina original y se describen, por ejemplo, en Newton et al., *Contracepción* 16:269-282 (1977) y en van Eijkeren et al., *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 22:345-351 (1986).

Medidas cualitativas de sangrado menstrual eliminado

Además de cuantificar el sangrado menstrual, el experto en la técnica puede monitorear el sangrado menstrual de forma cualitativa, tal como al poner en práctica un sistema en que los pacientes que se someten al tratamiento con un agente terapéutico, tal como un antagonista de GnRH, tal como se describe en la presente, lleven un diario u otro registro del grado relativo de sangrado día a día. Por ejemplo, un paciente puede clasificar la cantidad de sangrado con una escala cualitativa en que el sangrado se caracteriza como intenso, moderado, con pérdidas o sin sangrado observado. Al comparar una evaluación diaria del paciente del sangrado

cualitativo, un experto en la técnica puede monitorear la eliminación del sangrado menstrual en un período de tiempo, tal como en el transcurso de uno o más ciclos de tratamiento durante los cuales se le administra al paciente un antagonista de GnRH, tal como ácido-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de solina de este.

5 Tratamiento adyuvante

Entre los posibles efectos secundarios del tratamiento con antagonista de GnRH se encuentra una reducción de la densidad mineral ósea debido a la eliminación excesiva de estrógeno (Newhall-Perry et al., *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 173:824-829 (1995)). A efectos de combatir este posible efecto secundario, se puede administrar el tratamiento adyuvante a un paciente que se somete al tratamiento con el antagonista de GnRH mediante el uso de las composiciones y los métodos descritos en la presente. El tratamiento adyuvante puede contener un estrógeno (tal como β 17-estradiol, etinilestradiol o un estrógeno conjugado, tal como un estrógeno equino conjugado) opcionalmente en combinación con una progestina (tal como noretindrona o un éster de esta, por ejemplo, acetato de noretindrona u otro agente, tal como progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona o drospirenona).

10 Los estrógenos endógenos son responsables en gran medida del desarrollo y el mantenimiento del sistema reproductor femenino y las características sexuales secundarias. Aunque los estrógenos en circulación existen en un equilibrio dinámico de interconversiones metabólicas, el estradiol es el estrógeno humano intracelular principal y es sustancialmente más potente que sus metabolitos, estrona y estriol, al nivel del receptor. La fuente principal de estrógeno en mujeres adultas con ciclos normales es el folículo ovárico, el cual secreta 70 a 500 μ g de estradiol a diario, de acuerdo con la fase del ciclo menstrual. Después de la menopausia, la mayoría del estrógeno endógeno se produce por conversión de androstenediona, secretada por la corteza suprarrenal, en estrona por tejidos periféricos. Por lo tanto, la estrona y la forma conjugada con sulfato son los estrógenos más abundantes en circulación en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos en circulación modulan la secreción pituitaria de las gonadotropinas, LH y FSH, a través de un mecanismo de respuesta negativa. Los estrógenos actúan para reducir los niveles elevados de estas hormonas observados en mujeres posmenopáusicas.

20 Los compuestos de progestina, tales como noretindrona y ésteres de esta (por ejemplo, acetato de noretindrona), así como también progesterona, norgestimato, medroxiprogesterona y drospirenona, mejoran la diferenciación celular y, en general, se oponen a las acciones de estrógenos mediante la reducción de niveles de receptor de estrógeno, aumento de metabolismo local de estrógenos para metabolitos menos activos o inducción de productos génicos que interrumpen las respuestas celulares al estrógeno. Las progestinas ejercen sus efectos en células objetivo mediante la unión de receptores de progesterona específicos que interactúan con elementos de respuesta a progesterona en genes diana. Se han identificado receptores de progesterona en el aparato reproductor femenino, mamas, glándula pituitaria, hipotálamo y sistema nervioso central. Las progestinas producen cambios endometriales similares a los de la hormona de origen natural progesterona. Las progestinas se pueden incluir en combinación con estrógeno en el tratamiento adyuvante. Por ejemplo, de acuerdo con los métodos descritos en la presente, es posible administrar estrógeno (por ejemplo, E2) en conjunto con una progestina (por ejemplo, noretindrona o un éster de esta, tal como acetato de noretindrona) a un paciente sometido a tratamiento con antagonista de GnRH para contrarrestar la hipoestrogenemia que 30 puede inducir el antagonista. De esta forma, es posible usar el tratamiento adyuvante para mitigar o prevenir posibles efectos secundarios perjudiciales, tales como una reducción de la densidad mineral ósea.

40 El tratamiento adyuvante se puede formular para administración oral. Por ejemplo, el tratamiento adyuvante administrado en conjunto con las composiciones y métodos descritos en la presente se pueden formular como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida. En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante incluye un estrógeno, tal como un β 17-estradiol, y una progestina, tal como noretindrona o acetato de noretindrona. El estrógeno y la progestina se pueden administrar separadas o mezcladas en una única composición, tal como un solo comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida. Por ejemplo, el tratamiento adyuvante puede incluir una coformulación que contiene estrógeno (por ejemplo, en forma de E2) y un agente adicional, tal como una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona). En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra a un paciente en forma de un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida que contiene tanto estrógeno (por ejemplo, en forma de E2) como una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona). En algunas realizaciones, el tratamiento adyuvante se administra como una combinación de dosis fija que contiene un antagonista de GnRH, estrógeno y uno o más agentes adicionales, tal como una progestina, en una composición farmacéutica única. Por ejemplo, es posible administrar un tratamiento adyuvante como una combinación de dosis fija de un antagonista de GnRH, estrógeno (por ejemplo, en forma de E2) y una progestina (por ejemplo, noretindrona o un compuesto que se metaboliza *in vivo* para producir noretindrona, tal como un éster de noretindrona que se desesterifica *in vivo* para producir noretindrona, por ejemplo, acetato de noretindrona) en forma de una composición farmacéutica

única, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida únicos.

Composiciones farmacéuticas

El compuesto para usi descrito en la presente se pueden formular en una composición farmacéutica para administración a un paciente, tal como un paciente humano de sexo femenino, en una forma biológicamente compatible adecuada para administración *in vivo*. Una composición farmacéutica que contiene un antagonista de GnRH, tal como ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de esta, puede contener adicionalmente un diluyente, portador o excipiente adecuado. Por ejemplo, los antagonistas de GnRH se pueden administrar a un paciente por vía oral o mediante inyección intravenosa. En condiciones de almacenamiento y uso normales, una composición farmacéutica puede contener un conservante, por ejemplo, para evitar el crecimiento de microorganismos. Procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2012, 22.^a ed.) y en *The United States Pharmacopeia: The National Formulary* (2015, USP 38 NF 33).

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir soluciones acuosas estériles, dispersiones o polvos, por ejemplo, para la preparación extemporánea de dispersiones o soluciones estériles. En todos los casos, la forma se puede esterilizar con técnicas conocidas y se puede fluidizar hasta que se pueda administrar fácilmente a un paciente que requiera tratamiento.

Una composición farmacéutica se puede administrar a un paciente, por ejemplo, un paciente humano, sola o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tal como se describe en la presente, cuya proporción se puede determinar de acuerdo con la solubilidad y/o la naturaleza química del compuesto, la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar.

Ejemplos

Los ejemplos que se encuentran a continuación se proveen para brindar a los expertos en la técnica una descripción de cómo se podrían usar, producir y evaluar las composiciones y métodos descritos en la presente, su naturaleza es puramente la de ejemplos de la invención y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención.

Ejemplo 1. Evaluación de los efectos de 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina en estradiol en suero y sangrado menstrual en sujetos humanos de sexo femenino

Población de sujetos y diseño del estudio

Para evaluar los efectos del compuesto (II) en la concentración de β17-estradiol en suero y sangrado menstrual, se dividió un total de 75 sujetos humanos de sexo femenino sanos en cinco grupos de tratamiento, tal como se describe en la Tabla 1, más adelante. Se analizaron los sujetos durante un período de cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con el compuesto (II). Al concluir el período de análisis de cuatro semanas, se administró a los sujetos en cada grupo de tratamiento una dosificación equivalente de acetato de noretindrona de 5 mg x 3 veces al día. Esta dosificación de 15 mg/día se administró durante un total de 11 días, de forma de permitir la sincronización de la menstruación entre los sujetos. Posteriormente, los sujetos no se trataron durante los 4 días siguientes. Luego de este período de abstinencia, los sujetos se trataron con el compuesto (II), con o sin tratamiento adyuvante, una vez al día durante 42 días de acuerdo con las dosificaciones establecidas en la Tabla 1. Luego del ciclo de tratamiento de 42 días, los sujetos se monitorearon adicionalmente durante un período de 13 días.

Tabla 1. Grupos de tratamiento de sujetos que reciben 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina.

Grupo de tratamiento	Dosificación del Compuesto (II)	Tratamiento adyuvante
1	100 mg/día	Ninguno
2	100 mg/día	1.0 mg/día de β17-estradiol + 0.5 mg/día de acetato de noretindrona

3	100 mg/día	0.5 mg/día de β17-estradiol + 0.1 mg/día de acetato de noretindrona
4	200 mg/día	Ninguno
5	200 mg/día	1.0 mg/día de β17-estradiol + 0.5 mg/día de acetato de noretindrona

Tal como se usa en la presente, se hace referencia al régimen adyuvante de 1.0 mg/día de β17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona como la dosificación adyuvante de «dosis elevada» o «HI», mientras que se hace referencia al régimen adyuvante de 0.5 mg/día de β17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona como la dosificación adyuvante de «dosis baja» o «LD». Esta convención de etiquetado se usa en el presente Ejemplo y además se hace referencia a esta en las Figuras.

Efectos de 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina en estradiol en suero

Tras la evaluación de los niveles de β17-estradiol (E2) de cada sujeto en el transcurso del ciclo de tratamiento de 42 días, se observó una reducción de la concentración de E2 en suero en función de la cantidad de compuesto (II) administrado a los sujetos. Tal como se muestra en la Figura 1, la mediana de niveles de E2 en suero se redujo en función de la dosis y la mediana de niveles de E2 en suero observados para todos los regímenes adyuvantes fue de entre alrededor de 20 pg/ml a alrededor de 40 pg/ml. Además, las Figuras 2, 4 y 5 demuestran que, cuando se administró en una dosis de 100 mg/día con o sin tratamiento adyuvante, el compuesto (II) presentaba una variabilidad baja en la reducción de concentraciones de E2 en suero. Tal como se muestra en la Figura 3 cuando se administra en una dosis de 200 mg/día sin tratamiento adyuvante, el compuesto (II) no presenta variabilidad sustancial en la eliminación de concentraciones de E2 en suero. Cuando el compuesto (II) se administró en combinación con 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona, la mediana de los niveles de E2 en suero se suprimieron hasta entre 25 pg/ml y 32 pg/ml (Figura 6). Esta reducción en función de la dosis y de baja variabilidad en E2 en suero también se presenta en las Figuras 30-34, las que se visualizan las concentraciones de E2 en suero de cada sujeto en cada grupo de tratamiento de esta investigación.

Las Figuras 7-11 proveen una visualización gráfica de la proporción de sujetos que presentaron una concentración de E2 en suero de menos de 20 pg/ml, de 20 pg/ml a 60 pg/ml y mayor de 60 pg/ml en el ciclo de tratamiento de 42 días. Se presenta nuevamente una reducción en función de la dosis, como todos los sujetos en el grupo de tratamiento individual de 200 mg/día del compuesto (II) presentaron concentraciones de E2 en suero de menos de 20 pg/ml en cada uno de los días 8, 15, 22, 29 y 36 del período de tratamiento. Entre los sujetos tratados con 100 mg/día del compuesto (II) a falta de tratamiento adyuvante, la mayoría de los sujetos presentaron niveles de E2 de menos de 20 pg/ml en cada uno de los días 8, 15 y 22 del período de tratamiento.

Además de reducir las concentraciones de E2 en suero en el transcurso del ciclo de tratamiento de 42 días, el compuesto (II) indujo una reducción en función de la dosis en los niveles de E2 en suero en un período de 24 horas que inicia a partir de la primera administración del compuesto. Tal como se observó en el transcurso del ciclo de tratamiento completo, la reducción de E2 en suero en una ventana de 24 horas tuvo lugar de manera dependiente de la dosis (Figuras 12-17) y en general se caracterizó por una variabilidad baja.

Efectos de 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina en el sangrado menstrual

Para evaluar los efectos del compuesto (II) en el sangrado menstrual, se evaluó el volumen de sangrado menstrual de cada sujeto en el transcurso de la totalidad del estudio, lo que incluye en período de análisis de 11 días, el período de abstinencia de 4 días, el período de tratamiento de 42 días y el período de evaluación de 13 días luego del tratamiento. La evaluación del sangrado menstrual se llevó a cabo con un método de diario electrónico, al tiempo que los sujetos registraban todos los días si su sangrado para cada día era intenso, moderado o leves pérdidas.

Tal como se muestra en las Figuras 20-24, el compuesto (II) fue capaz de inducir amenorrea sostenida, indicador de supresión de sangrado menstrual.

Entre los sujetos en el grupo individual de 100 mg/día del compuesto (II), se observó amenorrea en al menos 86 % de los sujetos (12/14 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento y no se observó ningún

sangrado o pérdida en al menos 93 % de los sujetos (13/14 sujetos) durante las 4 semanas finales de tratamiento. Entre los sujetos en el grupo de 100 mg/día del compuesto (II) que también recibieron 0.5 mg de E2 y 0.1 mg de acetato de noretindrona, se observó amenorrea en al menos 21% de los sujetos (3/14 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento y no se observó ningún sangrado o pérdida en al menos 57% de los sujetos (8/14 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento. Entre los sujetos en el grupo de 100 mg/día del compuesto (II) que también recibieron 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona, se observó amenorrea en al menos 53% de los sujetos (8/15 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento y no se observó ningún sangrado o pérdida en al menos 93% de los sujetos (14/15 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento. Por lo tanto, de manera sorprendente, entre los sujetos a los que se les administró 100 mg/día de compuesto (II), aquellos sujetos que recibieron la dosificación más elevada de tratamiento adyuvante (1.0 mg/día de E2 y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona) presentaron una reducción más sostenida en el sangrado menstrual con respecto a aquellos sujetos a los que se les administró la dosificación más baja de tratamiento adyuvante (0.5 mg/día de E2 y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona).

Entre los sujetos en el grupo individual de 200 mg/día del compuesto (II), se observó amenorrea en al menos 87% de los sujetos (13/15 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento y no se observó ningún sangrado o pérdida en el 100% de los sujetos (15/15 sujetos) durante las 4 semanas finales de tratamiento. Entre los sujetos en el grupo de 200 mg/día del compuesto (II) que también recibieron 1.0 mg de E2 y 0.5 mg de acetato de noretindrona, se observó amenorrea en al menos 33% de los sujetos (5/15 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento y no se observó ningún sangrado o pérdida en al menos 60% de los sujetos (9/15 sujetos) durante las últimas 4 semanas de tratamiento.

Efectos de 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina en progesterona en suero

Además de la modulación de la concentración de E2 en suero, el compuesto (II) también fue capaz de mantener un nivel bajo y consistente de progesterona en el período de tratamiento de 42 días (Figura 18). Tal como se muestra en las Figuras 18 y 19, el compuesto (II) fue capaz de mantener niveles de progesterona en suero reducidos (de 0.51 nM a 0.69 nM) con variabilidad baja, con la excepción de tres valores atípicos en el estudio (Figura 19). Dado que los niveles de progesterona en suero se correlacionan de forma positiva con la ovulación, los antagonistas de GnRH descritos en la presente pueden modular la ovulación en el paciente, por ejemplo, durante la duración de un ciclo de tratamiento.

Efectos de 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibencíloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno [3,4d]pirimidina-5-carboxilato de colina en la densidad mineral ósea

Además de evaluar la capacidad del compuesto (II) para modular los niveles de E2 y progesterona en suero y cortar el sangrado menstrual, se evaluó el compuesto (II) por sus efectos en los biomarcadores de densidad mineral ósea (Figuras 25-29). Estos marcadores incluyen desoxipiridinolina (DPD) normalizada con creatinina, que se excreta en grandes cantidades cuando aumenta la resorción ósea. Tal como se muestra en la Figura 25, la DPD normalizada con creatinina presentó el aumento más pequeño entre los sujetos que recibieron 100 mg/día de compuesto (II) en combinación con 1.0 mg/día de E2 y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona.

Conclusión

Con base en la evaluación de los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos del compuesto (II) en 75 sujetos humanos de sexo femenino, se observó que este compuesto suprime el E2 en suero en función de la dosis, con y sin tratamiento adyuvante. Esta reducción de la concentración de E2 en suero se correlacionó con la inducción de amenorrea sostenida, en particular en las cuatro semanas finales del período de tratamiento. De manera adicional, los sujetos tratados con el compuesto (II) presentaron niveles consistentemente bajos de progesterona en la ventana de tratamiento, lo que indica que el compuesto (II) provee el beneficio adicional de modulación de la ovulación.

Los resultados de esta investigación muestran que el compuesto (II), cuando se administra a 100 mg/día y 200 mg/día, redujo rápidamente E2 hasta niveles que son esperados para tratar síntomas de miomas uterinos, tal como la menstruación intensa. La reducción de E2 marcada que se observa con dosificación independiente sustenta el uso del tratamiento adyuvante para minimizar la pérdida de densidad mineral ósea, tal como en pacientes a los que se les administra 200 mg/día del compuesto (II) y posiblemente en sujetos a los que se les administra 100 mg/día de este compuesto. La administración adicional de tratamiento adyuvante en este estudio a sujetos tratados con 100 mg/día y 200 mg/día del compuesto (II) restauró los niveles de E2 al rango objetivo que se esperaría minimice la pérdida de densidad mineral ósea. En cuanto al patrón de sangrado observado durante las 4 semanas finales de tratamiento, la gran mayoría de pacientes logró amenorrea cuando se trataron solo con el compuesto (II). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes en cada grupo de tratamiento logró una condición de «amenorrea» o sangrado caracterizado como «solo pérdidas», lo que demuestra además el beneficio del compuesto (II), combinado opcionalmente con el tratamiento adyuvante.

Los resultados de este estudio se resumen en las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2. Mediana (IQR: 25–75 %) del nivel de E2 luego de la semana 1 y 6 de tratamiento

Compuesto (II)	100 mg (n=14)	100 mg (n=14)	100 mg (n=15)	200 mg (n=14)	200 mg (n=15)
Dosis diaria					
E2/NETA adyuvante	-	0.5 mg/0.1 mg	1 mg/0.5 mg	-	1 mg/0.5 mg
E2 Semana 1 [pg/mL]	12 (9-18)	25 (18-30)	35 (26-45)	5 (4-7)	27 (22-38)
E2 Semana 6 [pg/mL]	18 (9-27)	40 (31-50)	34 (26-47)	3 (2-3)	25 (21-34)

Tabla 3. Patrón de sangrado durante las últimas 4 semanas de tratamiento

Compuesto (II)	100 mg (n=14)	100 mg (n=14)	100 mg (n=15)	200 mg (n=15)	200 mg (n=15)
Dosis diaria					
E2/NETA adyuvante	-	0.5 mg/0.1 mg	1 mg/0.5 mg	-	1 mg/0.5 mg
Amenorrea (sin sangrado)	86 %	21 %	53 %	87 %	33 %
Amenorrea + solo pérdidas	93 %	57 %	93 %	100 %	60 %

5 **Ejemplo 2. Uso de un régimen de dosificación de antagonista de GnRH para el tratamiento de un paciente que padece de miomas uterinos y anemia concomitante**

Mediante el uso de los regímenes de dosificación descritos en la presente, es posible tratar eficazmente a un paciente humano que padece de miomas uterinos y anemia concomitante, tal como anemia ferropénica, de forma que presente una reducción del sangrado menstrual. Por ejemplo, tras identificar un paciente que padece de miomas uterinos y anemia debido a la menstruación intensa, un médico experto en la técnica puede recetar al paciente una dosificación diaria del compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, tal como la sal de colina de este. El compuesto se puede administrar al paciente todos los días, por ejemplo, en una dosis de 100 mg/día como un agente terapéutico independiente o en combinación con el tratamiento adyuvante, tal como 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona. En un ejemplo alternativo, se puede administrar al paciente 200 mg/día del antagonista de GnRH en combinación con tratamiento adyuvante, tal como 1.0 mg/día de β 17-estradiol y 0.5 mg/día de acetato de noretindrona o 0.5 mg/día de β 17-estradiol y 0.1 mg/día de acetato de noretindrona.

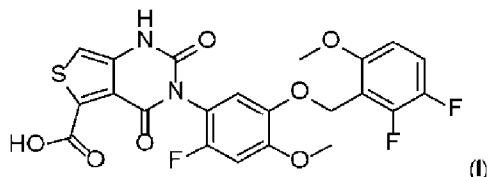
En caso de que el tratamiento adyuvante se administre al paciente, este se puede administrar en combinación con el antagonista de GnRH, por ejemplo, en una composición farmacéutica con dosis fija, tal como un comprimido, cápsula, cápsula de gel, polvo, solución líquida o suspensión líquida únicos que contiene el antagonista de GnRH y estrógeno y, opcionalmente, progestina. De manera alternativa, el tratamiento adyuvante se puede administrar en una composición independiente, ya sea mediante administración oral, transdérmica o intravaginal.

Tal como se demostró por su capacidad de inducir amenorrea sostenida en pacientes que presentan menstruación intensa (ilustrado, por ejemplo, en el Ejemplo 1 anterior), el compuesto (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de este, tal como la sal de colina (compuesto (II)), se pueden administrar a un paciente que experimenta menstruación intensa y padece de anemia concomitante, tal como anemia ferropénica, de forma de inducir una reducción del sangrado menstrual y, de forma simultánea, mejorar la anemia del paciente al cortar la deficiencia adicional de glóbulos rojos.

Un médico experto en la técnica puede monitorear el sangrado menstrual del paciente en el transcurso del ciclo de tratamiento con antagonista de GnRH a efectos de evaluar la evolución del paciente hacia la reducción del sangrado menstrual. Con este objetivo, el médico puede usar uno o más métodos conocidos en la técnica o descritos en la presente para evaluar la reducción del sangrado menstrual del paciente en el transcurso del tratamiento con antagonista de GnRH. Por ejemplo, el médico puede cuantificar el volumen de sangrado menstrual del paciente mediante el método de hematina alcalina, tal como se describe anteriormente y en Hallberg et al., *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 16:244-248 (1964). De manera adicional o alternativa, el médico puede monitorear la reducción del sangrado menstrual del paciente mediante la evaluación cuantitativa de la cantidad de sangrado menstrual del paciente cada día del ciclo de tratamiento. La evaluación del sangrado puede dar a conocer la duración del ciclo de tratamiento o el período de tiempo que transcurre entre ciclos de tratamiento consecutivos.

REIVINDICACIONES

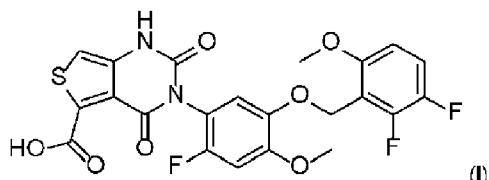
1. Un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, representado por la fórmula (I)



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir el volumen de pérdida de sangre menstrual en una paciente humana, comprendiendo el método administrar el compuesto a la paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la paciente tiene fibromas uterinos.

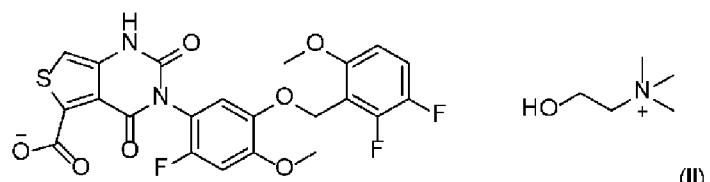
10 3. Un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, representado por la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de fibromas uterinos en un paciente humano de sexo femenino que lo necesite, comprendiendo el método administrar el compuesto al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día.

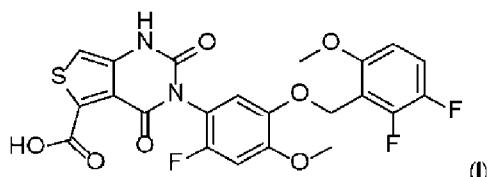
15 4. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el compuesto se administra al paciente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de colina, representada por la fórmula (II)



20 6. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el compuesto se administra al paciente por vía oral.

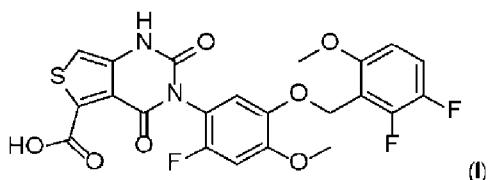
7. Un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, representado por la fórmula (I)



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para reducir el volumen de pérdida de sangre menstrual en un paciente humano de sexo femenino, comprendiendo el método administrar el compuesto al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día o aproximadamente 200 mg por día, en el que al paciente se le administra además un tratamiento adyuvante que comprende β17-estradiol y acetato de noretindrona, en el que el β17-estradiol se administra por vía oral al paciente en una cantidad de aproximadamente 1.0 mg por día, y en el que el acetato de noretindrona se administra por vía oral al paciente en una cantidad de aproximadamente 0,5 mg por día.

30 8. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el paciente tiene fibromas uterinos.

9. Un compuesto, ácido 3-[2-fluoro-5-(2,3-difluoro-6-metoxibenciloxi)-4-metoxifenil]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidrotieno[3,4d]pirimidina-5-carboxílico, representado por la fórmula (I)

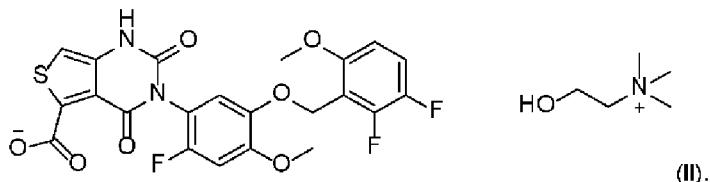


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de fibromas uterinos
en un paciente humano de sexo femenino que lo necesita, comprendiendo el método administrar el compuesto
al paciente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por día o aproximadamente 200 mg por día, en el
que al paciente se le administra además un tratamiento adyuvante que comprende β 17-estradiol y acetato de
noretindrona, en el que el β 17-estradiol se administra por vía oral al paciente en una cantidad de
10 aproximadamente 1.0 mg por día, y en el que el acetato de noretindrona se administra por vía oral al paciente
en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg por día.

10. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que el compuesto
se administra al paciente en una cantidad de 100 mg por día.

11. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que el compuesto
se administra al paciente en una cantidad de 200 mg por día.
12. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el compuesto
se administra al paciente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la sal farmacéuticamente aceptable
es una sal de colina, representada por la fórmula (II)



20 14. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-13, en el que el compuesto
se administra al paciente por vía oral.

15. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-14, en el que:

- a) el paciente presenta amenorrea después de la administración del compuesto al paciente; y/o
- b) el paciente presenta una reducción del dolor pélvico después de la administración del compuesto.

25 16. El compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-15, en el que el paciente
no muestra una reducción en la densidad mineral ósea (BMD) de más del 5 % después de la administración
del compuesto al paciente, opcionalmente en el que el paciente no muestra una reducción en la BMD de más
del 1 % después de la administración del compuesto al paciente.

Fig. 1

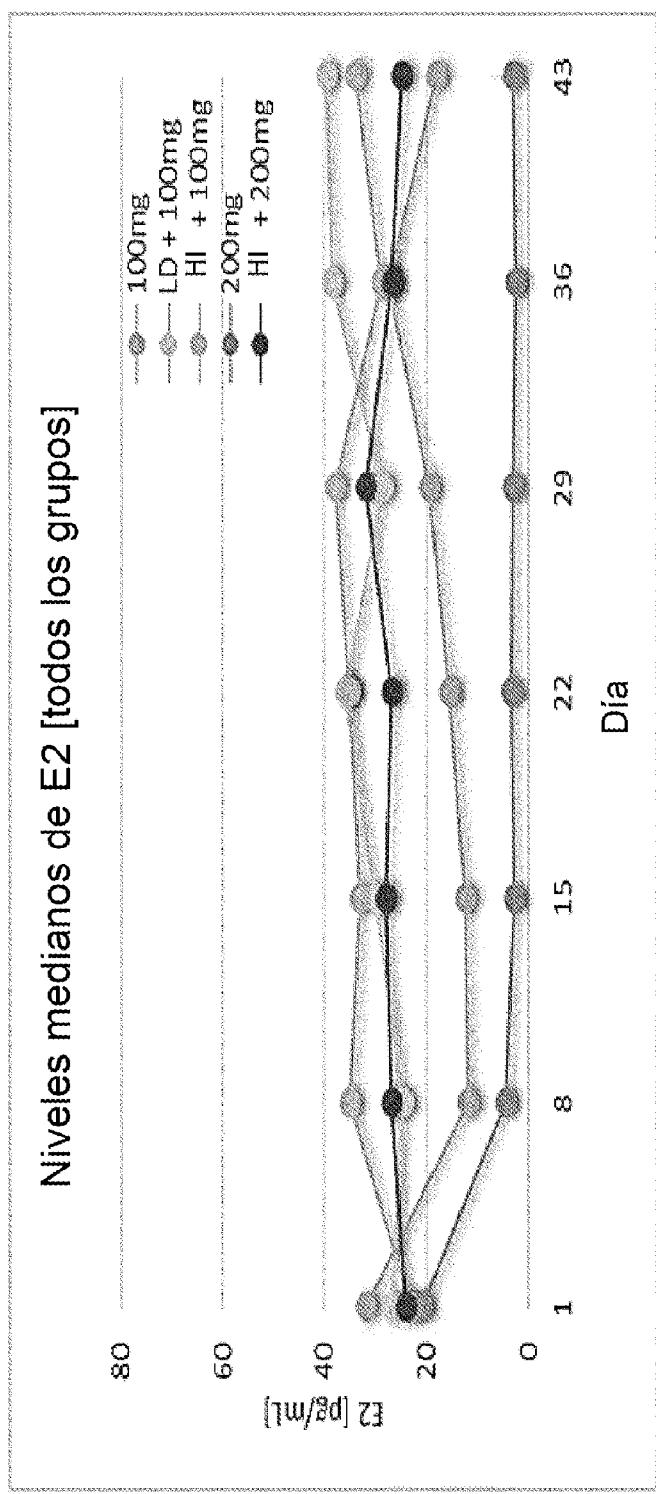


Fig. 2

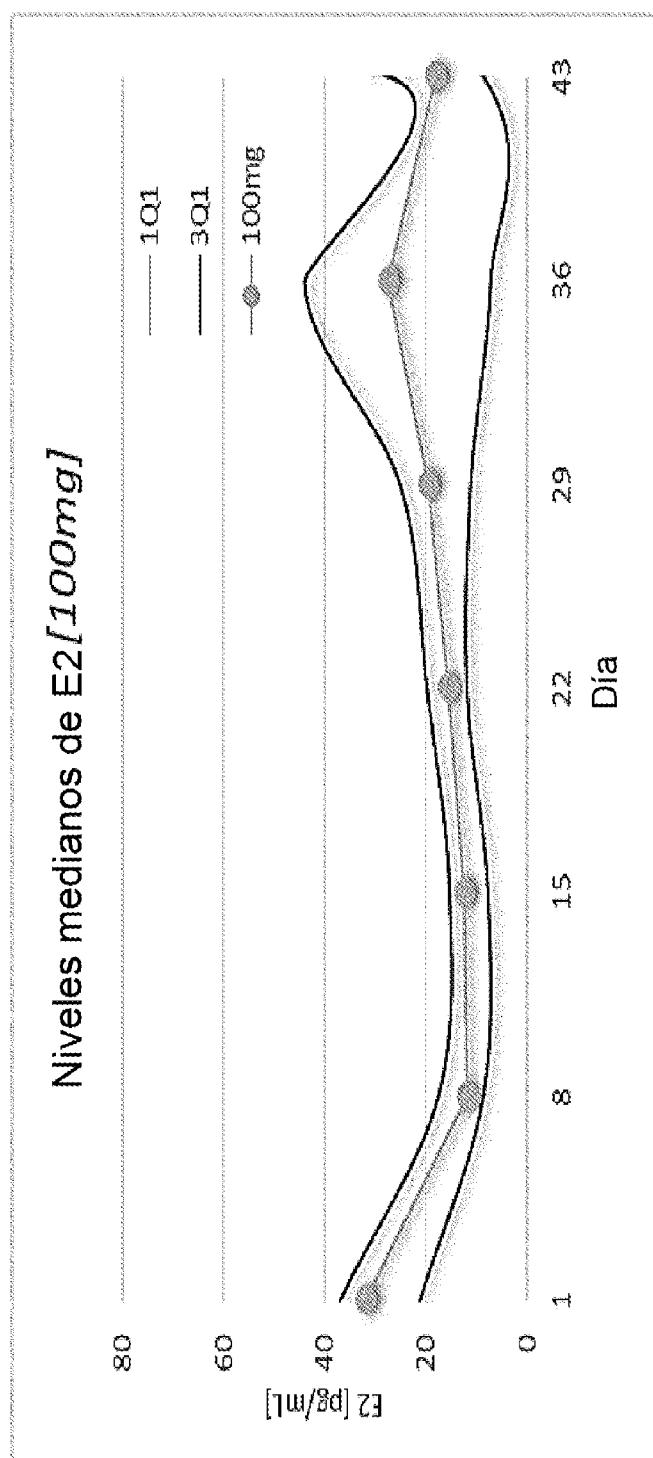


Fig. 3



Fig. 4

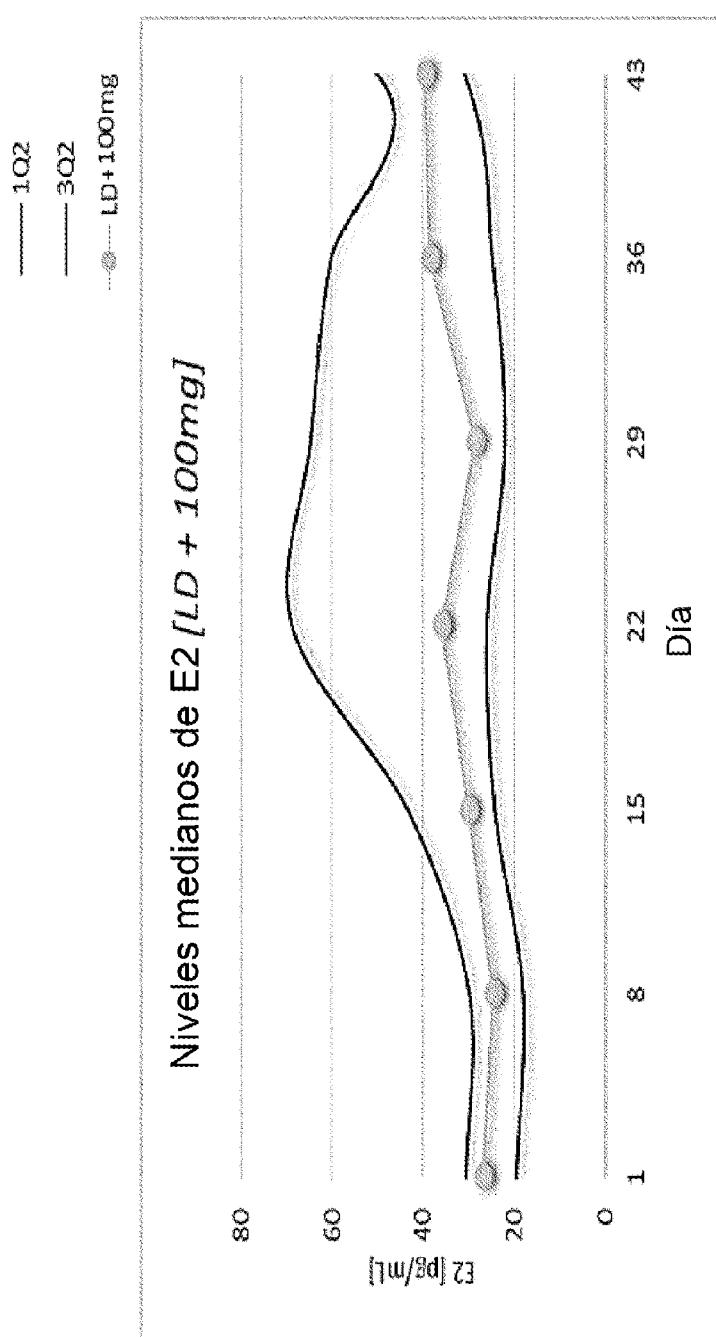


Fig. 5

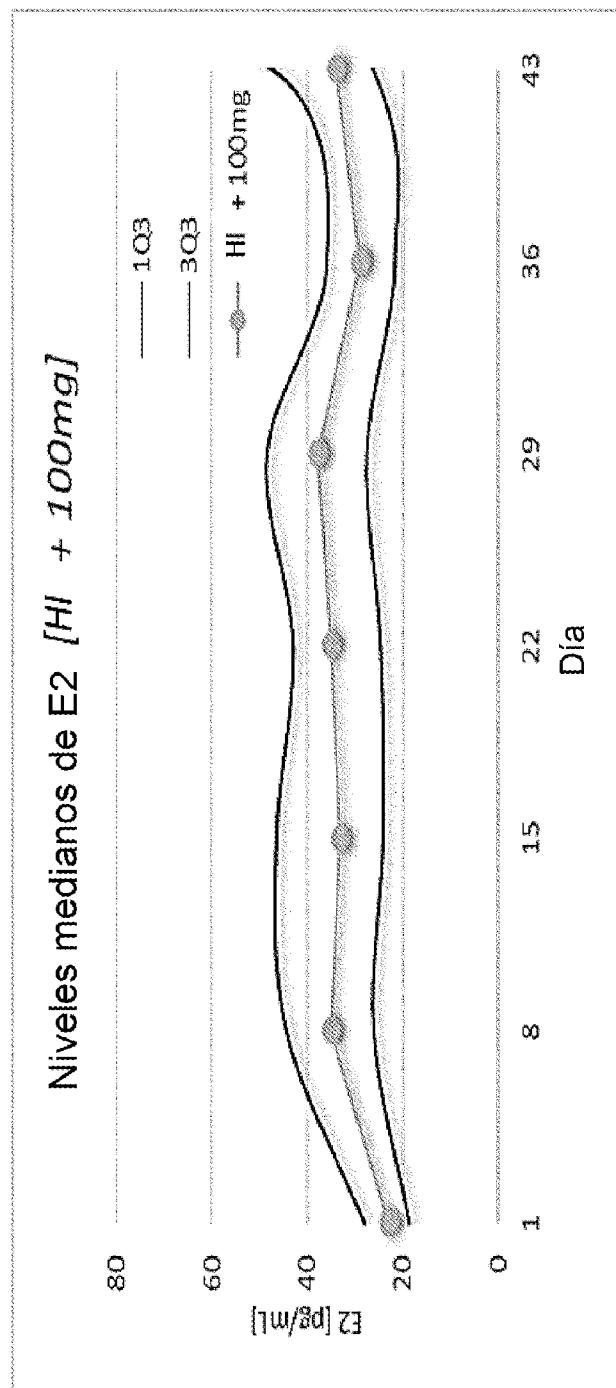
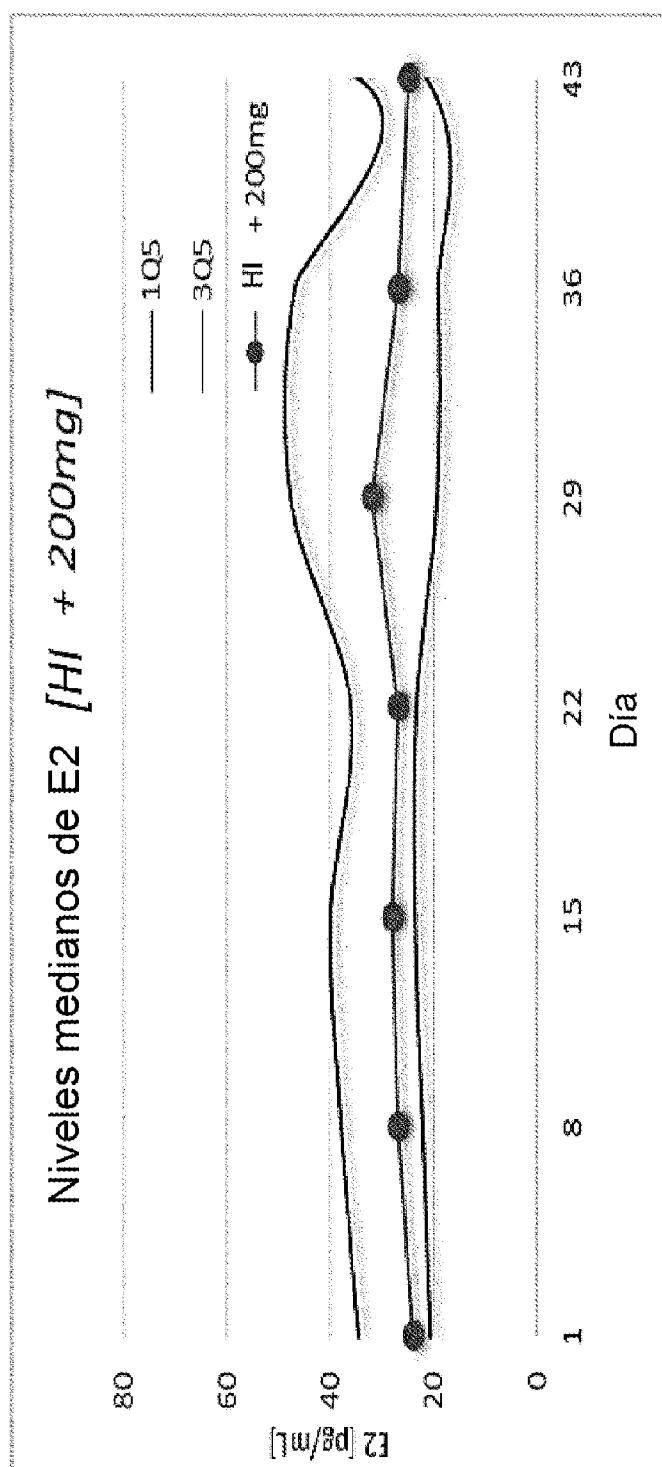


Fig. 6



ES 3 018 358 T3

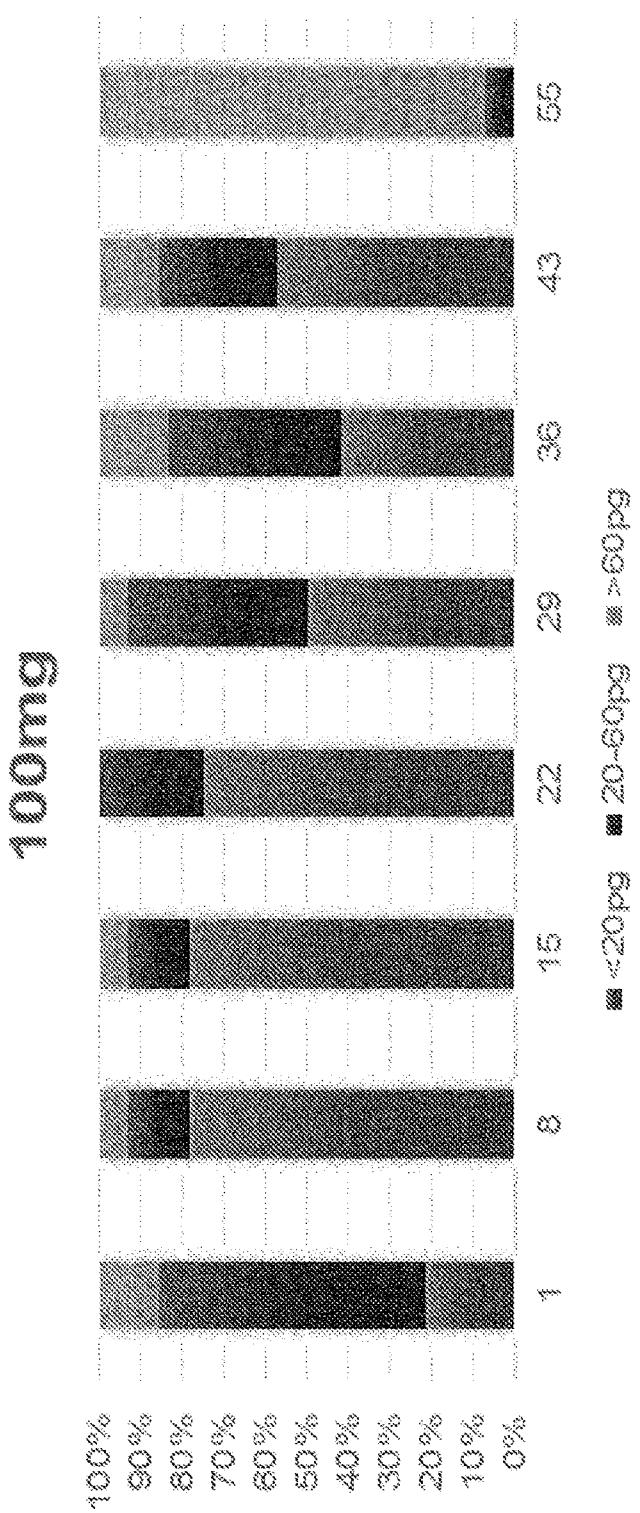


Fig. 7

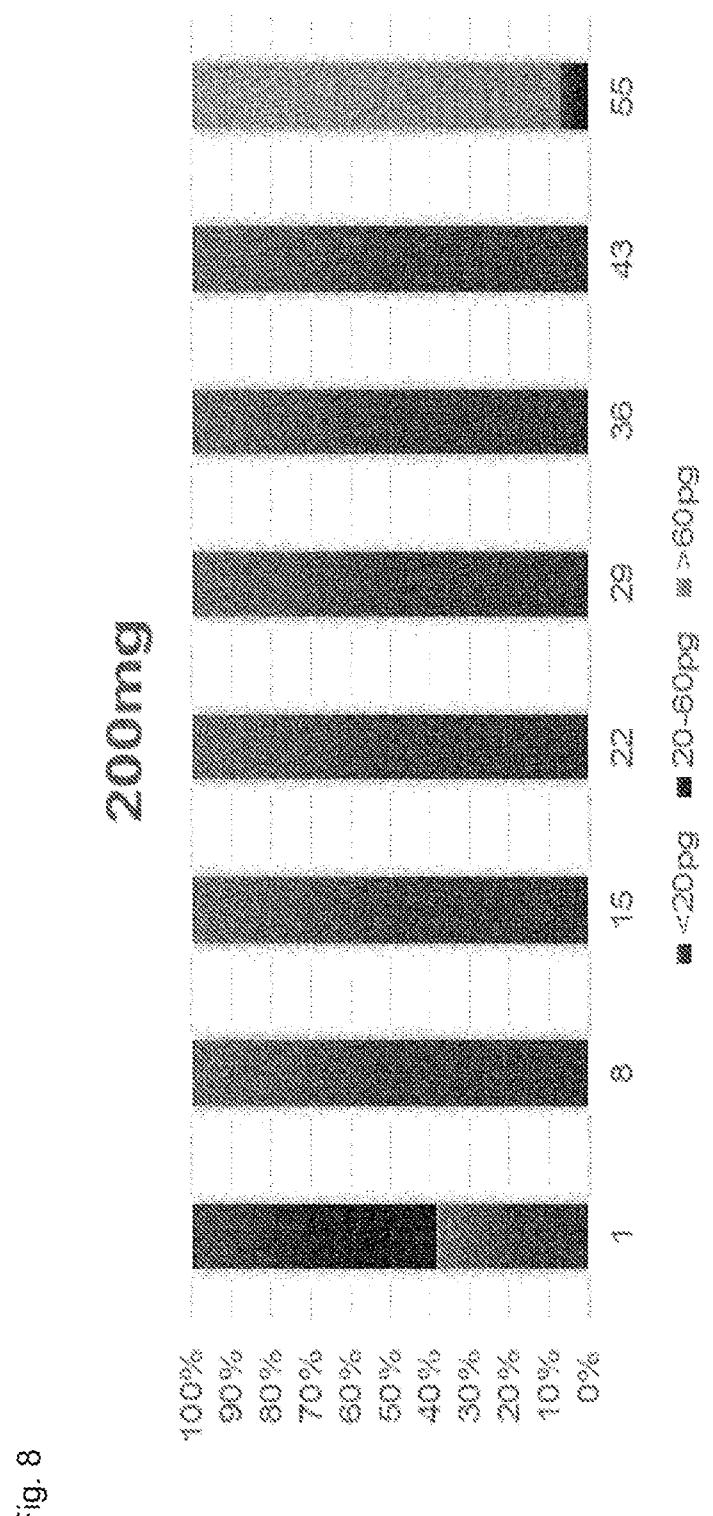


Fig. 8

Fig. 9

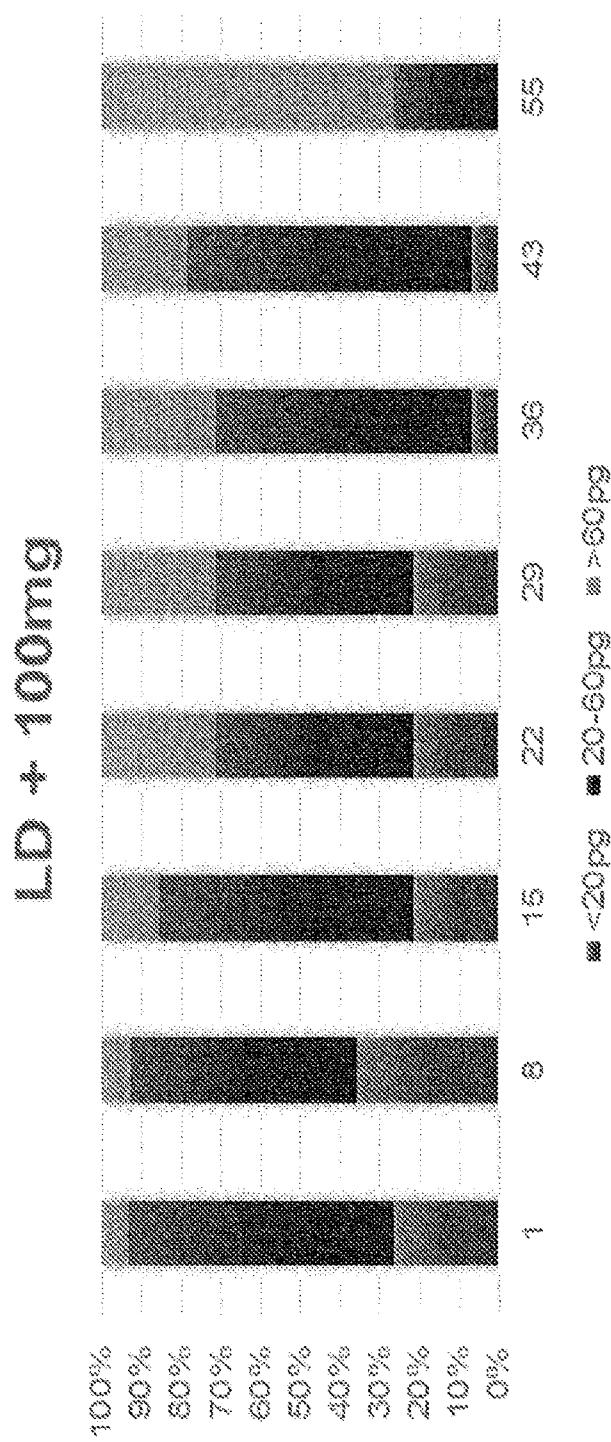
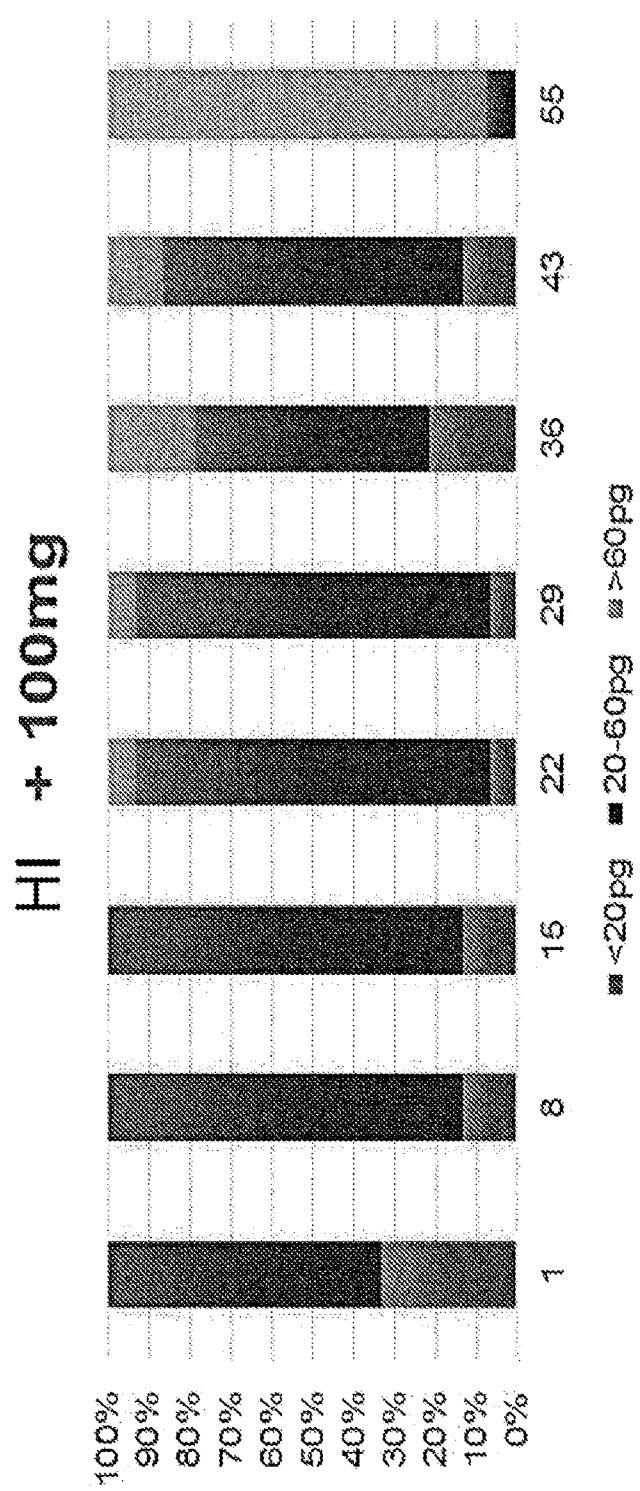


Fig. 10



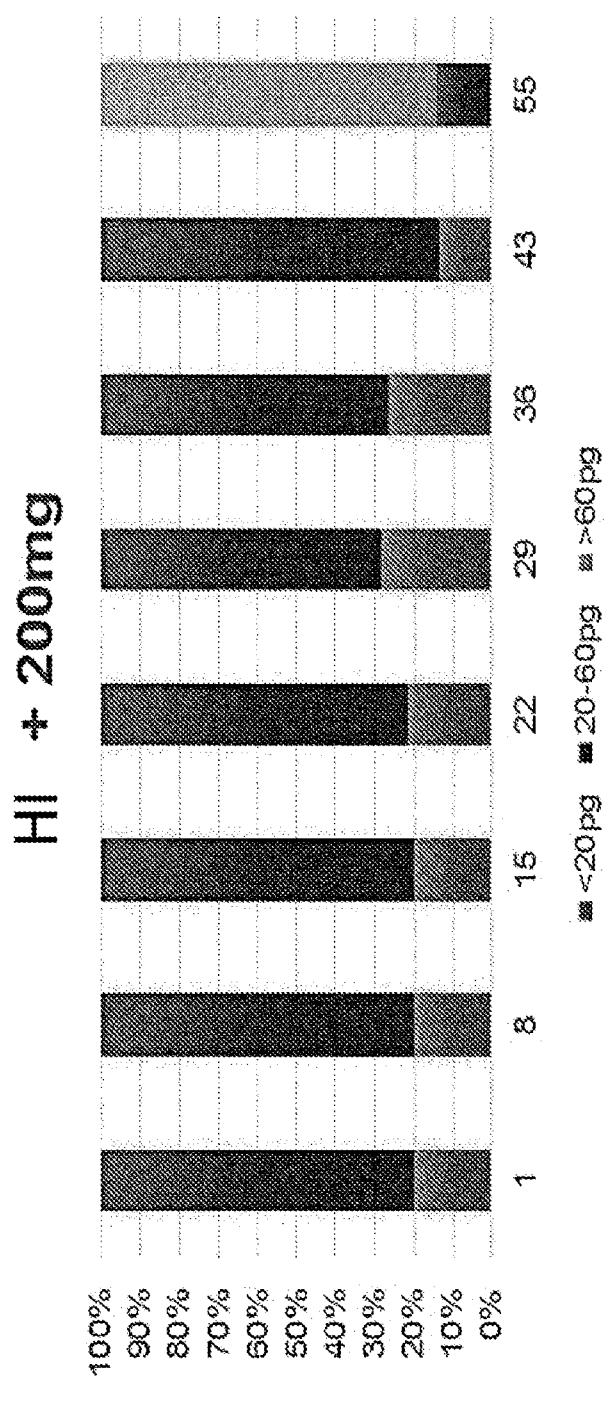
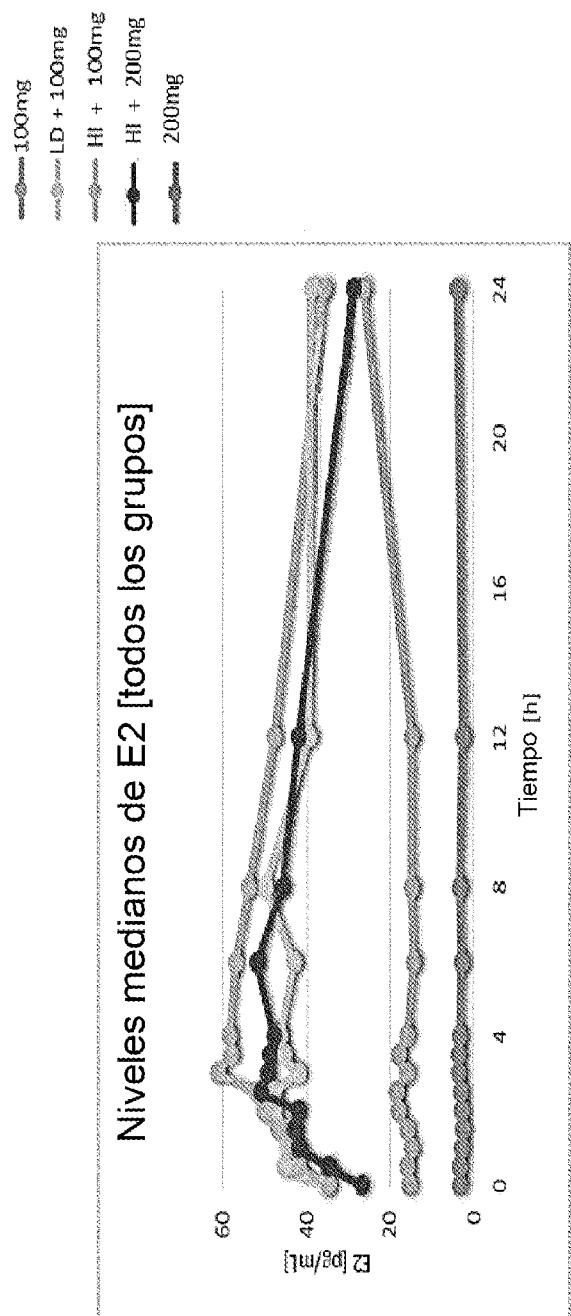


Fig. 11

Fig. 12



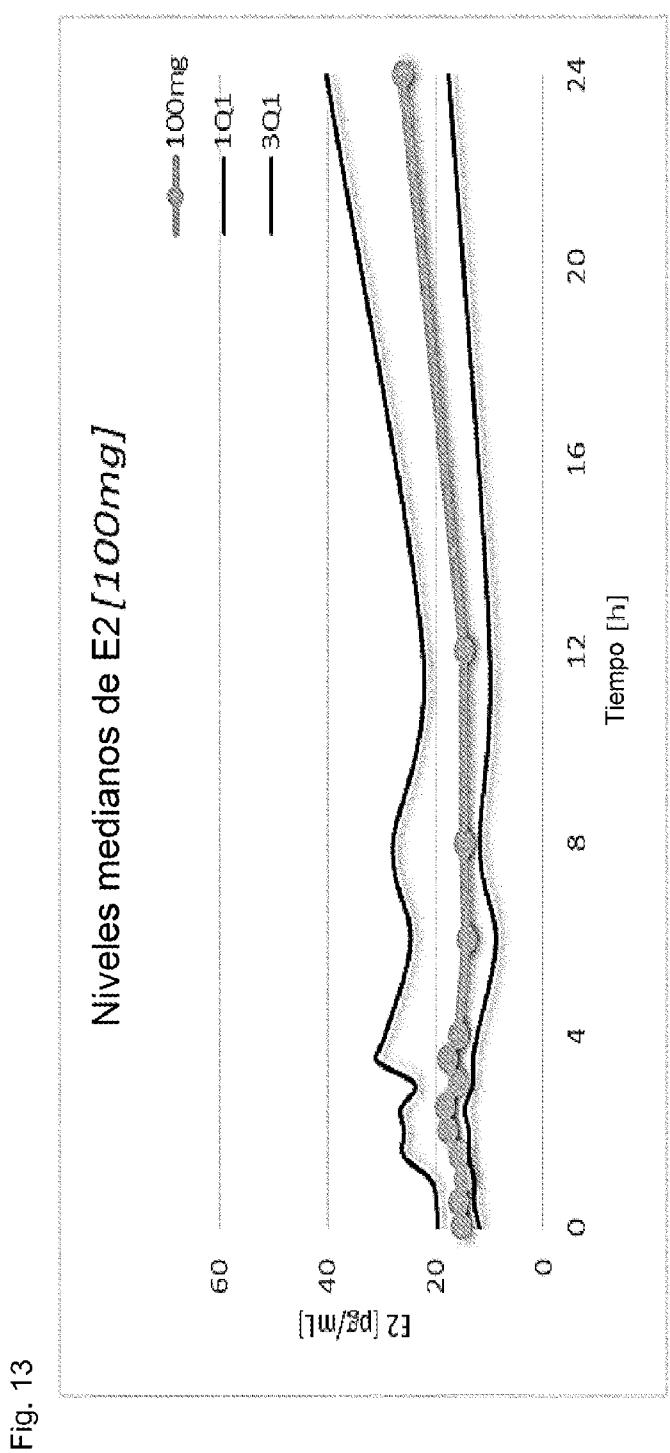


Fig. 13

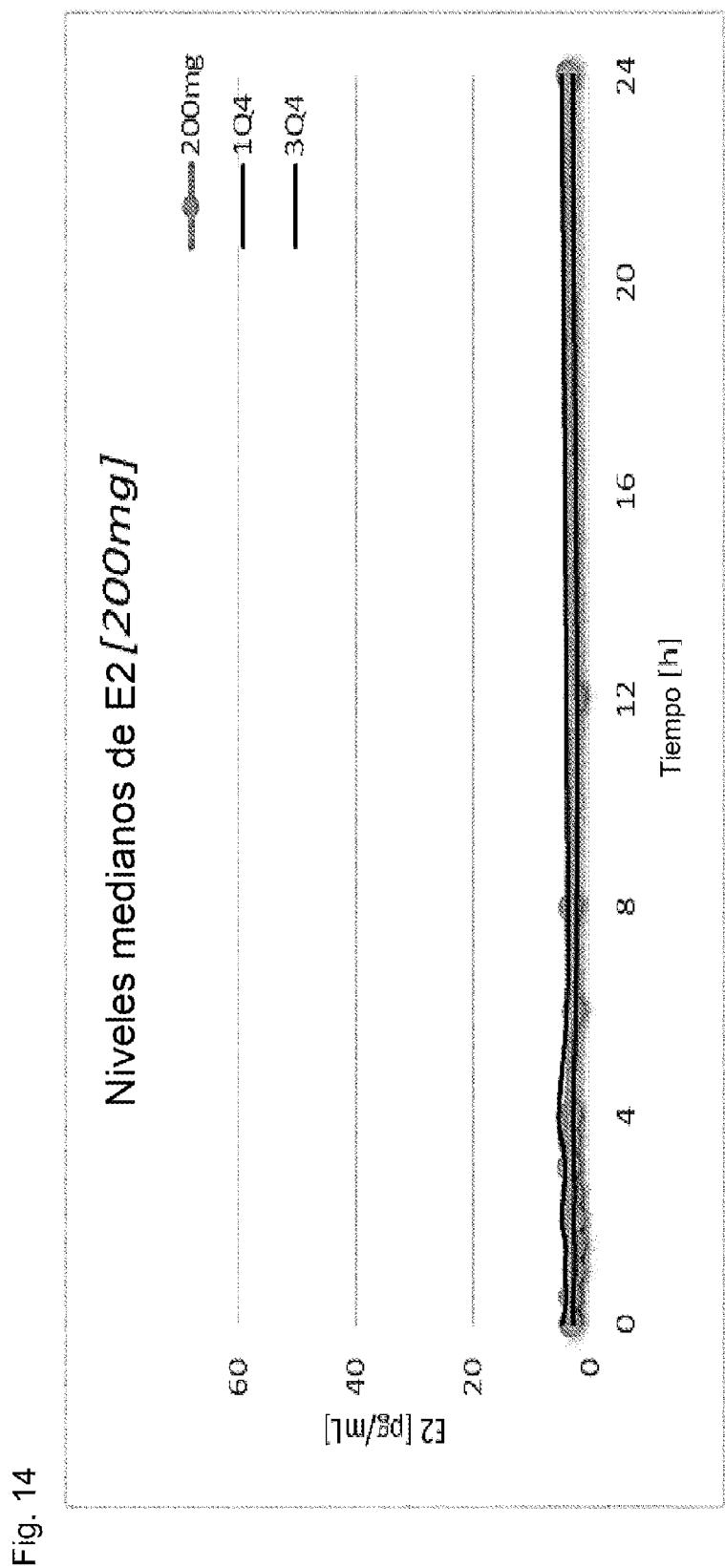


Fig. 14

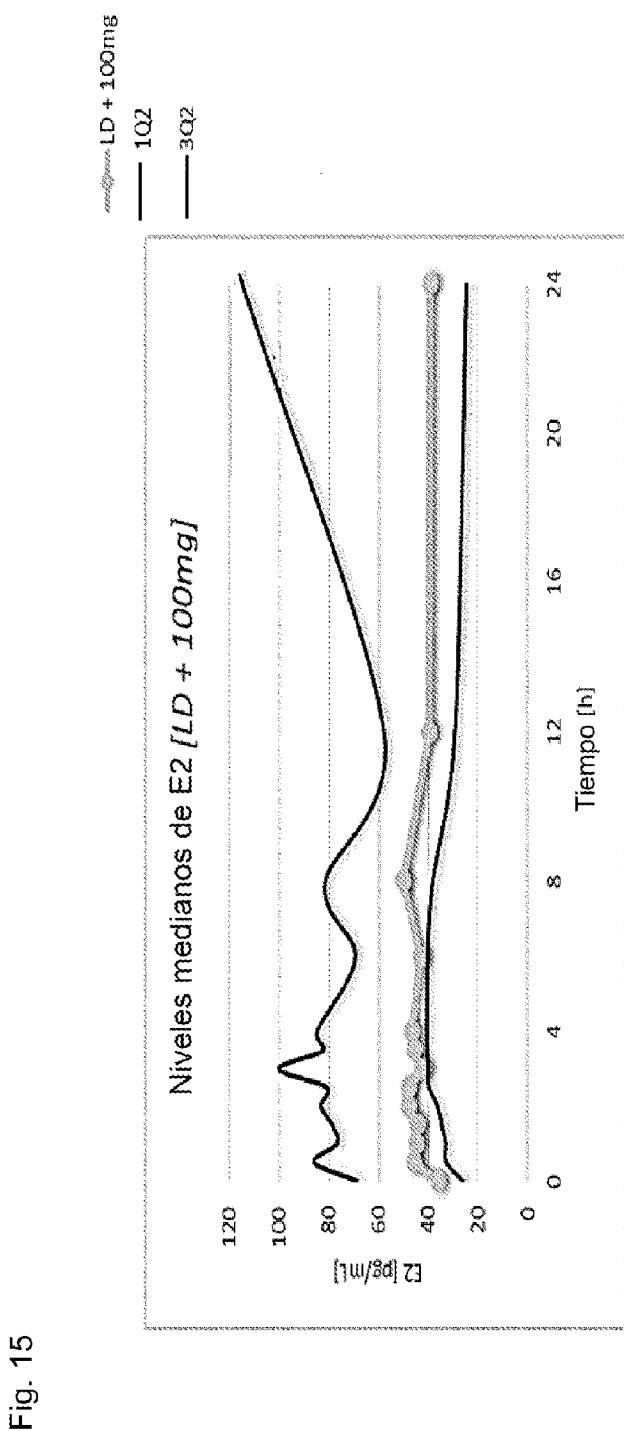


Fig. 16

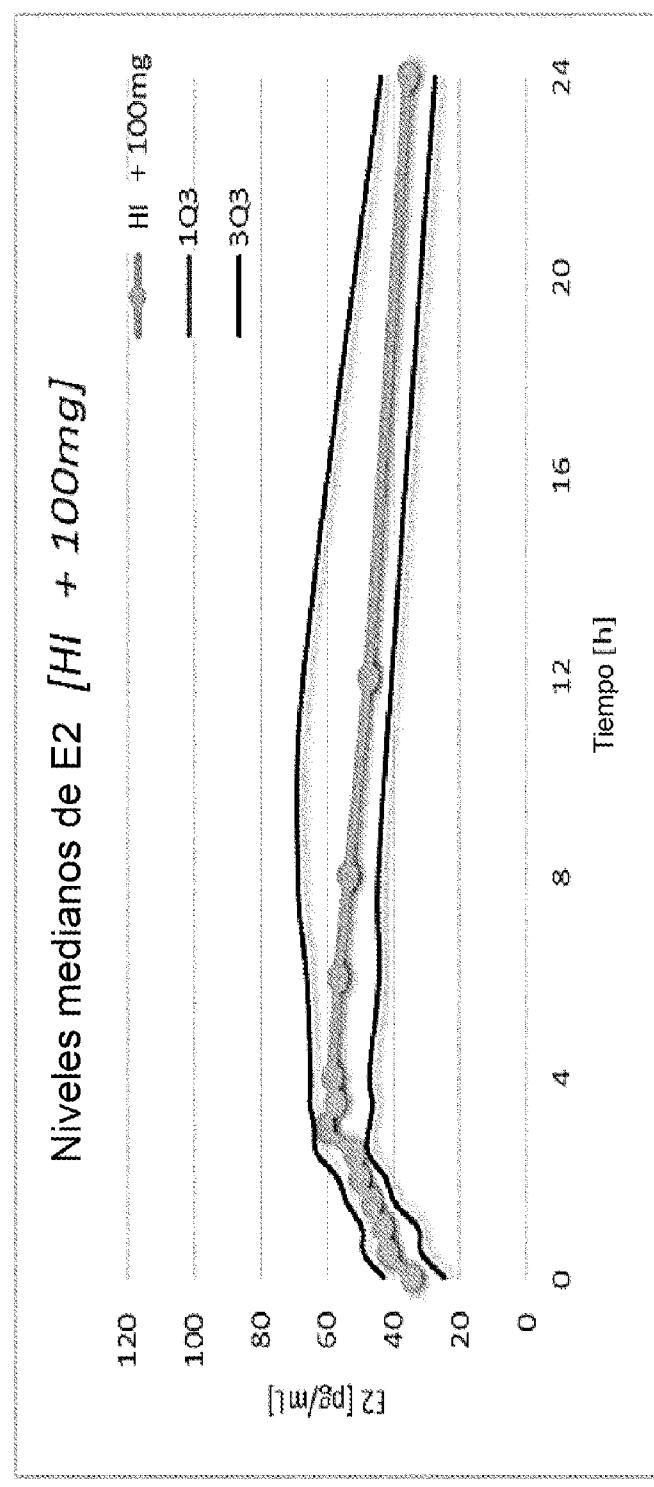


Fig. 17

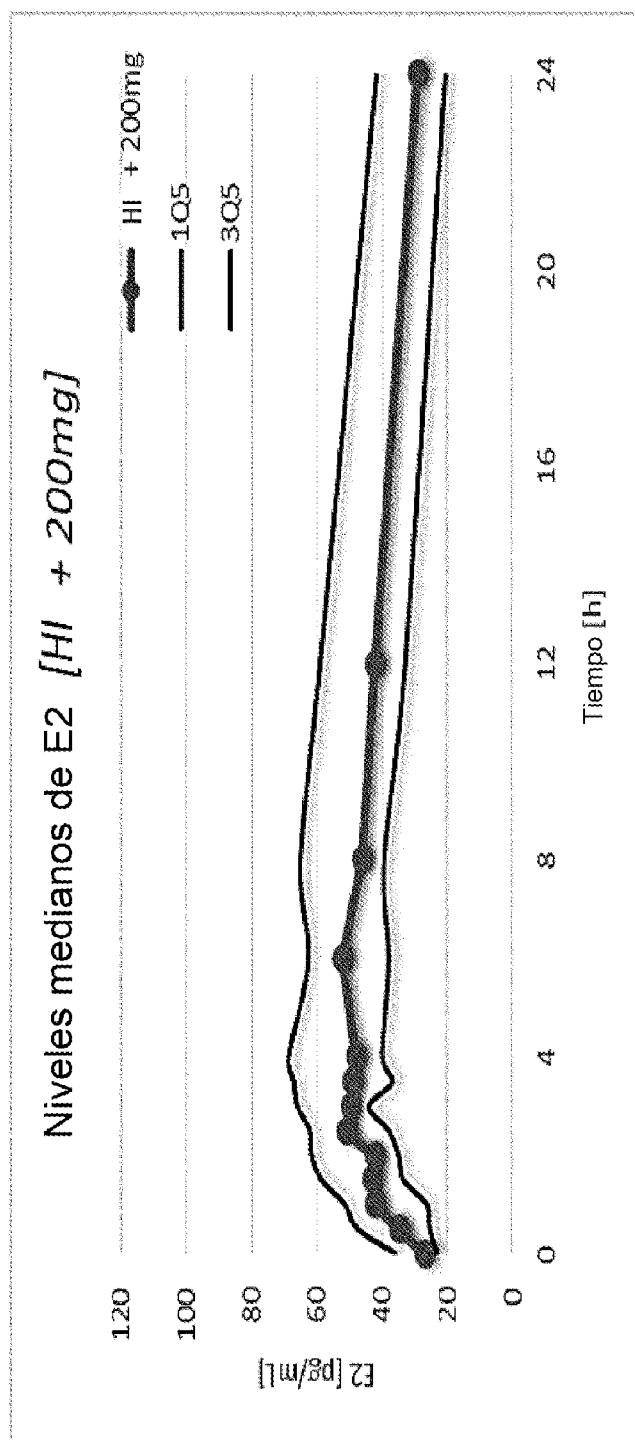


Fig. 18

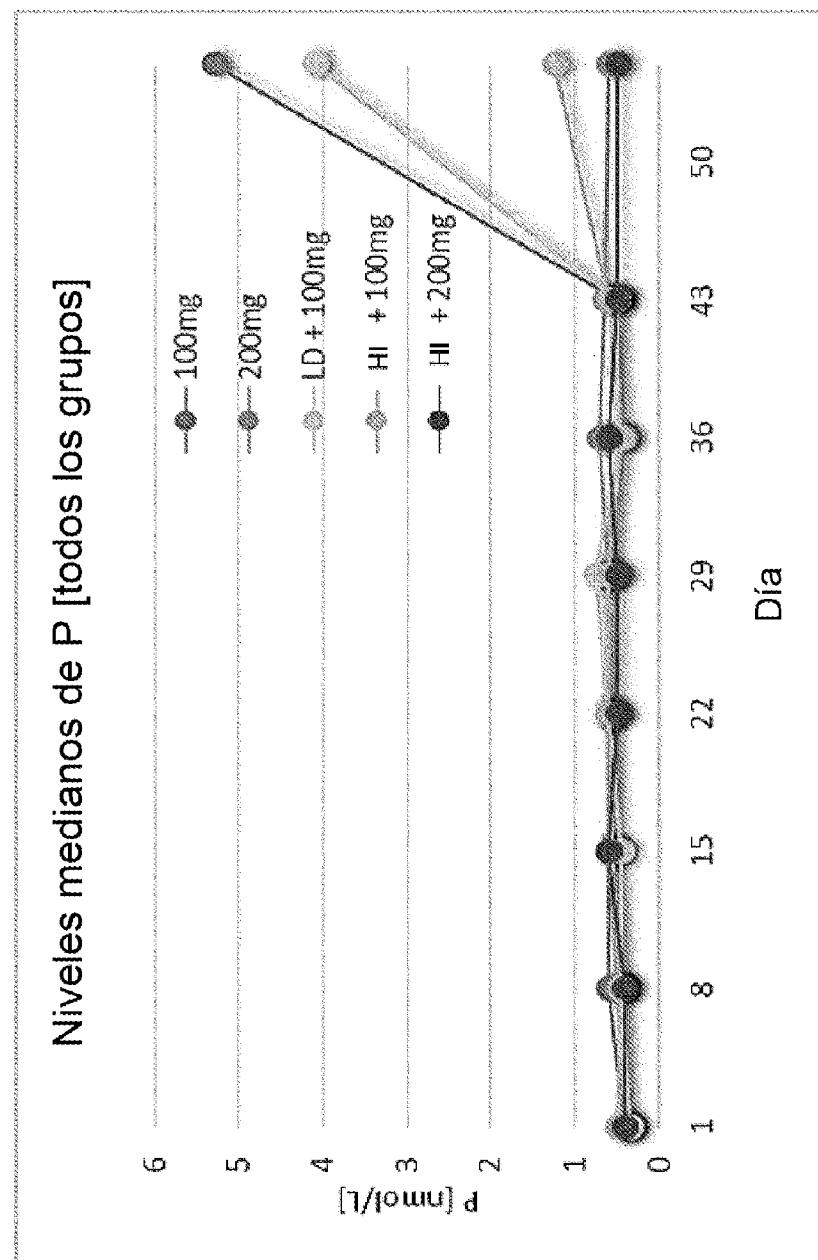


Fig. 19A

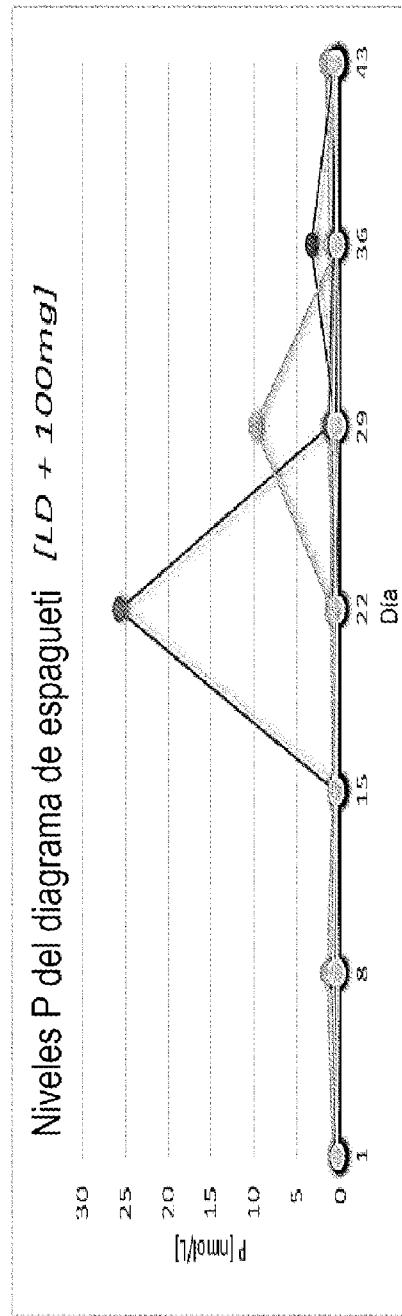


Fig. 19B

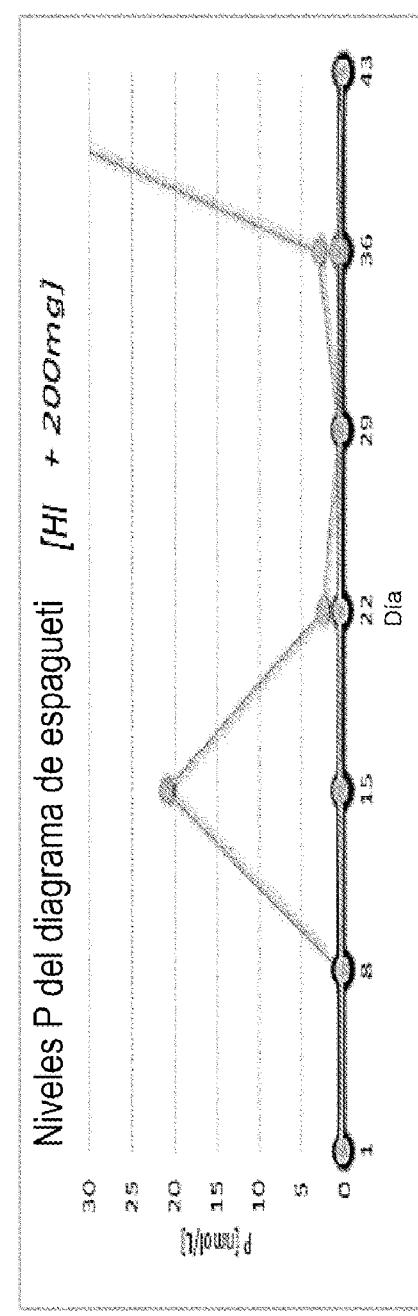
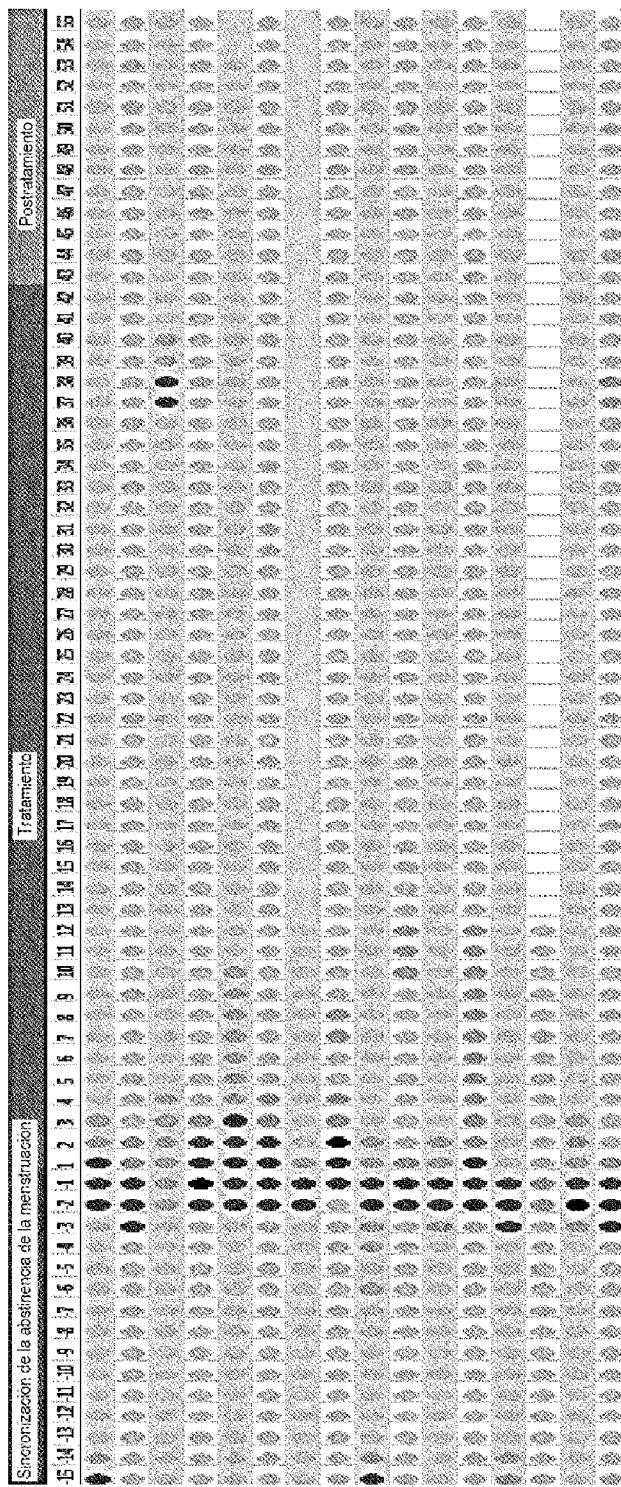


Fig. 20



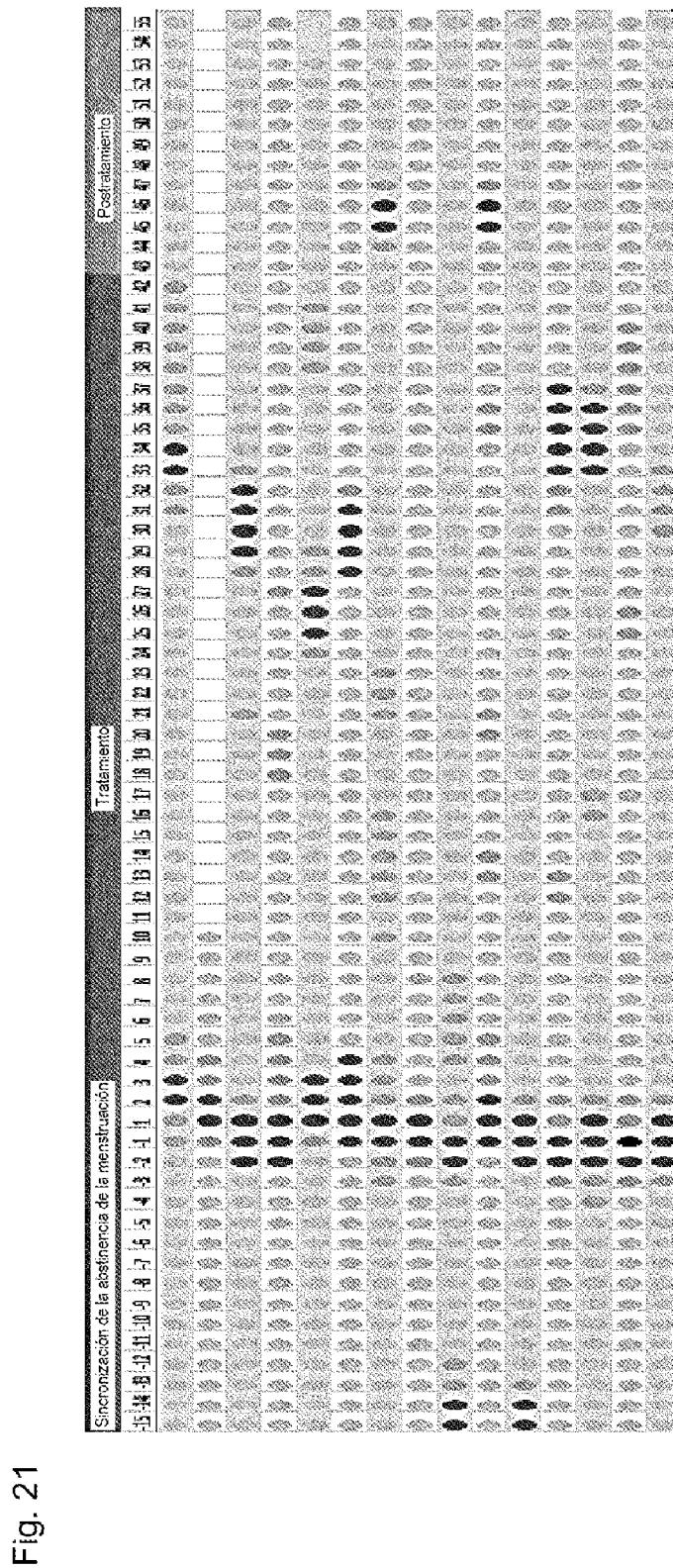


Fig. 21

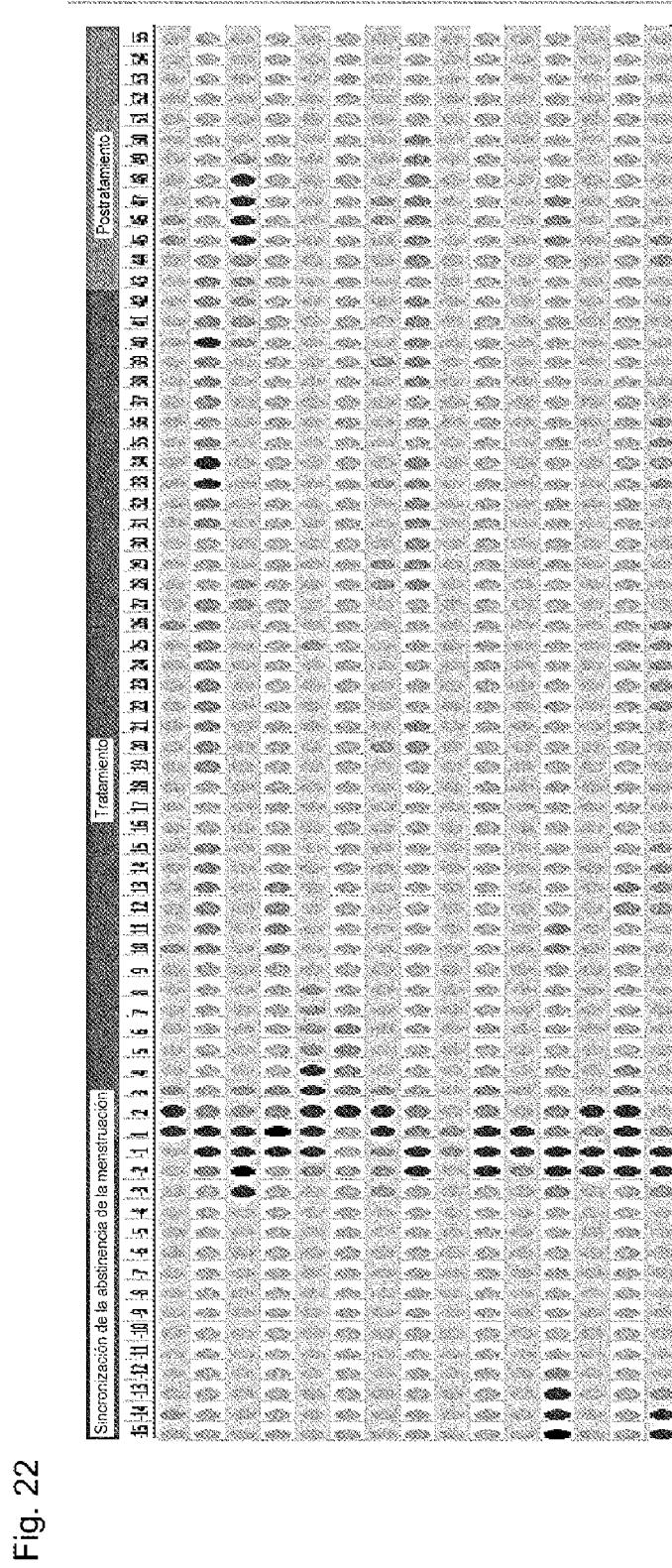


Fig. 22

Fig. 23

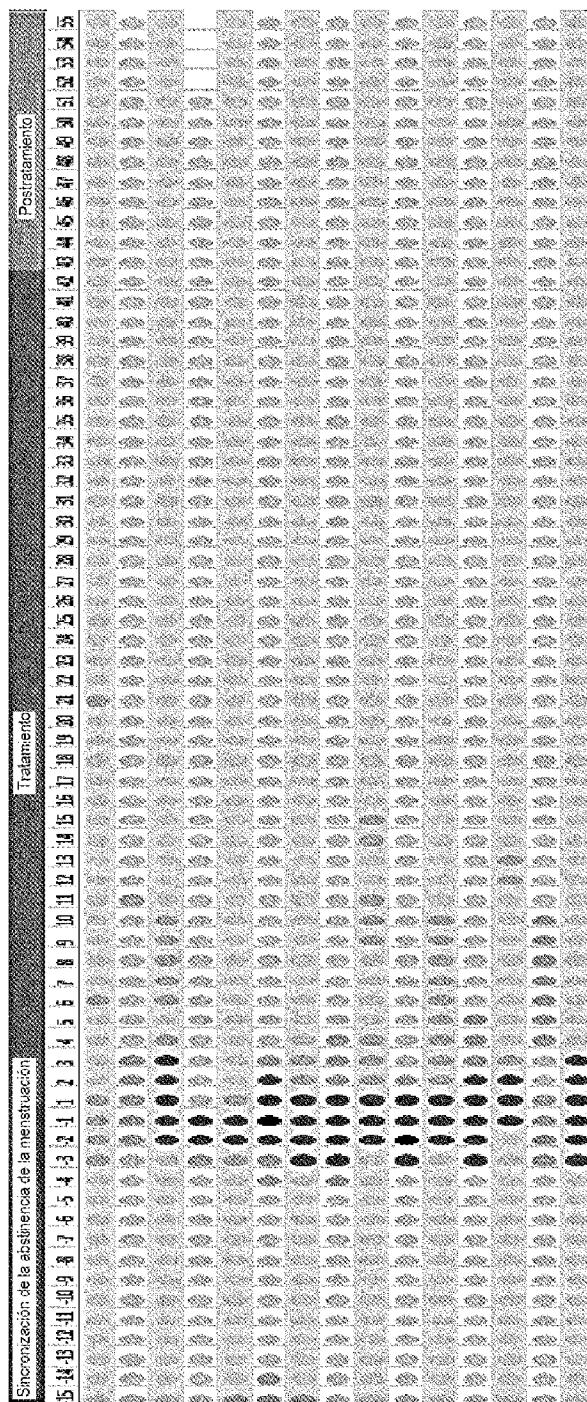


Fig. 24

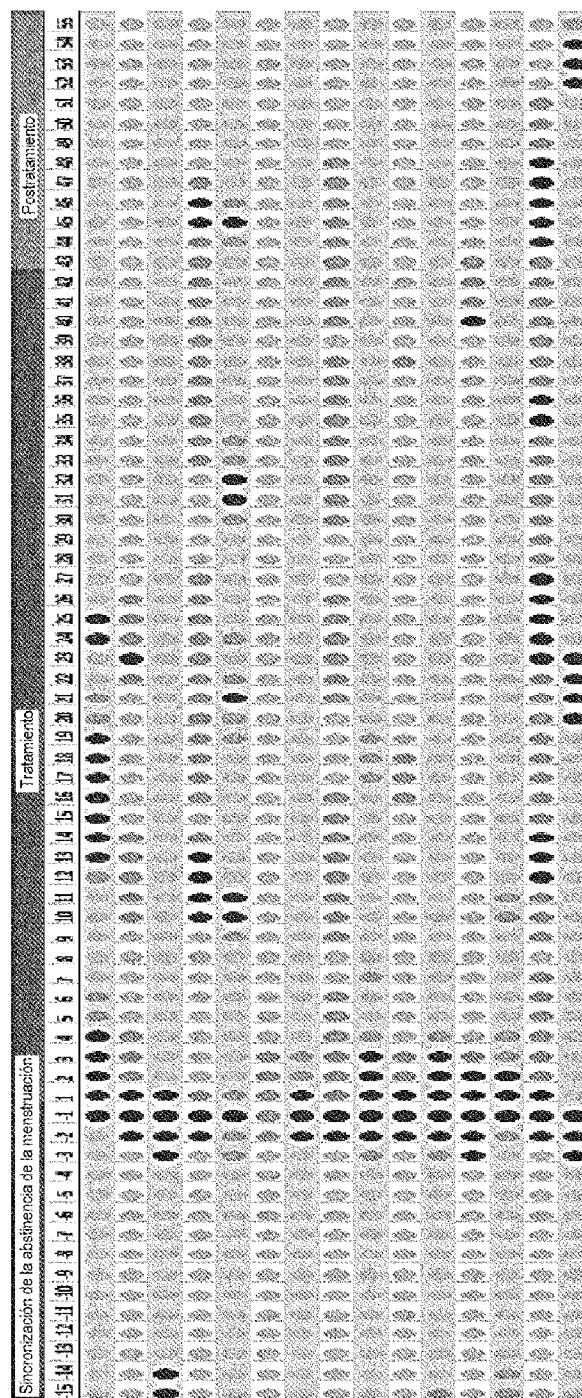


Fig. 25

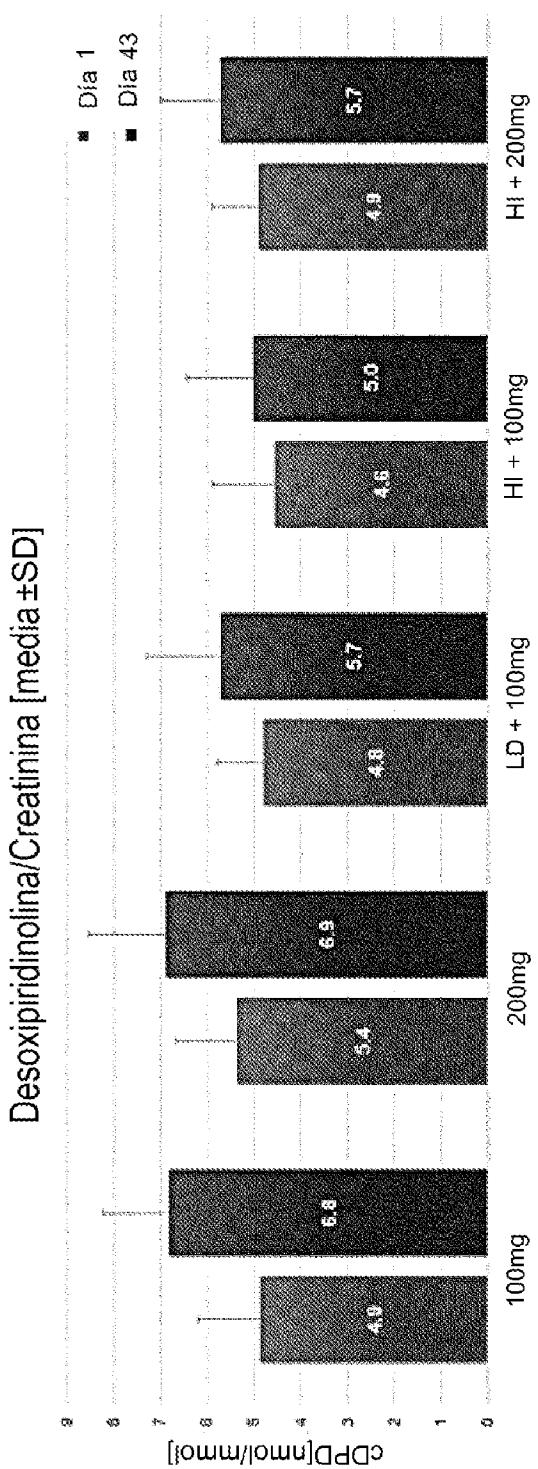


Fig. 26

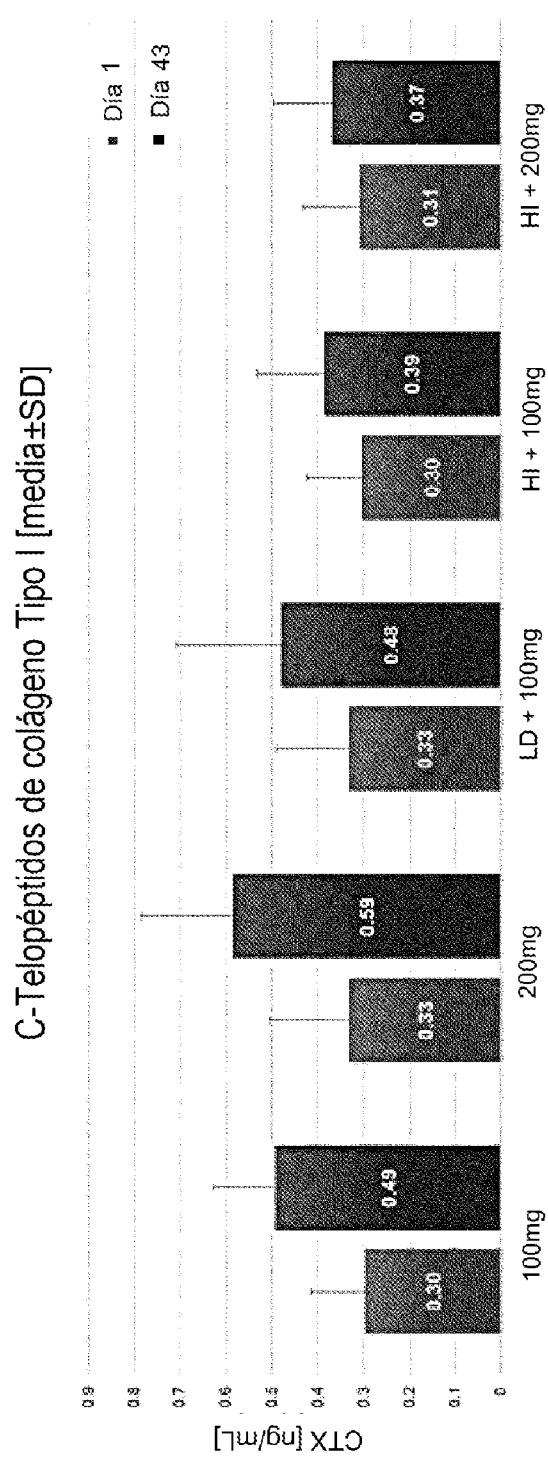


Fig. 27

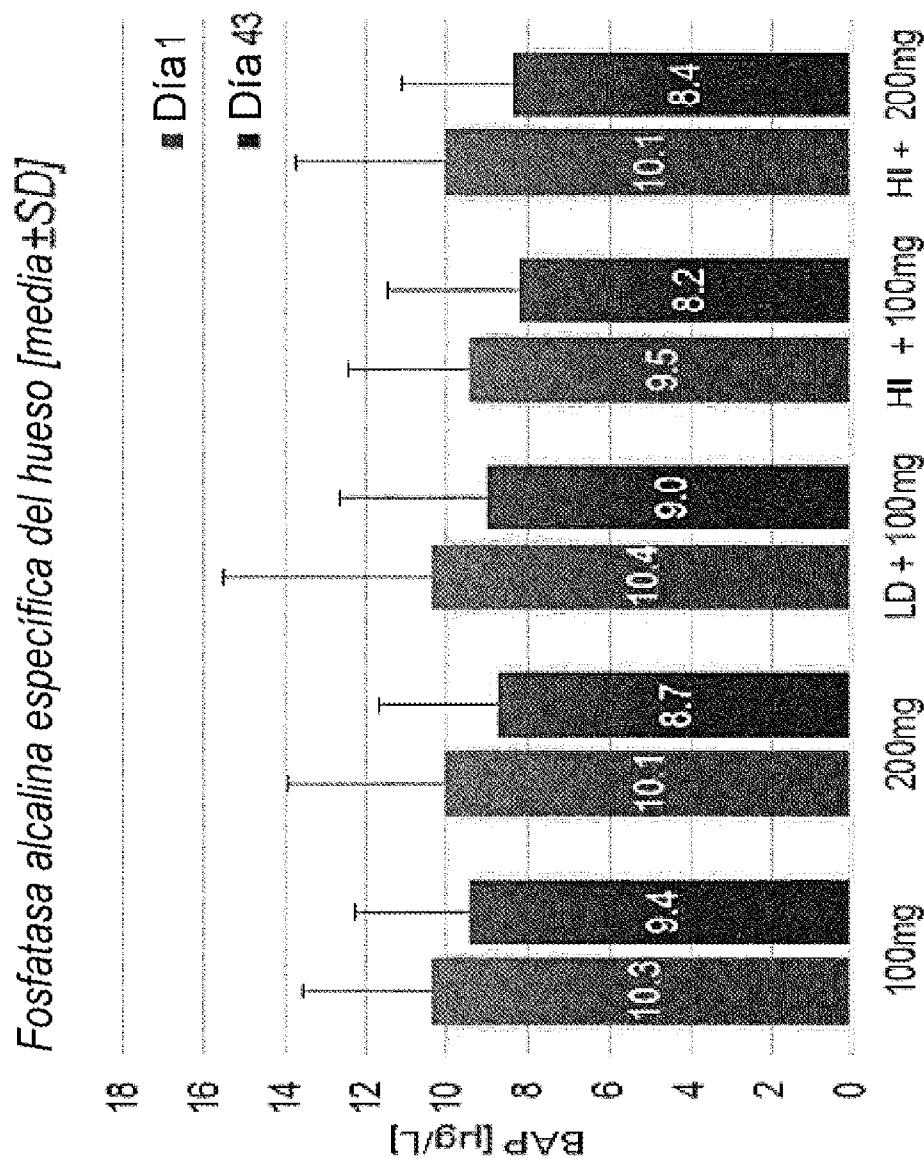


Fig. 28

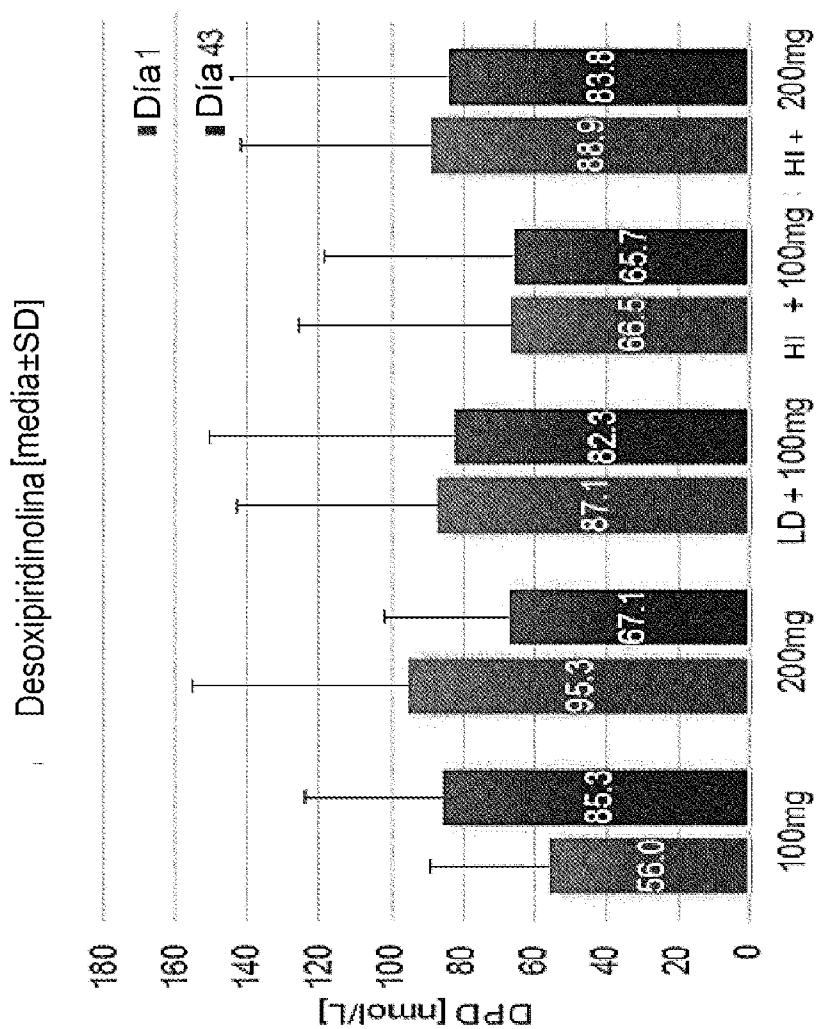


Fig. 29

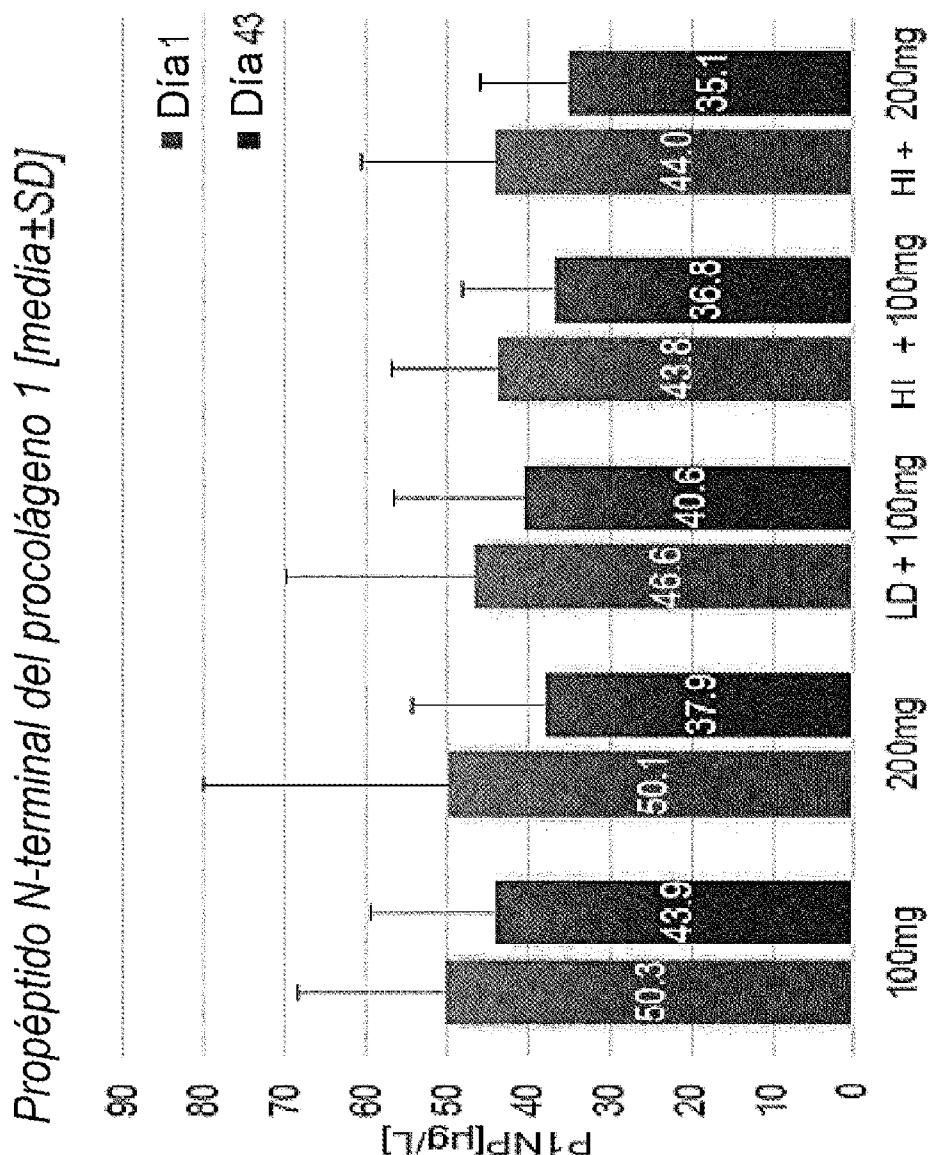


Fig. 30

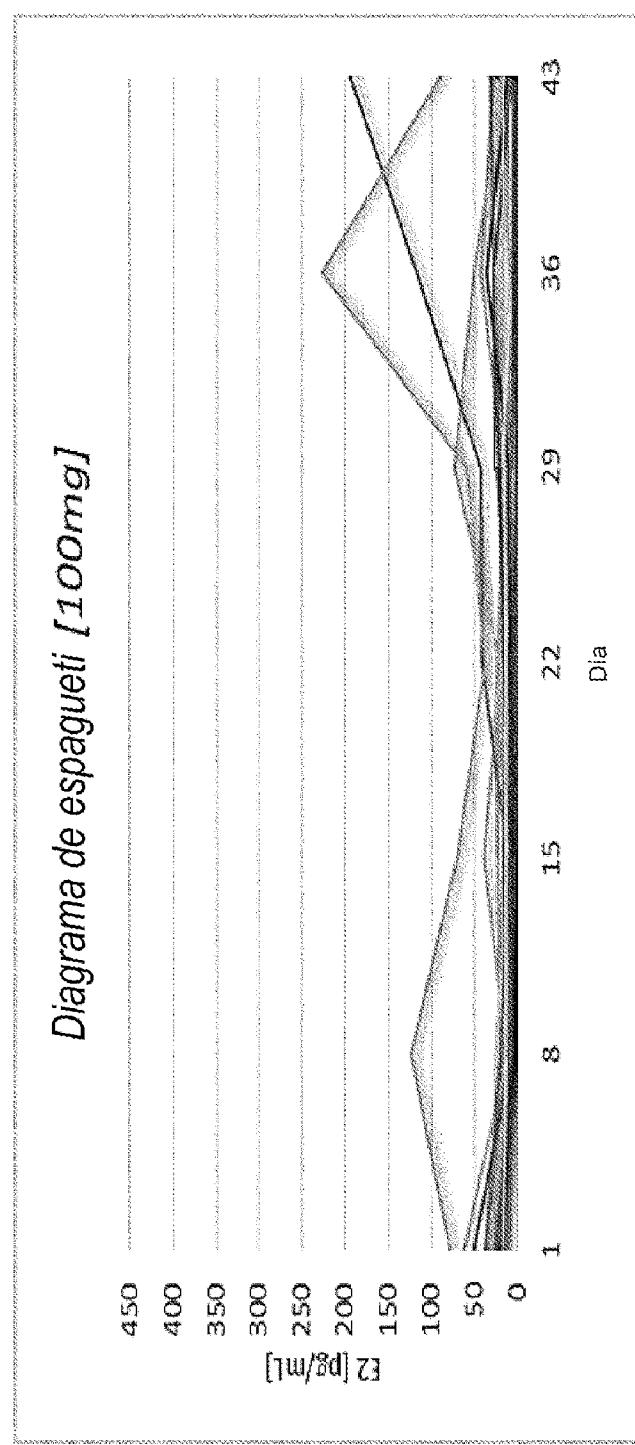


Fig. 31

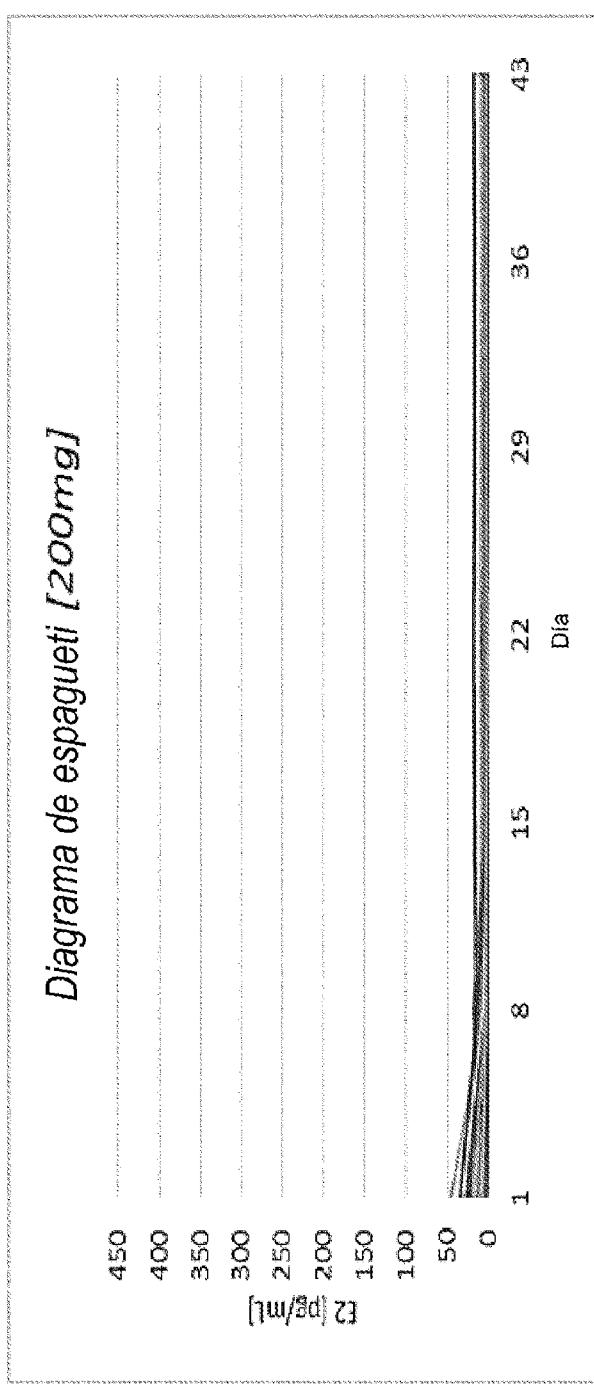


Fig. 32

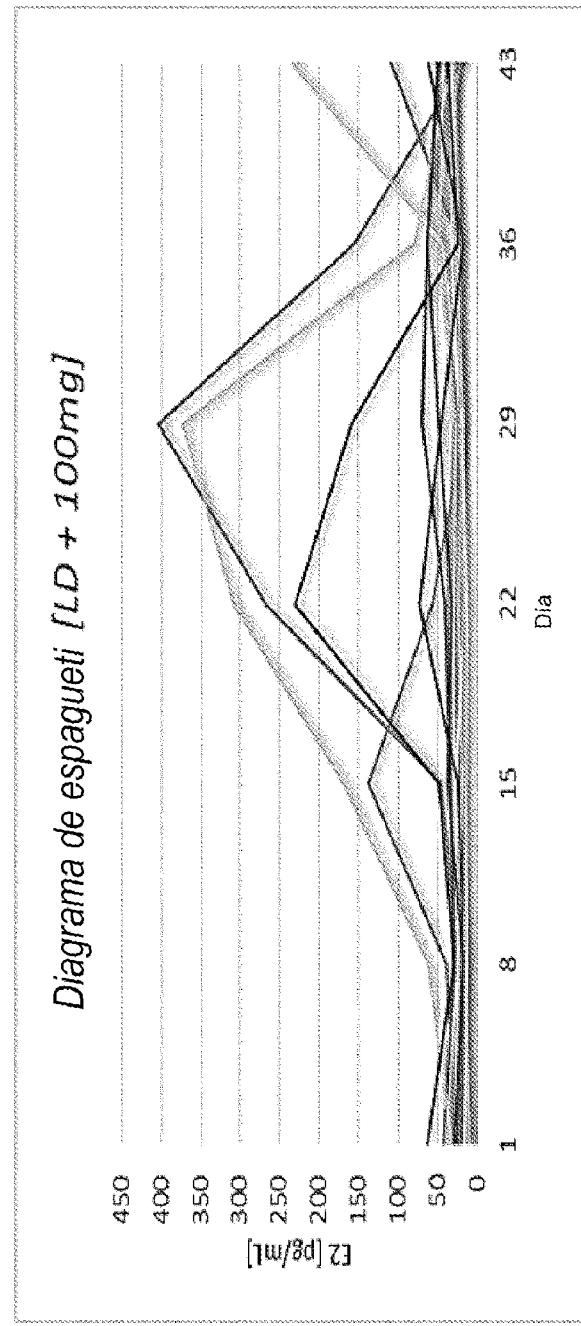


Fig. 33

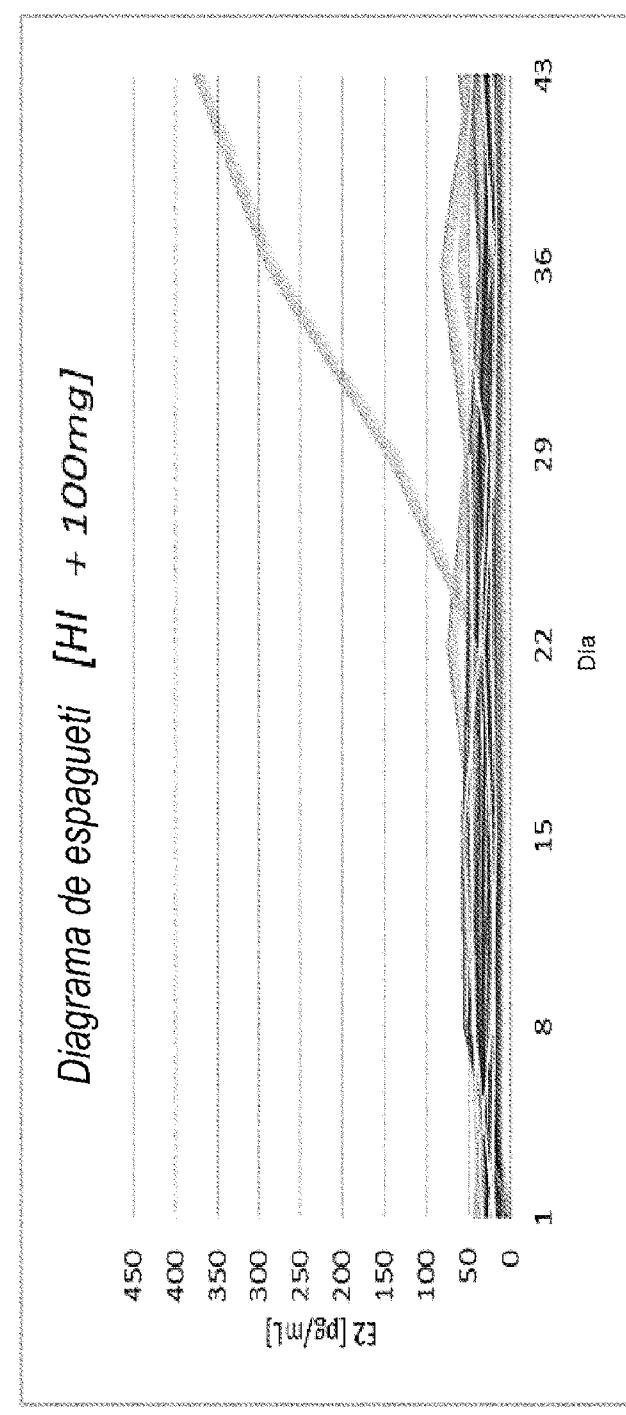


Fig. 34

