

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 554**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06	(2006.01)	A61P 17/10	(2006.01)
A61K 47/30	(2006.01)	A61P 5/28	(2006.01)
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/201	(2006.01)		
A61K 31/202	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/473	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		
A61K 31/58	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2013 PCT/EP2013/070106**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14049071**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2013 E 13771104 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2900270**

54 Título: **Combinación de benzo(iso)oxazolpiperidinas con ácido linoleico conjugado**

30 Prioridad:

26.09.2012 US 201261705790 P
29.08.2013 US 201361871662 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2019

73 Titular/es:

TANGENT REPROFILING LIMITED (100.0%)
100 Fetter Lane
London EC4A 1BN , GB

72 Inventor/es:

DILLY, SUZANNE JANE;
STOLOFF, GREGORY ALAN y
TAYLOR, PAUL CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

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

ES 2 734 554 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

Combinación de benzo(iso)oxazolpiperidinas con ácido linoleico conjugado

5 **Antecedentes**

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense 61/705.790, presentada el 26 de septiembre de 2012, y la solicitud de patente provisional estadounidense 61/871.662, presentada el 29 de agosto de 2013.

10 Andrógeno es un término genérico para cualquier compuesto natural o sintético (a menudo una hormona esteroidea). Los andrógenos estimulan o controlan el desarrollo y mantenimiento de las características masculinas en los vertebrados mediante el enlace a los receptores de andrógenos. Esto incluye la actividad de los órganos sexuales masculinos accesorios y el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas. Los andrógenos también son los esteroides anabolizantes originales y el precursor de los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas. Los andrógenos incluyen testosterona de dihidrotestosterona, androstenodiona, androstenodiol y deshidroepiandrosterona.

20 Determinados trastornos o patologías se ven agravados por la presencia de andrógenos. Un ejemplo de este tipo es un cáncer sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas. Un cáncer sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas es uno en el que la proliferación de células tumorales depende de la presencia de una hormona o de su actividad. Los ejemplos no limitantes de cánceres dependientes de las hormonas incluyen cánceres de mama, endometrio, próstata, ovario, testículos, tiroides y hueso. Otros ejemplos de trastornos sensibles a las hormonas o dependientes de las hormonas incluyen, sin limitación, un trastorno de proliferación de células no cancerosas, como un mioma uterino, una enfermedad mamaria fibroquística, un quiste ovárico y una hiperplasia de la próstata; metrorragia, amenorrea, síndrome premenstrual (PMS en inglés), endometriosis, adenomiosis y alopecia.

30 La terapia de agotamiento hormonal es la opción de tratamiento actual disponible para las personas diagnosticadas de determinados trastornos sensibles a las hormonas o dependientes de las hormonas, tales como, *por ejemplo*, un cáncer dependiente de las hormonas. Lo básico de esta terapia es que el crecimiento de un cáncer se puede reducir o detener mediante la muerte de células tumorales de una hormona que induce la proliferación celular. Típicamente, esto se logra mediante la reducción de los niveles sistémicos globales de una hormona, evitando que la hormona endógena interactúe con su receptor análogo o ambos. Aunque son eficaces al principio, la mayoría de los cánceres dependientes de las hormonas se vuelven resistentes después de uno a tres años y continúan el crecimiento a pesar de la terapia de agotamiento hormonal continua. Una vez que un trastorno sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas se vuelve resistente a las hormonas, las opciones de tratamiento disponibles para un paciente son limitadas.

40 El documento WO 2005/066196 A1 (Ranbaxy Lab Ltd) desvela una forma amorfa de finasterida como inhibidor de la testosterona-5-alfa-reductasa para el tratamiento del acné común, la seborrea y la alopecia androgénica. El documento US 8153648 B2 (Graciela y col.) desvela una forma sólida de dutasterida que se describe como útil para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, el acné, la calvicie de tipo masculino y la hiperplasia de la glándula prostática. El documento US 2009/143344 A1 (Yeong-Ming y col.) desvela la administración de un antagonista del receptor de la serotonina tipo 2A o la dopamina a los sujetos para prevenir los síntomas de la variación hormonal. El documento WO 2012/109387 A1 (Halozyme Inc.) desvela composiciones que contienen una enzima de degradación de hialuronano, que también puede contener un inhibidor de la 5-alfa reductasa, para su uso en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. El documento CN 101366705 A1 desvela un parche transdérmico que contiene risperidona que se puede usar para el tratamiento de diversas enfermedades por metales. El documento EP 2698168 A1 (Ticaret) desvela una solución oral que contiene paliperidona para la esquizofrenia. El documento WO 2012/026663 A1 (Univ Ewha Ind Collaboration) desvela un suplemento antineoplásico que contiene al menos un ácido graso.

55 Por tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar composiciones farmacéuticas y/o compuestos terapéuticos eficaces para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.

Sumario

60 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona y una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E. La composición desvelada en el presente documento puede reducir un efecto secundario no deseado y/o reducir un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.

65 Los aspectos de la presente memoria descriptiva también desvelan métodos para el tratamiento de un individuo con un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Los métodos desvelados comprenden la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica desvelada en el presente documento, en los que la administración reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Un trastorno asociado a

la producción de andrógenos puede ser un trastorno asociado a la actividad de la hidroxideshidrogenasa esteroidea, un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B, un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B10 o cualquier combinación de los mismos. Un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede ser un trastorno dependiente de las hormonas, como un trastorno proliferativo dependiente de las hormonas o un trastorno no proliferativo dependiente de las hormonas. Un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede ser un cáncer, un cáncer resistente a las hormonas, hiperplasia prostática benigna (HPB), síndrome de ovario poliquístico, acné común, seborrea, hirsutismo femenino o alopecia androgénica. La administración de una composición farmacéutica puede reducir la frecuencia de un síntoma, el número de síntomas, la gravedad de un síntoma o cualquier combinación de los mismos. La administración de una composición farmacéutica también puede reducir un efecto secundario no deseado en el individuo.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan los usos de las composiciones y/o los compuestos terapéuticos desvelados en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan los usos de las composiciones y o los compuestos terapéuticos desvelados en el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra la vía de esteroidogénesis para las hormonas sexuales, incluyendo las enzimas implicadas en la vía.

La FIG. 2 muestra la tasa de supervivencia de los grupos de animales sometidos a tratamiento con diferentes fármacos y combinaciones de fármacos.

La FIG. 3 muestra la tasa de inhibición del crecimiento tumoral de los grupos de animales sometidos a tratamiento con diferentes fármacos y combinaciones de fármacos.

Descripción detallada

Muchos pacientes sometidos a tratamiento con una terapia de agotamiento hormonal se vuelven resistentes a esta terapia. La presente memoria descriptiva desvela que un posible mecanismo por el que determinados trastornos sensibles a las hormonas o dependientes de las hormonas se vuelven resistentes es la presencia de una vía secundaria que produce la hormona o actividad hormonal a la que se dirige el agotamiento. Por ejemplo, el cáncer de próstata es un cáncer dependiente de las hormonas y los pacientes diagnosticados de este cáncer, típicamente se someten a un tratamiento usando una terapia de agotamiento de andrógenos. Sin embargo, muchos de tales pacientes se vuelven resistentes a este tratamiento después de uno a tres años. Una posible explicación para esta resistencia al tratamiento es la presencia de una vía adicional que se convierte en responsable de la generación de testosterona (o dihidrotestosterona) de una manera útil para apoyar la proliferación de células tumorales en la próstata.

La presente memoria descriptiva desvela compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que producen efectos terapéuticos para la reducción de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos. En aspectos de esta realización, el efecto terapéutico se logra mediante la reducción o inhibición de la actividad facilitada por una vía alternativa o secundaria responsable de la producción de andrógenos. En aspectos de esta realización, el efecto terapéutico se logra mediante la reducción o inhibición de la actividad facilitada por la vía primaria responsable de la producción de andrógenos, además de la reducción o inhibición de la actividad facilitada por una vía alternativa o secundaria responsable de la producción de andrógenos.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan, en parte, una composición farmacéutica. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "composición farmacéutica" es sinónima de "composición farmacéuticamente aceptable" y se refiere a una concentración terapéuticamente eficaz de un principio activo, tal como, por ejemplo, cualquiera de los compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra colateral o no deseada cuando se administra a un individuo. Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento resulta útil en aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición farmacéutica se puede administrar a un individuo sola o en combinación con otros principios activos suplementarios, agentes, fármacos u hormonas.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede comprender uno o más compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento. En una realización, la composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede comprender únicamente un agente terapéutico individual desvelado en el presente documento. En otra realización, la composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede comprender una pluralidad de compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento. En aspectos de esta realización, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento comprende al menos un compuesto terapéutico, al menos dos compuestos terapéuticos, al menos tres compuestos terapéuticos o al menos cuatro

compuestos terapéuticos. En otros aspectos de esta realización, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento comprende como máximo dos compuestos terapéuticos, como máximo tres compuestos terapéuticos o como máximo cuatro compuestos terapéuticos. En otros aspectos más de esta realización, una composición farmacéutica desvelada en el presente documento comprende de uno a tres compuestos terapéuticos, de dos a cuatro compuestos terapéuticos, de dos a cinco compuestos terapéuticos, de tres a cinco compuestos terapéuticos o de dos a tres compuestos terapéuticos.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede reducir la aparición de un efecto secundario no deseado provocado por la administración de uno o más de los compuestos terapéuticos contenidos en la composición farmacéutica. Los ejemplos de un efecto secundario no deseado, incluyen, sin limitación, feminización en los varones y desfeminización de las mujeres. Los ejemplos de feminización masculina incluyen, sin limitación, castración química, erecciones disminuidas, deseo sexual reducido, dolor de huesos, mastodinia, ginecomastia, sofocos, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, fatiga, dolor de cabeza, depresión, náuseas, cambios hepáticos, incluyendo niveles elevados de transaminasas e ictericia. Los ejemplos de desfeminización femenina incluyen, sin limitación, crecimiento de vello no deseado, riesgo aumentado de desarrollar osteoporosis y trastornos articulares, tales como artritis, artrosis y artralgia, infertilidad, conducta hostil, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia renal y disfunción hepática.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan, en parte, un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de enfermedades o que influye en la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o los animales. Se puede elegir cualquier forma adecuada de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento se puede usar en forma de una sal, un solvato o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, el clorhidrato. Adicionalmente, el compuesto terapéutico desvelado en el presente documento se puede proporcionar como racematos o como enantiómeros individuales, incluyendo el enantiómero R o S. Por tanto, el compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede comprender un enantiómero R solo, un enantiómero S solo o una combinación de tanto un enantiómero R como un enantiómero S de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento también se puede proporcionar como profármaco o metabolito activo.

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede reducir un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, por ejemplo, mediante la reducción de la actividad de una hidroxideshidrogenasa esteroidea, la reducción de la actividad de una deshidrogenasa 11 β -hidroxiesteroidea, la reducción de un síntoma de un trastorno asociado a la actividad de una deshidrogenasa 3 β -hidroxiesteroidea, la reducción de la actividad de una deshidrogenasa 17 β -hidroxiesteroidea, la reducción de la actividad de una deshidrogenasa 20 β -hidroxiesteroidea o cualquier combinación de las mismas. Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede reducir un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, por ejemplo, mediante la reducción del nivel o la actividad de una dihidrotestosterona, la reducción del nivel o la actividad de una testosterona, la reducción del nivel o la actividad de una androstenediona, la reducción del nivel o la actividad de un androstenediol, la reducción del nivel o la actividad de una deshidroepiandrosterona o cualquier combinación de las mismas.

En una realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %.

En otra realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo dado. En

aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %.

En otra realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la actividad de la hidroxideshidrogenasa esteroidea. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la actividad de la hidroxideshidrogenasa esteroidea en, por ejemplo, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la actividad de la hidroxideshidrogenasa esteroidea, por ejemplo, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %.

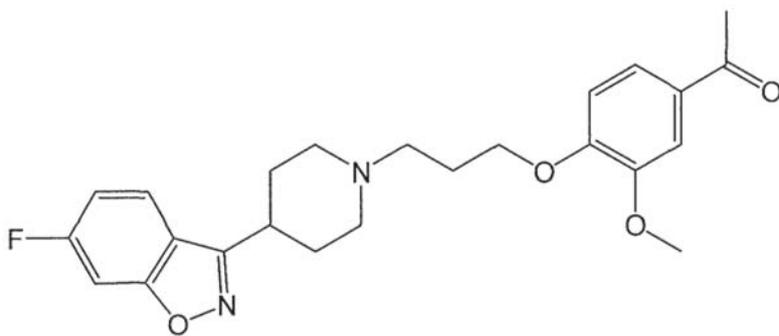
Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser capaz de modular la actividad de la deshidrogenasa 17 β -hidroxiesteroidea (HSD17B). Tal como se usa en el presente documento, la expresión "capaz de modular la actividad de la HSD17B" se refiere a la capacidad del compuesto terapéutico desvelado en el presente documento para alterar directa o indirectamente la actividad oxidativa de una HSD17B, alterar directa o indirectamente la actividad reductora de una HSD17B, disminuir directa o indirectamente el nivel de una progesterona en un individuo, disminuir directa o indirectamente el nivel de un andrógeno en un individuo, disminuir directa o indirectamente el nivel de un estrógeno en un individuo o cualquier combinación de los mismos. Las hidroxideshidrogenasas esteroideas son una clase de enzima implicada en la producción de andrógenos. Las deshidrogenasas 17 β -hidroxiesteroideas (17 β HSD o HSD17B) son responsables de la oxidación y reducción de andrógenos a través de esta vía biosintética. La mayoría de estas enzimas son capaces de trabajar en ambas direcciones de reducción-oxidación, pero, predominantemente, llevan a cabo una reacción *in vivo*. Se sabe que la HSD17 β 10 (HSD17B10 o HSD10) está regulada positivamente en determinados cánceres, así como en el cáncer que se ha vuelto resistente a las hormonas.

En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B incluye, sin limitación, un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 1 (HSD17B1), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 2 (HSD17B2), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 3 (HSD17B3), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 4 (HSD17B4), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 5 (HSD17B5), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 6 (HSD17B6), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 7 (HSD17B7), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 8 (HSD17B8), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 9 (HSD17B9), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 10 (HSD17B10), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 11 (HSD17B11), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 12 (HSD17B12), un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de la HSD17B subtipo 13

En otra realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce el nivel de un estrógeno. En aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce el nivel de un estrógeno en, *por ejemplo*, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %. En otros aspectos de esta realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce el nivel de un estrógeno, *por ejemplo*, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 80 % o de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 70 % o de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 70 %.

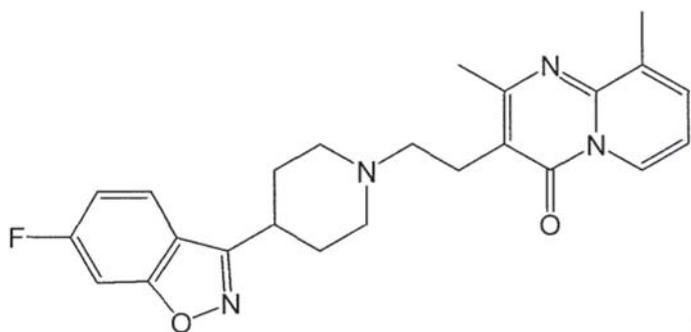
En una realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es una benzo(iso)oxazolpiperidina. Las benzo(iso)oxazolpiperidinas son una familia de fármacos antipsicóticos. En aspectos de esta realización, una benzo(iso)oxazolpiperidina puede ser iloperidona {1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-il]propoxi]-3-metoxifenil]etanona}, ocaperidona {3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2,9-dimetilpirido[1,2-a]pirimidin-4-ona}, paliperidona o 9-hidroxisisperidona {3-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-7-hidroxi-4-metil-1,5-diazabicyclo[4.4.0]deca-3,5-dien-2-ona} y risperidona {3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]pirimidin-4-ona}.

En alguna realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un Compuesto I o un Compuesto I opcionalmente sustituido.



35

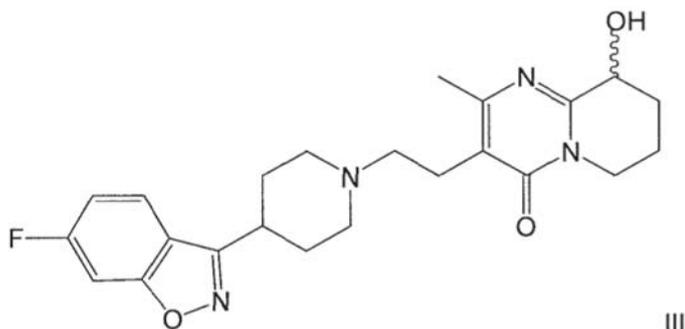
En alguna realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un Compuesto II o un Compuesto II opcionalmente sustituido.



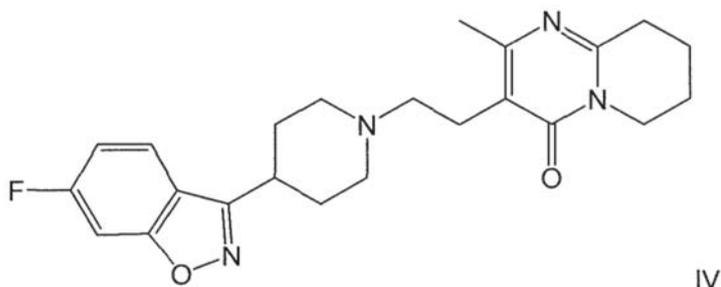
40

En alguna realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un Compuesto III o un

Compuesto III opcionalmente sustituido.



- 5 En alguna realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un Compuesto IV o un Compuesto IV opcionalmente sustituido.



- 10 A menos que se indique de otro modo, cuando se hace referencia a una característica estructural de compuesto o química desvelada en el presente documento como "opcionalmente sustituida" esta incluye una característica que no tiene sustituyentes (es decir, no sustituida) o una característica que está "sustituida", lo que significa que la característica tiene uno o más sustituyentes. El término "sustituyente" tiene el significado más amplio conocido por un experto habitual en la materia e incluye un resto que reemplaza uno o más átomos de hidrógeno unidos a una
- 15 característica de compuesto o estructural precursora. En algunas realizaciones, un sustituyente puede ser un resto orgánico habitual conocido en la técnica, que puede tener un peso molecular (por ejemplo, la suma de las masas atómicas de los átomos del sustituyente) de 15 g/mol a 50 g/mol, de 15 g/mol a 100 g/mol, de 15 g/mol a 150 g/mol, de 15 g/mol a 200 g/mol, de 15 g/mol a 300 g/mol o de 15 g/mol a 500 g/mol. En algunas realizaciones, un sustituyente comprende o consiste en: 0-30, 0-20, 0-10 o 0-5 átomos de carbono; y 0-30, 0-20, 0-10 o 0-5
- 20 heteroátomos, en el que cada heteroátomo puede ser, de manera independiente: N, O, S, Si, F, Cl, Br o I; siempre que el sustituyente incluya un átomo de C, N, O, S, Si, F, Cl, Br o I. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, acilo, aciloxi, alquilcarboxilato, tiol, alquiltio, ciano, halo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, isocianato, tiocianato, isotiocianato,
- 25 nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxilo, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, amino, etc.

Por comodidad, la expresión "peso molecular" se usa con respecto a un resto o una parte de una molécula para indicar la suma de las masas atómicas de los átomos en el resto o la parte de una molécula, aunque esta puede que

30 no sea una molécula completa.

Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" tiene el significado más amplio generalmente entendido en la técnica y puede incluir un resto compuesto de carbono e hidrógeno que no contiene enlaces dobles o triples. El alquilo puede ser alquilo lineal, alquilo ramificado, cicloalquilo o una combinación de los mismos y, en algunas realizaciones, puede contener de uno a treinta y cinco átomos de carbono. En algunas realizaciones, el alquilo puede incluir alquilo C₁₋₁₀ lineal, tal como metilo (-CH₃), etilo (-CH₂CH₃), n-propilo (-CH₂CH₂CH₃), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), etc.; alquilo C₃₋₁₀ ramificado, tal como C₃H₇ (por ejemplo, iso-propilo), C₄H₉ (por ejemplo, isómeros de butilo ramificado), C₅H₁₁ (por ejemplo, isómeros de pentilo ramificado), C₆H₁₃ (por ejemplo, isómeros de hexilo ramificado), C₇H₁₅ (por ejemplo, isómeros de heptilo), etc.; cicloalquilo C₃₋₁₀, tal como C₃H₅ (por ejemplo, ciclopropilo), C₄H₇ (por ejemplo, isómeros de ciclobutilo, tales como ciclobutilo, metilciclopropilo, etc.), C₅H₉ (por ejemplo, isómeros de ciclopentilo, tales como ciclopentilo, metilciclobutilo, dimetilciclopropilo, etc.) C₆H₁₁ (por ejemplo, isómeros de ciclohexilo), C₇H₁₃ (por ejemplo, isómeros de cicloheptilo), etc.; y similares.

40

En una realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un ácido graso farmacéuticamente aceptable. Un ácido graso comprende un ácido carboxílico con una cadena de hidrocarburo no ramificada larga que puede ser saturada o insaturada. Esta disposición confiere un ácido graso con un extremo polar hidrófilo y un extremo no polar hidrófobo que es insoluble en agua. La mayoría de los ácidos grasos de producción natural tienen una cadena de hidrocarburo de un número par de átomos de carbono, típicamente entre 4 y 24 carbonos, y pueden unirse a grupos funcionales que contienen oxígeno, halógenos, nitrógeno y azufre. Los ácidos grasos sintéticos o no naturales pueden tener una cadena de hidrocarburo de cualquier número de átomos de carbono de entre 3 y 40 carbonos. En los casos en los que existe un enlace doble, existe la posibilidad de una isomería geométrica *cis* o *trans*, lo que afecta significativamente a la configuración molecular de la molécula. Los enlaces dobles *cis* hacen que la cadena de ácidos grasos se doble, un efecto que es más pronunciado cuanto más enlaces dobles hay en una cadena. La mayoría de los ácidos grasos de producción natural tienen la configuración *cis*, aunque la forma *trans* existe en algunas grasas y aceites naturales y parcialmente hidrogenados. Los ejemplos de ácidos grasos incluyen, sin limitación, ácido caprílico, ácido pelargónico, ácido cáprico, ácido undecílico, ácido láurico, ácido tridecílico, ácido mirístico, ácido miristoleico, ácido pentadecílico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido margárico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido elaidico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoeláidico, ácido α -linoléico, ácido γ -linoléico, ácido estearidónico, ácido nonadecílico, ácido araquídico, ácido eicosenoico, ácido dihomo- γ -linoléico, ácido de aguamiel, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido heneicosílico, ácido behénico, ácido erúxico, ácido docosahexaenoico, ácido tricostílico, ácido lignocérico, ácido nervónico, ácido pentacosílico, ácido cerótico, ácido heptacosílico, ácido montánico, ácido nonacosílico, ácido melísico, ácido henatriacontílico, ácido lacceroico, ácido psílico, ácido gédico, ácido ceroplástico y ácido hexatriacontílico.

En aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 14, al menos 16, al menos 18, al menos 20, al menos 22, al menos 24, al menos 26, al menos 28 o al menos 30 átomos de carbono. En otros aspectos de esta realización, un ácido graso saturado o insaturado comprende, por ejemplo, entre 4 y 24 átomos de carbono, entre 6 y 24 átomos de carbono, entre 8 y 24 átomos de carbono, entre 10 y 24 átomos de carbono, entre 12 y 24 átomos de carbono, entre 14 y 24 átomos de carbono o entre 16 y 24 átomos de carbono, entre 4 y 22 átomos de carbono, entre 6 y 22 átomos de carbono, entre 8 y 22 átomos de carbono, entre 10 y 22 átomos de carbono, entre 12 y 22 átomos de carbono, entre 14 y 22 átomos de carbono o entre 16 y 22 átomos de carbono, entre 4 y 20 átomos de carbono, entre 6 y 20 átomos de carbono, entre 8 y 20 átomos de carbono, entre 10 y 20 átomos de carbono, entre 12 y 20 átomos de carbono, entre 14 y 20 átomos de carbono o entre 16 y 20 átomos de carbono. Si está insaturado, el ácido graso puede tener, por ejemplo, 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más o 6 o más enlaces dobles.

En otra realización, un adyuvante puede comprender un tipo de ácido graso farmacéuticamente aceptable. En otra realización, un adyuvante puede comprender una pluralidad de diferentes ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. En aspectos de esta realización, un adyuvante puede comprender, por ejemplo, dos o más ácidos grasos diferentes, tres o más ácidos grasos diferentes, cuatro o más ácidos grasos diferentes, cinco o más ácidos grasos diferentes o seis o más ácidos grasos diferentes.

Un ácido graso farmacéuticamente aceptable útil en las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento puede ser un ácido graso omega farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitantes de un ácido graso omega incluyen un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9. Los ácidos grasos Omega-3 (también conocidos como ácidos grasos n-3 o ácidos grasos ω -3) son una familia de ácidos grasos insaturados esenciales que tienen en común un enlace doble final de carbono-carbono en la posición n-3, es decir, el tercer enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos "esenciales" porque son vitales para el metabolismo normal y no pueden ser sintetizados por el cuerpo humano. Un ácido graso omega-3 incluye, sin limitación, ácido hexadecatrienoico (16:3), ácido α -linoléico (18:3), ácido estearidónico (18:4), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosapentaenoico (21:5), ácido docosapentaenoico (ácido clupanodónico) (22:5), ácido docosahexaenoico (22:6), ácido tetracosapentaenoico (24:5), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) (24:6).

Los ácidos grasos Omega-6 (también conocidos como ácidos grasos n-6 o ácidos grasos ω -6) son una familia de ácidos grasos insaturados que tienen en común un enlace doble final de carbono-carbono en la posición n-6, es decir, el sexto enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Un ácido graso omega-6 incluye, sin limitación, ácido linoleico (18:2), ácido γ -linoléico (18:3), ácido caléndico (18:3), ácido eicosadienoico (20:2), ácido dihomo- γ -linoléico (20:3), ácido araquidónico (20:4), ácido docosadienoico (22:2), ácido adrénico (22:4), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4) y ácido tetracosapentaenoico (24:5).

Los ácidos grasos Omega-7 (también conocidos como ácidos grasos n-7 o ácidos grasos ω -7) son una familia de ácidos grasos insaturados que tienen en común un enlace doble final de carbono-carbono en la posición n-7, es decir, el séptimo enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Un ácido graso omega-7 incluye, sin limitación, ácido 5-dodecenoico (12:1), ácido 7-tetradecenoico (14:1), ácido 9-hexadecenoico (ácido palmitoleico) (16:1), ácido 11-decenoico (ácido vaccénico) (18:1), ácido linoleico conjugado con 9Z,11E (ácido ruménico) (18:2), ácido 13-eicosenoico (ácido paulínico) (20:1), ácido 15-docosenoico (22:1) y ácido 17-tetracosenoico (24:1).

Los ácidos grasos Omega-9 (también conocidos como ácidos grasos n-9 o ácidos grasos ω-9) son una familia de ácidos grasos insaturados que tienen en común un enlace doble final de carbono-carbono en la posición n-9, es decir, el noveno enlace, contando desde el extremo metilo del ácido graso. Un ácido graso omega-9 incluye, sin limitación, ácido oleico (18:1), ácido elaídico (18:1), ácido eicosenoico (20:1), ácido de aguamiel (20:3), ácido erúxico (22:1), ácido nervónico (24:1) y ácido ricinoleico.

Un ácido graso farmacéuticamente aceptable útil en las composiciones farmacéuticas desveladas en el presente documento puede ser un ácido linoleico conjugado (CLA en inglés) farmacéuticamente aceptable. El ácido linoleico conjugado (CLA) se refiere a un grupo de al menos 28 isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico de ácido graso esencial omega-6 (ácido cis-9, cis-12, octadecadienoico). Los enlaces dobles de los CLA se conjugan con un solo enlace entre los mismos. Prácticamente, se han identificado todas las combinaciones cis y transisoméricas de CLA. Un CLA incluye, sin limitación, ácido cis-9, trans-11, octadecadienoico (CLA c-9, t-11), ácido cis-9, cis-11, octadecadienoico (CLA c-9, c-11), ácido trans-9, trans-11, octadecadienoico (CLA t-9, t-11) y ácido trans-9, cis-11, octadecadienoico (CLA t-9, c-11) y cualquier combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un inhibidor de la 5α reductasa. La enzima 5α-reductasa está implicada en la conversión de testosterona en la dihidrotestosterona (DHT) en forma activa mediante la reducción del enlace doble Δ4,5. En la hiperplasia prostática benigna, la dihidrotestosterona actúa como un potente andrógeno celular y promueve el crecimiento de la próstata; por lo tanto, la inhibición de la enzima reduce el crecimiento excesivo de la próstata. En la alopecia, la calvicie de tipo masculino es uno de los efectos de la activación del receptor androgénico. Por tanto, la reducción de los niveles de dihidrotestosterona reduce la alopecia. Estos inhibidores disminuyen los niveles de 5α-reductasa disponible antes del enlace de la testosterona con la enzima, reduciendo de este modo los niveles de dihidrotestosterona que se derivan de tal enlace. Un inhibidor de la 5α reductasa incluye, sin limitación, alfatradiol, bexlosterida, dutasterida, epristerida, finasterida, isotretinoína, lapisterida, turosterida.

En una realización, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento es un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. Un agente quimioterapéutico u otro agente antiproliferativo incluyen, sin limitación, agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, ciclofosfamida, lomustina, busulfán, procarbazona, ifosfamida, altretamina, melfalán, fosfato de estramustina, hexametilmelamina, mecloretamina, tiotepa, estreptozocina, clorambucilo, temozolomida, dacarbazina, semustina o carmustina; agentes de platino, tales como, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ZD-0473 (AnorMED), espiroplatino, lobaplatino (Aeterna), carboxifalatoplatino, satraplatino (Johnson Matthey), tetraplatino BBR-3464 (Hoffmann-La Roche), ormiplatino, SM-11355 (Sumitomo), iproplatino o AP-5280 (Access); antimetabolitos, tales como, por ejemplo, azacitidina, tomudex, gemcitabina, trimetrexato, capecitabina, desoxicofuridina, 5-fluorouracilo, fludarabina, floxuridina, pentostatina, 2-clorodesoxiadenosina, raltitrexed, 6-mercaptopurina, hidroxixurea, 6-tioguanina, decitabina (SuperGen), citarabina, clofarabina (Bioenvision), 2-fluorodesoxi citidina, irofulvén (MGI Pharma), metotrexato, DMDC (Hoffmann-La Roche), idatrexato o etinilcitosina (Taiho); inhibidores de la topoisomerasa, tales como, por ejemplo, amsacrina, rubitecán (SuperGen), epirubicina, mesilato de exatecán (Daiichi), etopósido, quinamed (ChemGenex), tenipósido, mitoxantrona, gimatecán (Sigma-Tau), irinotecán (CPT-11), diflomotecán (Beaufour-Ipsen), 7-etil-10-hidroxi-camptotecina, TAS-103 (Taiho), topotecán, elasmirucina (Spectrum), dexrazoxanet (TopoTarget), J-107088 (Merck & Co), pixantrona (Novuspharma), BNP-1350 (BioNumerik), análogo de rebeccamicina (Exelixis), CKD-602 (Chong Kun Dang), BBR-3576 (Novuspharma) o KW-2170 (Kyowa Hakko); antibióticos antineoplásicos, tales como, por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), amonafida, doxorubicina (adriamicina), azonafida, desoxirubicina, antrapirazol, valrubicina, oxantrazol, daunorubicina (daunomicina), losoxantrona, epirubicina, bleomicina, sulfato (blenoxano), terarrubicina, ácido bleomicínico, idarrubicina, bleomicina A, rubidazona, bleomicina B, plicamicina, mitomicina C, porfiromicina, MEN-10755 (Menarini), cianomorfolinodoxorubicina, GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) o mitoxantrona (novantrona), agentes antimetabólicos, tales como, por ejemplo, paclitaxel, SB 408075 (GlaxoSmithKline), docetaxel, E7010 (Abbott), colchicinas, PG-TXL (Cell Therapeutics), vinblastina, IDN 5109 (Bayer), vincristina A, 105972 (Abbott), vinorelbina, A 204197 (Abbott), vindesina, LU 223651 (BASF), dolastatina 10 (NCI), D 24851 (ASTAMedica), rizoxina (Fujisawa), ER-86526 (Eisai), mivobulina (Warner-Lambert), combretastatina A4 (BMS), cematodina (BASF), isohomohalicondrina-B (PharmaMar), RPR 109881A (Aventis), ZD 6126 (AstraZeneca), TXD 258 (Aventis), PEG-paclitaxel (Enzon), epotilona B (Novartis), AZ10992 (Asahi), T 900607 (Tularik), IDN-5109 (Indena), T 138067 (Tularik), AVLB (Prescient NeuroPharma), criptocina 52 (Eli Lilly), azaepotilona B (BMS), vinflunina (Fabre), BNP-7787 (BioNumerik), auristatina PE (Teikoku Hormone), profármaco CA-4 (OXIGENE), BMS 247550 (BMS), dolastatina-10 (NIH), BMS 184476 (BMS), CA-4 (OXIGENE), BMS 188797 (BMS) o taxoprexina (Protarga); inhibidores de la aromataasa, tales como, por ejemplo, aminoglutetimida, exemestano, letrozol, atamestano (BioMedicines), anastrozol, YM-511 (Yamanouchi) o formestano; inhibidores de la timidilato sintasa, tales como, por ejemplo, pemetrexed (Eli Lilly), nolatrexed (Eximias), ZD-9331 (BTG) o CoFactor.TM. (BioKeys); antagonistas del ADN, tales como, por ejemplo, trabectedina (PharmaMar), mafosfamida (Baxter International), glufosfamida (Baxter International), apaziquona (Spectrum Pharmaceuticals), albúmina +.sup.32P (Isotope Solutions), O6 bencil guanina (Paligent), timentacina (NewBiotics) o edotreotida (Novartis); inhibidores de la farnesiltransferasa, tales como, por ejemplo, arglabina (NuOncology Labs), tipifarnib (Johnson & Johnson), lonafarnib (Schering-Plough), alcohol perillíco (DOR BioPharma) o BAY-43-9006 (Bayer); inhibidores de bomba, tales como, por ejemplo, CBT-1 (CBA Pharma), trihidrocloruro de zosuquidar (Eli Lilly), tariquidar (Xenova),

dicitrato de biricodar (Vertex) o MS-209 (Schering AG); inhibidores de histona acetiltransferasa, tales como, por ejemplo, tacedinalina (Pfizer), butirato de pivaloioximetilo (Titan), SAHA (Aton Pharma), depsipéptido (Fujisawa) o MS-275 (Schering AG); inhibidores de la metaloproteínasa, tales como, por ejemplo, Neovastat (Aeterna Laboratories), CMT-3 (CollaGenex), marimastat (British Biotech) o BMS-275291 (Celltech); inhibidores de la ribonucleósido reductasa, tales como, por ejemplo, maltolato de galio (Titan), tezacicabina (Aventis), triapina (Vion) o didox (Molecules for Health); agonistas/antagonistas de TNF alfa, tales como, por ejemplo, virulizina (Lorus Therapeutics), revimid (Celgene), CDC-394 (Celgene), entanercept (Immunex Corp.), infliximab (Centocor, Inc.) o adalimumab (Abbott Laboratories); antagonistas del receptor de la endotelina A, tales como, por ejemplo, atrasentán (Abbott), YM-598 (Yamanouchi) o ZD-4054 (AstraZeneca); agonistas del receptor del ácido retinoico, tales como, por ejemplo, fenretinida (Johnson & Johnson), alitretinoína (Ligand) o LGD-1550 (Ligand); inmunomoduladores, tales como, por ejemplo, terapia con interferón dexasoma (Anosys), oncofago (Antigenics), pentrix (Australian Cancer Technology), GMK (Progenies), ISF-154 (Tragen), vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira), vacuna contra el cáncer (Intercell), CTP-37 (AVI BioPharma), norelina (Biostar), IRX-2 (Immuno-Rx), BLP-25 (Biomira), PEP-005 (Peplin Biotech), MGV (Progenics), vacunas de sincrovax (CTL Immuno), beta-aletina (Dovetail), vacuna contra el melanoma (CTL Immuno), terapia de CLL (Vasogen) o vacuna de p21 RAS (GemVax); agentes hormonales y antihormonales, tales como, por ejemplo, estrógenos, prednisona, estrógenos conjugados, metilprednisolona, etinil estradiol, prednisolona, clortrianiseno, aminoglutetimida, idenestrol, leuprolida, caproato de hidroxiprogesterona, goserelina, medroxiprogesterona, leuporelina, testosterona, bicalutamida, propionato de testosterona, fluoximasterona, flutamida, metiltestosterona, octreotida, dietilestilbestrol, nilutamida, megestrol, mitotano, tamoxifeno, P-04 (Novogen), toremofina, 2-metoxiestradiol (EntreMed), dexametasona o arzoxifeno (Eli Lilly); agentes fotodinámicos, tales como, por ejemplo, talaporfina (Light Sciences), Pd-bacteriofeoforbida (Yeda), Theralux (Theratechnologies), texafirina de lutecio (Pharmacyclics), motexafina de gadolinio (Pharmacyclics) o hipericina; e inhibidores de la tirosina cinasa, tales como, por ejemplo, imatinib (Novartis), kahalida F (PharmaMar), leflunomida (Sugen/Pharmacia), CEP-701 (Cephalon), ZD1839 (AstraZeneca), CEP-751 (Cephalon), erlotinib (Oncogene Science), MLN518 (Millenium), canertinib (Pfizer), PKC412 (Novartis), escualamina (Genaera), fenoxodiol, SU5416 (Pharmacia), trastuzumab (Genentech), SU6668 (Pharmacia), C225 (ImClone), ZD4190 (AstraZeneca), rhu-Mab (Genentech), ZD6474 (AstraZeneca), MDX-H210 (Medarex), vatalanib (Novartis), 2C4 (Genentech), PKI166 (Novartis), MDX-447 (Medarex), GW2016 (GlaxoSmithKline), ABX-EGF (Abgenix), EKB-509 (Wyeth), IMC-1C11 (ImClone) o EKB-569 (Wyeth).

Dependiendo de la afección particular, o enfermedad, objeto de tratamiento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para someter a tratamiento esa afección también pueden estar presentes en las composiciones desveladas en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para someter a tratamiento una enfermedad particular, o afección, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se está sometiendo a tratamiento".

En una realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso. En un aspecto de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso Omega-3. En otro aspecto de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso Omega-6. En otro aspecto más de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso Omega-7. En otro aspecto más de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso Omega-9. En otros aspectos, una composición farmacéutica comprende risperidona y un ácido graso Omega-3, un ácido graso Omega-6, un ácido graso Omega-7, un ácido graso Omega-9 o cualquier combinación de los mismos. En otros aspectos más, una composición farmacéutica comprende risperidona y ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico, ácido ruménico o cualquier combinación de los mismos.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede incluir, opcionalmente, un vehículo farmacéuticamente aceptable que facilita el procesamiento de un principio activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacológicamente aceptable" es sinónima de "vehículo farmacológico" y significa cualquier vehículo que, sustancialmente, no tiene un efecto perjudicial permanente o a largo plazo cuando se administra y abarca expresiones, tales como "vehículo farmacológicamente aceptable, estabilizante, diluyente, aditivo, adyuvante o excipiente". Tal vehículo, en general, se mezcla con un compuesto activo o se le permite diluir o encerrar el compuesto activo y puede ser un agente sólido, semisólido o líquido. Se entiende que los principios activos pueden ser solubles o se pueden administrar como una suspensión en el vehículo o diluyente deseado. Se puede usar cualquiera de una diversidad de vehículos farmacéuticamente aceptables, incluyendo, sin limitación, medios acuosos, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; vehículos sólidos, tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares; disolventes; medios de dispersión; recubrimientos; agentes antibacterianos y antifúngicos; agentes isotónicos y agentes de retraso de la absorción; o cualquier otro principio inactivo. La selección de un vehículo farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier vehículo farmacológicamente aceptable sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Se pueden encontrar ejemplos no limitantes de usos específicos de tales vehículos farmacéuticos en Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel y col., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); REMINGTON: THE

SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20^a ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman y col., eds., McGraw-Hill Professional, 10^a ed. 2001); y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe y col., APHA Publications, 4^a ed. 2003). Estos protocolos son procedimientos de rutina y cualquier modificación se encuentra bien dentro del alcance de un experto en la materia y de la enseñanza en el presente documento.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede incluir, opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes de ajuste de la osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y similares. Se pueden usar diversos tampones y medios para el ajuste del pH para preparar una composición farmacéutica desvelada en el presente documento, siempre que la preparación resultante sea farmacéuticamente aceptable. Tales tampones incluyen, sin limitación, tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato, solución salina tamponada neutra, solución salina tamponada con fosfato y tampones de borato. Se entiende que se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de una composición, según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxi-cloro estabilizada y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA de calcio y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales, tales como, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol o glicerina y otros ajustadores de tonicidad farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se puede proporcionar como una sal y se puede formar con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitación, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las formas de bases libres correspondientes. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de farmacología se pueden incluir en una composición farmacéutica.

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, se puede formular para la administración local o sistémica usando vías de administración tópicas, entéricas o parenterales. Adicionalmente, un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento se puede formular por sí mismo en una composición farmacéutica o se puede formular junto con uno o más compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento en una composición farmacéutica individual.

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, se puede realizar en una formulación inhalada. Las formulaciones inhaladas adecuadas para la administración entérica o parenteral incluyen, sin limitación, aerosoles, polvos secos. Un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento destinados a tal administración se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

En tales formas de dosificación inhaladas, el compuesto terapéutico se puede preparar para su administración como un aerosol en un propulsor líquido para su uso en un inhalador presurizado (PDI en inglés) u otro inhalador de dosis medida (MDI en inglés). Los propulsores adecuados para su uso en un PDI o MDI incluyen, sin limitación, CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (difluoroclorometano), HFA-152 (difluoroetano e isobutano). También se puede administrar un compuesto terapéutico usando nebulizadores u otro sistema de administración de aerosol. Se puede preparar un compuesto terapéutico para su administración como un polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI en inglés). Un polvo seco para su uso en los inhaladores normalmente tendrá un diámetro aerodinámico medio en masa de menos de 30 pm, preferentemente menos de 20 pm y más preferentemente menos de 10 pm. Las micropartículas que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 5 pm a aproximadamente 0,5 pm, en general, se depositarán en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas más pequeñas, que tienen diámetros aerodinámicos en el intervalo de aproximadamente 2 pm a aproximadamente 0,05 pm, es probable que se depositen en los alvéolos. Un DPI puede ser un mecanismo de administración pasiva, que se basa en la inspiración del individuo para introducir las partículas en los pulmones, o un mecanismo de administración activa, que requiere un mecanismo para la administración del polvo al individuo. En las formulaciones de inhalación, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento para una formulación inhalada puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/v) y aproximadamente el 60 % (p/v), entre aproximadamente el 0,001 % (p/v) y aproximadamente el 40,0 % (p/v) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 20,0 % (p/v). En las formulaciones de inhalación, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento para una formulación inhalada también puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/p) y aproximadamente el 60 % (p/p), entre aproximadamente el 0,001 % (p/p) y aproximadamente el 40,0 % (p/p) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/p) y aproximadamente el 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, se puede realizar en una formulación sólida. Las formulaciones sólidas adecuadas para la administración entérica o parenteral incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, trociscos, pastillas para chupar, polvos y gránulos adecuados para la inhalación o para la reconstitución en soluciones o dispersiones

inyectables estériles. Un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento destinados a tal administración se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto terapéutico se puede mezclar con (a) al menos un excipiente (o vehículo) habitual inerte, tal como, por ejemplo, citrato de sodio o fosfato de dicalcio, o (b) cargas o prolongadores, tales como, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, isomalt y ácido silícico, (c) aglutinantes, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica, (d) humectantes, tales como, por ejemplo, glicerol, (e) agentes disgregantes, tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos y carbonato de sodio, (f) retardantes de solución, tales como, por ejemplo, parafina, (g) aceleradores de absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (h) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol de cetilo y monoestearato de glicerol, (i) adsorbentes, tales como, por ejemplo, caolín y bentonita, (j) lubricantes, tales como, por ejemplo, talco, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos, y (k) agentes tamponantes. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y proporcionar, de este modo, una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En las formulaciones sólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento típicamente puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/p) y aproximadamente el 60 % (p/p), entre aproximadamente el 0,001 % (p/p) y aproximadamente el 40,0 % (p/p) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/p) y aproximadamente el 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, se puede realizar en una formulación semisólida. Las formulaciones semisólidas adecuadas para la administración tópica incluyen, sin limitación, pomadas, cremas, bálsamos y geles. Un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento destinados a tal administración se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En las formulaciones semisólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento típicamente puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/v) y aproximadamente el 60 % (p/v), entre aproximadamente el 0,001 % (p/v) y aproximadamente el 40,0 % (p/v) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 20,0 % (p/v). En las formulaciones semisólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento típicamente también puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/p) y aproximadamente el 60 % (p/p), entre aproximadamente el 0,001 % (p/p) y aproximadamente el 40,0 % (p/p) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/p) y aproximadamente el 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, se puede realizar en una formulación líquida. Las formulaciones líquidas adecuadas para la administración entérica o parenteral incluyen, sin limitación, soluciones, jarabes, elixires, dispersiones, emulsiones y suspensiones. Un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento destinados a tal administración se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En tales formas de dosificación líquidas, un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento se pueden mezclar con (a) vehículos acuosos y no acuosos adecuados, (b) diluyentes, (c) disolventes, tales como, *por ejemplo*, agua, etanol, propilén glicol, polietilenglicol, glicerol, aceites vegetales, tales como, *por ejemplo*, aceite de colza y aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo; y/o agentes de fluidez, tales como, por ejemplo, tensioactivos o agentes de recubrimiento, tales como lecitina. En el caso de las dispersiones y suspensiones, la fluidez también se puede controlar mediante el mantenimiento de un tamaño de partícula particular. En las formulaciones líquidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento típicamente puede estar entre aproximadamente el 0,0001 % (p/v) y aproximadamente el 60 % (p/v), entre aproximadamente el 0,001 % (p/v) y aproximadamente el 40,0 % (p/v) o entre aproximadamente el 0,01 % (p/v) y aproximadamente el 20,0 % (p/v).

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilén glicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, agentes aromatizantes y agentes colorantes.

Las suspensiones líquidas se pueden formular mediante la suspensión de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, pectina, polivinil pirrolidona, alcohol de polivinilo, goma natural, agar, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alqueno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxietileno.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión de un compuesto terapéutico desvelado en el

presente documento en mezcla con (a) aceites vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de almendras, aceite de maní, aceite de aguacate, aceite de cáñola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de cáñamo, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de salvado de arroz, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo o una combinación de los mismos, (b) un ácido graso saturado, un ácido graso insaturado o una combinación de los mismos, tales como, *por ejemplo*, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico o una combinación de los mismos, (c) aceite mineral, tal como, *por ejemplo*, parafina líquida, (d) tensioactivos o detergentes. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol de cetilo. Los agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan los compuestos terapéuticos combinados en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes.

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como se desvela en el presente documento, o un aceite mineral, tal como se desvela en el presente documento, o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, tales como, *por ejemplo*, goma acacia o goma tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, semilla de soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán polioxitileno.

Un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, también se puede incorporar en una plataforma de administración de fármacos con el fin de lograr un perfil de liberación controlada a lo largo del tiempo. Tal plataforma de administración de fármacos comprende un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento dispersado dentro de una matriz de polímero, típicamente una matriz de polímero biodegradable, bioerosionable y/o biorreabsorbible. Tal como se usa en el presente documento, el término "polímero" se refiere a homo o copolímeros sintéticos, homo o copolímeros de origen natural, así como modificaciones o derivados sintéticos de los mismos que tienen una estructura lineal, ramificada o de estrella. Los copolímeros se pueden disponer en cualquier forma, tal como, *por ejemplo*, aleatoria, en bloques, segmentada, en bloques cónicos, en injerto o en tribloques. Los polímeros son, en general, polímeros de condensación. Los polímeros se pueden modificar, adicionalmente, para potenciar sus propiedades mecánicas o de degradación mediante la introducción de agentes de reticulación o el cambio de la hidrofobicidad de los residuos laterales. Si están reticulados, los polímeros están, normalmente, menos del 5 % reticulados, normalmente, menos del 1 % reticulados.

Los polímeros adecuados incluyen, sin limitación, alginatos, poliésteres alifáticos, oxalatos de polialquileño, poliamidas, poliamidoésteres, polianhídridos, policarbonatos, poliésteres, polietilén glicol, ácidos carboxílicos polihidroxialifáticos, poliortoésteres, polioxaésteres, polipéptidos, polifosfacenos, polisacáridos y poliuretanos. El polímero, normalmente, comprende al menos aproximadamente el 10 % (p/p), al menos aproximadamente el 20 % (p/p), al menos aproximadamente el 30 % (p/p), al menos aproximadamente el 40 % (p/p), al menos aproximadamente el 50 % (p/p), al menos aproximadamente el 60 % (p/p), al menos aproximadamente el 70 % (p/p), al menos aproximadamente el 80 % (p/p) o al menos aproximadamente el 90 % (p/p) de la plataforma de administración de fármacos. Los ejemplos de polímeros biodegradables, bioerosionables y/o biorreabsorbibles y los métodos útiles para fabricar una plataforma de administración de fármacos se describen en, *por ejemplo*, Drost, y col., *Controlled Release Formulation*, patente estadounidense 4.756.911; Smith, y col., *Sustained Release Drug Delivery Devices*, patente estadounidense 5.378.475; Wong y Kochinke, *Formulation for Controlled Release of Drugs by Combining Hydrophilic and Hydrophobic Agents*, patente estadounidense 7.048.946; Hughes, y col., *Compositions and Methods for Localized Therapy of the Eye*, publicación de patente estadounidense 2005/0181017; Hughes, *Hypotensive Lipid-Containing Biodegradable Intraocular Implants and Related Methods*, publicación de patente estadounidense 2005/0244464; Altman, y col., *Silk Fibroin Hydrogels and Uses Thereof*, publicación de patente estadounidense 2011/0008437; cada uno de los mismos se incorpora a modo de referencia en su totalidad.

En aspectos de esta realización, un polímero que compone la matriz es un polipéptido, tal como, *por ejemplo*, fibroína de seda, queratina o colágeno. En otros aspectos de esta realización, un polímero que compone la matriz es un polisacárido, tal como, *por ejemplo*, celulosa, agarosa, elastina, quitosano, quitina, o un glicosaminoglicano, como sulfato de condroitina, dermatán sulfato, queratán sulfato o ácido hialurónico. En otros aspectos más de esta realización, un polímero que compone la matriz es un poliéster, tal como, *por ejemplo*, ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona y combinaciones de los mismos.

Un experto habitual en la materia aprecia que la selección de un polímero adecuado para la formación de una plataforma de administración de fármacos desvelada adecuada depende de varios factores. Los factores más relevantes en la selección del/de los polímero/s adecuado/s incluyen, sin limitación, compatibilidad del polímero con

el fármaco, cinética de liberación deseada del fármaco, cinética de biodegradación deseada de la plataforma en el sitio de implantación, cinética bioerosionable deseada de la plataforma en el sitio de implantación, cinética biorreabsorbible deseada de la plataforma en el sitio de implantación, rendimiento mecánico *in vivo* de la plataforma, temperaturas de procesamiento, biocompatibilidad de la plataforma y tolerancia del paciente. Otros factores
 5 relevantes que, hasta cierto punto, dictan el comportamiento *in vitro* e *in vivo* del polímero incluyen la composición química, la distribución espacial de los constituyentes, el peso molecular del polímero y el grado de cristalinidad.

Una plataforma de administración de fármacos incluye tanto una plataforma de administración de fármacos de liberación sostenida como una plataforma de administración de fármacos de liberación prolongada. Tal como se usa
 10 en el presente documento, la expresión "liberación sostenida" se refiere a la liberación de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento durante un período de aproximadamente siete días o más. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "liberación prolongada" se refiere a la liberación de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento durante un período de tiempo de menos de aproximadamente siete días.

En aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos de liberación sostenida libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de orden
 15 cero durante un período de, por ejemplo, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 15 días después de la administración, aproximadamente 30 días después de la administración, aproximadamente 45 días después de la administración, aproximadamente 60 días después de la administración, aproximadamente 75
 20 días después de la administración o aproximadamente 90 días después de la administración. En otros aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos de liberación sostenida libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de orden cero durante un período de, *por ejemplo*, al menos 7 días después de la administración, al menos 15 días después de la administración, al menos 30 días después de la administración, al menos 45 días después de la administración, al
 25 menos 60 días después de la administración, al menos 75 días después de la administración o al menos 90 días después de la administración.

En aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos de liberación sostenida libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de
 30 primer orden durante un período de, *por ejemplo*, aproximadamente 7 días después de la administración, aproximadamente 15 días después de la administración, aproximadamente 30 días después de la administración, aproximadamente 45 días después de la administración, aproximadamente 60 días después de la administración, aproximadamente 75 días después de la administración o aproximadamente 90 días después de la administración. En otros aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos de liberación sostenida libera
 35 un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de primer orden durante un período de, *por ejemplo*, al menos 7 días después de la administración, al menos 15 días después de la administración, al menos 30 días después de la administración, al menos 45 días después de la administración, al menos 60 días después de la administración, al menos 75 días después de la administración o al
 40 menos 90 días después de la administración.

En aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de orden cero durante un
 45 período de, *por ejemplo*, aproximadamente 1 día después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración o aproximadamente 6 días después de la administración. En otros aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de orden
 50 cero durante un período de, *por ejemplo*, como máximo 1 día después de la administración, como máximo 2 días después de la administración, como máximo 3 días después de la administración, como máximo 4 días después de la administración, como máximo 5 días después de la administración o como máximo 6 días después de la administración.

En aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de primer orden durante un
 55 período de, *por ejemplo*, aproximadamente 1 día después de la administración, aproximadamente 2 días después de la administración, aproximadamente 3 días después de la administración, aproximadamente 4 días después de la administración, aproximadamente 5 días después de la administración o aproximadamente 6 días después de la administración. En otros aspectos de esta realización, una plataforma de administración de fármacos libera un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento con una cinética de liberación sustancialmente de
 60 primer orden durante un período de, *por ejemplo*, como máximo 1 día después de la administración, como máximo 2 días después de la administración, como máximo 3 días después de la administración, como máximo 4 días después de la administración, como máximo 5 días después de la administración o como máximo 6 días después de la administración.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan, en parte, un método para el tratamiento de un individuo con un trastorno asociado a la producción de andrógenos. En una realización, el método comprende la etapa de

administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica desvelada en el presente documento, en el que la administración reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, sometiendo a tratamiento de este modo al individuo. En aspectos de esta realización, un trastorno asociado a la producción de andrógenos incluye, sin limitación, un trastorno asociado a la actividad de la hidroxideshidrogenasa esteroidea, un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B y un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B10.

En una realización, un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede ser un trastorno sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas, tal como, *por ejemplo*, un cáncer sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas, un trastorno de proliferación de células no cancerosas sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas, un trastorno de proliferación no de células sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas. Los ejemplos de un cáncer sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas incluyen, sin limitación, un cáncer de próstata, un cáncer de testículo, un cáncer de mama, un cáncer de endometrio, un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón, un cáncer de tiroides y un cáncer de hueso. Los ejemplos de un trastorno de proliferación de células no cancerosas sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas incluyen, sin limitación, un mioma uterino, una enfermedad mamaria fibroquística, un quiste ovárico, un síndrome de ovario poliquístico y una hiperplasia de la próstata, como una hiperplasia prostática benigna (HPB). Los ejemplos de un trastorno de proliferación no de células sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas incluyen, sin limitación, un acné común, una seborrea, un hirsutismo femenino, metrorragia, amenorrea, síndrome premenstrual (PMS en inglés), endometriosis, adenomiosis y una alopecia.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva desvelan, en parte, el tratamiento de un individuo que padece un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento", se refiere a la reducción o eliminación en un individuo de un síntoma clínico de un trastorno asociado a la producción de andrógenos; o el retardo o la prevención en un individuo de la aparición de un síntoma clínico de un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Por ejemplo, el término "tratamiento" puede significar la reducción de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en, *por ejemplo*, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 100 %. Como otro ejemplo, el término "tratamiento" puede significar el control de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, tal como, *por ejemplo*, la reducción del número de síntomas por período de tiempo dado y/o la gravedad de un síntoma. Los síntomas reales asociados a un trastorno asociado a la producción de andrógenos son bien conocidos y se pueden determinar por parte de un experto en la materia teniendo en cuenta los factores, incluyendo, sin limitación, la localización del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la causa del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la gravedad del trastorno asociado a la producción de andrógenos y/o las células, el tejido o el órgano afectados por el trastorno asociado a la producción de andrógenos. Los expertos en la materia conocerán los síntomas o indicadores adecuados asociados a un tipo específico de trastorno asociado a la producción de andrógenos y sabrán cómo determinar si un individuo es candidato para el tratamiento, tal como se desvela en el presente documento.

Los síntomas reales de un trastorno asociado a la producción de andrógenos son bien conocidos y se pueden determinar por parte de un experto en la materia teniendo en cuenta los factores, incluyendo, sin limitación, la localización del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la causa del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la gravedad del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la célula, el tejido y/o el órgano afectados por el trastorno asociado a la producción de andrógenos. Por ejemplo, un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede causar uno o más de los siguientes síntomas: retardo miccional, micción frecuente, disuria (micción dolorosa), riesgo aumentado de infecciones de las vías urinarias y retención urinaria, hemorragia anómala, inflamación, crecimiento anómalo del vello, dolor, disfunción sexual.

Los aspectos de la presente divulgación proporcionan, en parte, la reducción de un síntoma asociado a un cáncer sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas. Un tratamiento que usa los compuestos y las composiciones terapéuticas desvelados en el presente documento puede disminuir la velocidad de crecimiento de las células tumorales, disminuir la velocidad de división celular de las células tumorales, disminuir el alcance de la invasión de células tumorales en tejidos u órganos adyacentes, disminuir el alcance de la metástasis, disminuir la angiogénesis, aumentar la apoptosis, aumentar la muerte de células tumorales, aumentar la necrosis de células tumorales o cualquier combinación de los mismos.

Los aspectos de la presente divulgación proporcionan, en parte, la reducción de un síntoma asociado a un trastorno de proliferación de células no cancerosas sensible a las hormonas o dependiente de las hormonas. Un tratamiento que usa los compuestos y las composiciones terapéuticas desvelados en el presente documento puede disminuir la hiperplasia, disminuir la velocidad de crecimiento de las células hiperproliferativas, disminuir la velocidad de división celular de las células hiperproliferativas, disminuir el alcance al que las células hiperproliferativas se vuelven cancerosas, disminuir la angiogénesis, disminuir la formación de nódulos, disminuir la formación de quistes, aumentar la apoptosis, aumentar la muerte de las células tumorales y/o aumentar la necrosis de las células tumorales o cualquier combinación de los mismos.

Los aspectos de la presente divulgación proporcionan, en parte, la reducción de un síntoma asociado a un trastorno de proliferación de células no cancerosas sensible a las hormona o dependiente de las hormona. Un tratamiento que usa los compuestos y las composiciones terapéuticos desvelados en el presente documento puede mejorar al menos un atributo del cabello incluyendo, sin limitación, aumentar la longitud del cabello, aumentar el espesor del
 5 cabello, aumentar el crecimiento del cabello nuevo, aumentar la velocidad de crecimiento del cabello, aumentar la cantidad de cabello, aumentar la conversión del cabello intermedio en cabello terminal, aumentar la densidad del cabello, aumentar el número de pelos por folículo y/o aumentar la pigmentación del cabello, aumentar la melanización del cabello o cualquier combinación de los mismos.

10 Una composición o un compuesto se administra a un individuo. Un individuo es, típicamente, un ser humano. Típicamente, cualquier individuo que sea candidato para un tratamiento convencional es un candidato para un tratamiento de trastorno asociado a la producción de andrógenos desvelado en el presente documento. La evaluación preoperatoria, típicamente, incluye la anamnesis de rutina y la exploración física, además del consentimiento informado completo que desvela todos los riesgos y beneficios relevantes del procedimiento.

15 Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" es sinónima de "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis eficaz" o "dosis terapéuticamente eficaz" y, cuando se usa en referencia al tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, se refiere a la dosis mínima de
 20 un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado a un trastorno asociado a la producción de andrógenos. La eficacia de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento en el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos se puede determinar mediante la observación de una mejora en un individuo basándose en uno o más síntomas clínicos y/o indicadores fisiológicos asociados al trastorno asociado
 25 a la producción de andrógenos. Una mejora en un trastorno asociado a la producción de andrógenos también puede estar indicada por una necesidad reducida de una terapia concurrente.

La cantidad eficaz adecuada de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento para administrarse a un individuo para un trastorno particular asociado a la producción de andrógenos se puede determinar por parte de
 30 una persona experta habitual en la materia teniendo en cuenta los factores, incluyendo, sin limitación, el tipo de trastorno asociado a la producción de andrógenos, la localización del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la causa del trastorno asociado a la producción de andrógenos, la gravedad del trastorno asociado a la producción de andrógenos, el grado de alivio deseado, la duración de alivio deseada, el compuesto terapéutico particular usado, la tasa de excreción del compuesto terapéutico usado, la farmacodinamia del compuesto
 35 terapéutico usado, la naturaleza de los otros compuestos que se incluirán en la composición, la formulación particular deseada, la vía de administración particular, las características particulares, el historial y los factores de riesgo del paciente, tales como, *por ejemplo*, la edad, el peso, la salud general y similares o cualquier combinación de los mismos. Adicionalmente, en los casos en los que se usa la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico dependerá, además, de los factores, incluyendo, sin
 40 limitación, la frecuencia de administración, la semivida del compuesto terapéutico o cualquier combinación de los mismos. Un experto habitual en la materia sabe que una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento se puede extrapolar a partir de pruebas *in vitro* y estudios de administración *in vivo* usando modelos de animales antes de la administración a humanos.

45 Se han de esperar amplias variaciones en la cantidad eficaz necesaria en vista de las diferentes eficacias de las diversas vías de administración. Por ejemplo, se esperaría que la administración oral de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento requiera niveles de dosificación más altos que la administración por inhalación. De manera similar, se esperaría que la administración sistémica de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento requiera niveles de dosificación más altos que una administración local. Las variaciones en
 50 estos niveles de dosificación se pueden ajustar usando rutinas empíricas convencionales de optimización, que son bien conocidas por parte de una persona experta habitual en la materia. Los niveles y patrones de dosificación terapéuticamente eficaces precisos se determinan preferentemente por parte del médico especialista en consideración de los factores identificados anteriormente. Un experto en la materia reconocerá que la afección del individuo se puede controlar a lo largo del transcurso de la terapia y que la cantidad eficaz de un compuesto
 55 terapéutico desvelado en el presente documento que se administra se puede ajustar por consiguiente.

En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma asociado a un trastorno asociado a la producción de andrógenos en, *por ejemplo*, al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el
 60 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 %, al menos el 95 % o al menos el 100 %. En otros aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma asociado a un trastorno asociado a la producción de andrógenos en, *por ejemplo*, como máximo el 10 %, como máximo el 15 %, como máximo el 20 %, como máximo el 25 %, como máximo el 30 %, como máximo el 35 %, como máximo el 40 %, como máximo el 45 %, como máximo el 50 %, como máximo el 55 %, como máximo el 60 %, como máximo el 65 %, como máximo el 70 %, como máximo el 75 %, como máximo el 80 %, como máximo el 85 %, como máximo el 90 %, como máximo el 95 % o como máximo el 100 %.

como máximo el 75 %, como máximo el 80 %, como máximo el 85 %, como máximo el 90 %, como máximo el 95 % o como máximo el 100 %. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento reduce un síntoma asociado a un trastorno asociado a la producción de andrógenos, *por ejemplo*, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 20 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 100 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 90 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 60 % o de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 %.

En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,025 mg/kg/día, al menos 0,05 mg/kg/día, al menos 0,075 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 0,25 mg/kg/día, al menos 0,5 mg/kg/día, al menos 0,75 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 2,5 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 7,5 mg/kg/día, al menos 10 mg/kg/día, al menos 25 mg/kg/día o al menos 50 mg/kg/día. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 0,2 mg/kg/día, al menos 0,3 mg/kg/día, al menos 0,4 mg/kg/día, al menos 0,5 mg/kg/día, al menos 0,6 mg/kg/día, al menos 0,7 mg/kg/día, al menos 0,8 mg/kg/día, al menos 0,9 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 1,25 mg/kg/día, al menos 1,5 mg/kg/día, al menos 1,75 mg/kg/día, al menos 2,0 mg/kg/día, al menos 2,25 mg/kg/día, al menos 2,5 mg/kg/día, al menos 2,75 mg/kg/día, al menos 3,0 mg/kg/día, al menos 3,25 mg/kg/día, al menos 3,5 mg/kg/día, al menos 3,75 mg/kg/día, al menos 4,0 mg/kg/día, al menos 4,25 mg/kg/día, al menos 4,5 mg/kg/día, al menos 4,75 mg/kg/día o al menos 5,0 mg/kg/día. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 25 mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 75 mg/día, al menos 100 mg/día, al menos 150 mg/día, al menos 200 mg/día, al menos 250 mg/día, al menos 300 mg/día, al menos 350 mg/día, al menos 400 mg/día, al menos 450 mg/día o al menos 500 mg/día. En otros aspectos más de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 450 mg/día o de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

En aspectos de esta realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 1 µM/día, al menos 5 µM/día, al menos 10 µM/día, al menos 50 µM/día, al menos 100 µM/día, al menos 200 µM/día, al menos 300 µM/día, al menos 400 µM/día, al menos 500 µM/día, al menos 600 µM/día, al menos 700 µM/día, al menos 800 µM/día, al menos 900 µM/día o al

aproximadamente 600 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 800 µM/día o de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día.

5 En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En otros aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,025 mg/kg/día, al menos 0,05 mg/kg/día, al menos 0,075 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 0,25 mg/kg/día, al menos 0,5 mg/kg/día, al menos 0,75 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 2,5 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 7,5 mg/kg/día o al menos 10 mg/kg/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

25 En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,1 mg/día, al menos 0,5 mg/día, al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día, al menos 40 mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 70 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 90 mg/día o al menos 100 mg/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día o de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

45 En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 1 µM/día, al menos 5 µM/día, al menos 10 µM/día, al menos 50 µM/día, al menos 100 µM/día, al menos 200 µM/día, al menos 300 µM/día, al menos 400 µM/día, al menos 500 µM/día, al menos 600 µM/día, al menos 700 µM/día, al menos 800 µM/día, al menos 900 µM/día o al menos 1.000 µM/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un ácido graso desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, de aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 800 µM/día o de aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día.

65 En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

En otros aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,01 mg/kg/día, al menos 0,025 mg/kg/día, al menos 0,05 mg/kg/día, al menos 0,075 mg/kg/día, al menos 0,1 mg/kg/día, al menos 0,25 mg/kg/día, al menos 0,5 mg/kg/día, al menos 0,75 mg/kg/día, al menos 1,0 mg/kg/día, al menos 2,5 mg/kg/día, al menos 5,0 mg/kg/día, al menos 7,5 mg/kg/día o al menos 10 mg/kg/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día o de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. En otros aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 0,1 mg/día, al menos 0,5 mg/día, al menos 1 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 10 mg/día, al menos 20 mg/día, al menos 30 mg/día, al menos 40 mg/día, al menos 50 mg/día, al menos 60 mg/día, al menos 70 mg/día, al menos 80 mg/día, al menos 90 mg/día o al menos 100 mg/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día o de aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

En aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento, en general, está en el intervalo de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 1.000 μ M/día. En otros aspectos de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser de, *por ejemplo*, al menos 1 μ M/día, al menos 5 μ M/día, al menos 10 μ M/día, al menos 50 μ M/día, al menos 100 μ M/día, al menos 200 μ M/día, al menos 300 μ M/día, al menos 400 μ M/día, al menos 500 μ M/día, al menos 600 μ M/día, al menos 700 μ M/día, al menos 800 μ M/día, al menos 900 μ M/día o al menos 1.000 μ M/día. En otros aspectos más de esta realización, en conjunto con una benzo(iso)oxazolpiperidina desvelada en el presente documento, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5 α reductasa desvelado en el presente documento puede ser, *por ejemplo*, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 100 μ M/día, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 200 μ M/día, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 400 μ M/día, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 600 μ M/día, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 800 μ M/día, de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 1.000 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 100 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 200 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 400 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 600 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 800 μ M/día, de aproximadamente 10 μ M/día a aproximadamente 1.000 μ M/día, de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 100 μ M/día, de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 200 μ M/día, de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 400 μ M/día, de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 600 μ M/día, de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 800 μ M/día o de aproximadamente 25 μ M/día a aproximadamente 1.000 μ M/día.

La dosificación puede ser una dosificación individual o acumulativa (dosificación en serie) y se puede determinar fácilmente por parte de un experto en la materia. Por ejemplo, el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede comprender una administración única de una dosis eficaz de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento. Como alternativa, el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede comprender administraciones múltiples de una dosis eficaz de una composición farmacéutica llevada a cabo durante un intervalo de períodos de tiempo, tales como, *por ejemplo*, una vez al día, dos

veces al día, tres veces al día, una vez cada pocos días o una vez a la semana. El tiempo de administración puede variar de individuo a individuo, dependiendo de factores, tales como la gravedad de los síntomas de un individuo. Por ejemplo, una dosis eficaz de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento se puede administrar a un individuo una vez al día durante un período de tiempo indefinido o hasta que el individuo ya no requiera terapia. Una persona experta habitual en la materia reconocerá que la afección del individuo se puede controlar a lo largo del transcurso del tratamiento y que la cantidad eficaz de una composición farmacéutica desvelada en el presente documento que se administra se puede ajustar por consiguiente.

Diversas vías de administración pueden resultar útiles para la administración de un compuesto terapéutico desvelado en el presente documento, de acuerdo con un método para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos desvelado en el presente documento. Una composición farmacéutica se puede administrar a un individuo mediante cualquiera de una diversidad de medios dependiendo, *por ejemplo*, del tipo de trastorno asociado a la producción de andrógenos a tratar, la localización del trastorno asociado a la producción de andrógenos a tratar, el compuesto o la composición terapéuticos específicos usados, u otro compuesto que se incluirá en la composición, y el historial, los factores de riesgo y los síntomas del individuo. Como tales, las vías de administración tópicas, entéricas o parenterales pueden resultar adecuadas para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos desvelado en el presente documento y tales vías incluyen tanto la administración local como sistémica de un compuesto o una composición terapéuticos desvelados en el presente documento. Las composiciones que comprenden un compuesto terapéutico individual desvelado en el presente documento o dos o más compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento que están destinadas al uso por inhalación, tópico, intranasal, sublingual, por inyección, por infusión, por instilación, rectal y/o vaginal se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento se puede administrar a un individuo en una formulación individual o en formulaciones separadas, para su administración combinada, simultánea o secuencial. En una realización, a un individuo se le administra una primera composición que comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y una segunda composición que comprende otro compuesto terapéutico, como un ácido graso, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. En aspectos de esta realización, a un individuo se le administra una primera composición que comprende al menos una benzo(iso)oxazolpiperidina y una segunda composición que comprende al menos otro compuesto terapéutico, como un ácido graso, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo.

En otra realización, a un individuo se le administra una composición que comprende una benzo(iso)oxazolpiperidina y otro compuesto terapéutico, como un ácido graso, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. En aspectos de esta realización, a un individuo se le administra una composición que comprende al menos una benzo(iso)oxazolpiperidina y al menos otro compuesto terapéutico, como un ácido graso, un inhibidor de la 5 α -reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo.

Una composición farmacéutica desvelada en el presente documento también se puede administrar a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para someter a tratamiento una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos, reduciendo al mismo tiempo la presencia de efectos secundarios.

Los aspectos de la presente memoria descriptiva también se pueden describir de la siguiente manera:

1. Una composición que comprende un compuesto terapéutico capaz de modular la producción de andrógenos.
2. La composición de acuerdo con la realización 1, en la que el compuesto terapéutico reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.
3. La composición de acuerdo con las realizaciones 1 o 2, en la que el compuesto terapéutico reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en al menos el 10 %.
4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-3, en la que el compuesto terapéutico reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo dado.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-4, en la que el compuesto terapéutico reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo dado en al menos el 10 %.
6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-5, en la que el compuesto terapéutico reduce el número de síntomas de un trastorno asociado a la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo dado.

7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-6, en la que el compuesto terapéutico reduce el número de síntomas de un trastorno asociado a la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo dado en al menos el 10 %.
- 5 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7, en la que el compuesto terapéutico reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-8, en la que el compuesto terapéutico reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en al menos el 10 %.
- 10 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9, en la que el trastorno asociado a la producción de andrógenos es un trastorno asociado a la actividad de una hidroxideshidrogenasa esteroidea.
- 15 11. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9, en la que el trastorno asociado a la producción de andrógenos es un trastorno asociado a la actividad de una deshidrogenasa 11 β -hidroxisteroidea, la actividad de una deshidrogenasa 3 β -hidroxisteroidea, la actividad de una deshidrogenasa 17 β -hidroxisteroidea, la actividad de una deshidrogenasa 20 β -hidroxisteroidea o cualquier combinación de las mismas.
- 20 12. La composición de acuerdo con la realización 11, en la que el trastorno asociado a la actividad de una deshidrogenasa 17 β -hidroxisteroidea es la actividad de una deshidrogenasa 17 β -hidroxisteroidea subtipo 10.
13. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-12, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de una dihidrotestosterona.
- 25 14. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-13, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de una dihidrotestosterona en al menos el 10 %.
15. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-14, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de una testosterona, el nivel de una androstenodiona, el nivel de un androstenodiol, el nivel de una deshidroepiandrosterona o cualquier combinación de los mismos.
- 30 16. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-15, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de una testosterona, el nivel de una androstenodiona, el nivel de un androstenodiol, el nivel de una deshidroepiandrosterona o cualquier combinación de los mismos en al menos el 10 %.
- 35 17. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-16, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de un estrógeno.
- 40 18. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-17, en la que el compuesto terapéutico reduce el nivel de un estrógeno en al menos el 10 %.
19. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-18, en la que el compuesto terapéutico incluye una benzo(iso)oxazolpiperidina, un ácido graso, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos.
- 45 20. La composición de acuerdo con la realización 19, en la que la benzo(iso)oxazolpiperidina es una iloperidona opcionalmente sustituida, una ocaperidona opcionalmente sustituida, una paliperidona opcionalmente sustituida, una risperidona opcionalmente sustituida o cualquier combinación de las mismas.
- 50 21. La composición de acuerdo con la realización 19, en la que el ácido graso es un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos.
22. La composición de acuerdo con la realización 21, en la que el ácido graso omega-3 es ácido hexadecatrienoico (16:3), ácido α -linolénico (18:3), ácido estearidónico (18:4), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosapentaenoico (21:5), ácido docosapentaenoico (ácido clupanodónico) (22:5), ácido docosahexaenoico (22:6), ácido tetracosapentaenoico (24:5), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisinico) (24:6) o cualquier combinación de los mismos.
- 55 23. La composición de acuerdo con la realización 21, en la que el ácido graso omega-6 es ácido linoleico (18:2), ácido γ -linolénico (18:3), ácido caléndico (18:3), ácido eicosadienoico (20:2), ácido dihomo- γ -linolénico (20:3), ácido araquidónico (20:4), ácido docosadienoico (22:2), ácido adrénico (22:4), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4) y ácido tetracosapentaenoico (24:5) o cualquier combinación de los mismos.
- 60 24. La composición de acuerdo con la realización 21, en la que el ácido graso omega-7 es ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido 9-hexadecenoico (ácido palmitoleico), ácido 11-decenoico (ácido vaccénico), ácido
- 65

13-eicosenoico (ácido paulínico), ácido 15-docosenoico, ácido 17-tetracosenoico y ácido linoleico conjugado con 9Z,11E (ácido ruménico) o cualquier combinación de los mismos.

5 25. La composición de acuerdo con la realización 21, en la que el ácido graso omega-9 es ácido oleico, ácido elaídico, ácido eicosenoico, ácido de aguamiel, ácido erúxico, ácido nervónico y ácido ricinoleico o cualquier combinación de los mismos.

10 26. La composición de acuerdo con la realización 19, en la que el inhibidor de la 5 α reductasa es alfatradiol, bexlosterida, dutasterida, epristerida, finasterida, isotretinoína, lapisterida, turosterida o cualquier combinación de los mismos.

15 27. La composición de acuerdo con la realización 19, en la que el agente quimioterapéutico o agente antiproliferativo es un agente alquilante, un agente de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa, un antibiótico antineoplásico, un inhibidor de la aromatasas, un inhibidor de la timidilato sintasa, un antagonista del ADN, un inhibidor de la farnesiltransferasa, un inhibidor de bomba, un inhibidor de la histona acetiltransferasa, un inhibidor de la metaloproteinasas, un inhibidor de la ribonucleósido reductasa, un agonista de TNF α , un antagonista de TNF α , un antagonista del receptor de la endotelina A, un agonista del receptor del ácido retinoico, un inmunomodulador, un agente hormonal y antihormonal, un agente fotodinámico, un inhibidor de la tirosina cinasa o cualquier combinación de los mismos.

20 28. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-27, en la que la composición farmacéutica reduce un efecto secundario no deseado.

25 29. La composición de acuerdo con la realización 28, en la que el efecto secundario no deseado incluye la feminización en los varones o la desfeminización de las mujeres.

30 30. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-29, en la que la actividad moduladora del compuesto terapéutico reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.

35 31. La composición de acuerdo con la realización 30, en la que la actividad moduladora del compuesto terapéutico reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.

40 32. La composición de acuerdo con la realización 31, en la que el síntoma incluye la frecuencia de un síntoma, el número de síntomas, la gravedad de un síntoma o cualquier combinación de los mismos.

45 33. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-32, en la que el trastorno asociado a la producción de andrógenos es un trastorno dependiente de las hormonas.

50 34. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es un trastorno proliferativo dependiente de las hormonas.

55 35. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es un trastorno no proliferativo dependiente de las hormonas.

60 36. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es un cáncer.

65 37. La composición de acuerdo con la realización 36, en la que el cáncer es un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer de testículo.

38. La composición de acuerdo con la realización 36, en la que el cáncer es un cáncer resistente a las hormonas.

39. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es una hiperplasia prostática benigna (HPB) o un síndrome de ovario poliquístico.

40. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es un acné común, una seborrea o un hirsutismo femenino.

41. La composición de acuerdo con la realización 33, en la que el trastorno dependiente de las hormonas es una alopecia androgénica.

42. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-41, en la que la composición incluye una benzo(iso)oxazolpiperidina y un ácido graso.

43. La composición de acuerdo con la realización 42, en la que la benzo(iso)oxazolpiperidina es una iloperidona opcionalmente sustituida, una ocaperidona opcionalmente sustituida, una paliperidona opcionalmente sustituida, una risperidona opcionalmente sustituida o cualquier combinación de las mismas.
- 5 44. La composición de acuerdo con la realización 42 o 43, en la que el ácido graso es un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos.
- 10 45. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42-44, en la que el ácido graso omega-3 es ácido hexadecatrienoico (16:3), ácido α -linolénico (18:3), ácido estearidónico (18:4), ácido eicosatrienoico (20:3), ácido eicosatetraenoico (20:4), ácido eicosapentaenoico (20:5), ácido heneicosapentaenoico (21:5), ácido docosapentaenoico (ácido clupanodónico) (22:5), ácido docosahexaenoico (22:6), ácido tetracosapentaenoico (24:5), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) (24:6) o cualquier combinación de los mismos.
- 15 46. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42-45, en la que el ácido graso omega-6 es ácido linoleico (18:2), ácido γ -linolénico (18:3), ácido caléndico (18:3), ácido eicosadienoico (20:2), ácido dihomo- γ -linolénico (20:3), ácido araquidónico (20:4), ácido docosadienoico (22:2), ácido adrénico (22:4), ácido docosapentaenoico (22:5), ácido tetracosatetraenoico (24:4) y ácido tetracosapentaenoico (24:5) o cualquier combinación de los mismos.
- 20 47. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42-46, en la que el ácido graso omega-7 es ácido 5-dodecenoico, ácido 7-tetradecenoico, ácido 9-hexadecenoico (ácido palmitoleico), ácido 11-decenoico (ácido vaccénico), ácido 13-eicosenoico (ácido paulínico), ácido 15-docosenoico, ácido 17-tetracosenoico y ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E (ácido ruménico) o cualquier combinación de los mismos.
- 25 48. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 42-47, en la que el ácido graso omega-9 es ácido oleico, ácido elaídico, ácido eicosenoico, ácido de aguamiel, ácido erúxico, ácido nervónico y ácido ricinoleico o cualquier combinación de los mismos.
- 30 49. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-48, en la que la composición incluye una benzo(iso)oxazolpiperidina y un inhibidor de la 5 α reductasa.
- 35 50. La composición de acuerdo con la realización 49, en la que la benzo(iso)oxazolpiperidina es una iloperidona opcionalmente sustituida, una ocaperidona opcionalmente sustituida, una paliperidona opcionalmente sustituida, una risperidona opcionalmente sustituida o cualquier combinación de las mismas.
- 40 51. La composición de acuerdo con la realización 49 o 50, en la que el inhibidor de la 5 α reductasa es alfatradiol, bexlosterida, dutasterida, epristerida, finasterida, isotretinoína, lapisterida, turosterida o cualquier combinación de los mismos.
- 45 52. La composición de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-48, en la que la composición incluye una benzo(iso)oxazolpiperidina y un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo.
- 50 53. La composición de acuerdo con la realización 54, en la que la benzo(iso)oxazolpiperidina es una iloperidona opcionalmente sustituida, una ocaperidona opcionalmente sustituida, una paliperidona opcionalmente sustituida, una risperidona opcionalmente sustituida o cualquier combinación de las mismas.
- 55 54. La composición de acuerdo con la realización 52 o 53, en la que el agente quimioterapéutico o agente antiproliferativo es un agente alquilante, un agente de platino, un antimetabolito, un inhibidor de la topoisomerasa, un antibiótico antineoplásico, un inhibidor de la aromatasas, un inhibidor de la timidilato sintasa, un antagonista del ADN, un inhibidor de la farnesiltransferasa, un inhibidor de bomba, un inhibidor de la histona acetiltransferasa, un inhibidor de la metaloproteinasas, un inhibidor de la ribonucleósido reductasa, un agonista de TNF α , un antagonista de TNF α , un antagonista del receptor de la endotelina A, un agonista del receptor del ácido retinoico, un inmunomodulador, un agente hormonal y antihormonal, un agente fotodinámico, un inhibidor de la tirosina cinasa o cualquier combinación de los mismos.
- 60 55. Un método para el tratamiento de un individuo con un trastorno asociado a la producción de andrógenos, comprendiendo el método la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica, tal como se define en las realizaciones 1-54, en el que la administración reduce un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos, sometiendo a tratamiento de este modo al individuo.
- 65 56. El método de acuerdo con la realización 55, en el que la administración de la composición farmacéutica reduce la aparición de un efecto secundario no deseado.
57. El método de acuerdo con la realización 56, en el que el efecto secundario no deseado incluye la feminización en los varones o la desfeminización de las mujeres.

58. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-57, en el que el síntoma se reduce en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.
59. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-58, en el que el síntoma incluye la frecuencia de un síntoma, el número de síntomas, la gravedad de un síntoma o cualquier combinación de los mismos.
60. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-59, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.
61. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-60, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.
62. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-60, en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto terapéutico está en el intervalo de aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día.
63. El método de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 55-62, en el que el trastorno está asociado a la producción de andrógenos.
64. El método de acuerdo con la realización 63, en el que el trastorno asociado a la producción de andrógenos es un trastorno asociado a la actividad de la hidroxí-deshidrogenasa esteroidea, un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B, un trastorno asociado a la actividad de la HSD17B10 o cualquier combinación de los mismos.
65. El método de acuerdo con la realización 63, en la que el trastorno asociado a la producción de andrógenos es un trastorno dependiente de las hormonas.
66. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es un trastorno proliferativo dependiente de las hormonas.
67. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es un trastorno no proliferativo dependiente de las hormonas.
68. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es un cáncer.
69. El método de acuerdo con la realización 68, en el que el cáncer es un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama, un cáncer de ovario, un cáncer de testículo.
70. El método de acuerdo con la realización 68, en el que el cáncer es un cáncer resistente a las hormonas.
71. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es una hiperplasia prostática benigna (HPB) o un síndrome de ovario poliquístico.
72. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es un acné común, una seborrea o un hirsutismo femenino.
73. El método de acuerdo con la realización 65, en el que el trastorno dependiente de las hormonas es una alopecia androgénica.
74. Uso de una composición farmacéutica, tal como se define en las realizaciones 1-54, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.
75. Uso de una composición farmacéutica, tal como se define en las realizaciones 1-54, para el tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos.
76. El uso de acuerdo con la realización 74 o 75, en el que la administración de la composición farmacéutica reduce la aparición de un efecto secundario no deseado.
77. El uso de acuerdo con la realización 76, en el que el efecto secundario no deseado incluye la feminización en los varones o la desfeminización de las mujeres.

78. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 74-77, en el que el síntoma se reduce en al menos el 10 %, al menos el 15 %, al menos el 20 %, al menos el 25 %, al menos el 30 %, al menos el 35 %, al menos el 40 %, al menos el 45 %, al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 %, al menos el 80 %, al menos el 85 %, al menos el 90 % o al menos el 95 %.

79. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 74-78, en el que el síntoma incluye la frecuencia de un síntoma, el número de síntomas, la gravedad de un síntoma o cualquier combinación de los mismos.

80. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 74-79, en el que la cantidad del compuesto terapéutico administrado está en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

81. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 74-79, en el que la cantidad del compuesto terapéutico administrado está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

82. El uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 74-79, en el que la cantidad del compuesto terapéutico administrado está en el intervalo de aproximadamente 1 μ M/día a aproximadamente 1.000 μ M/día.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan con fines ilustrativos únicamente con el fin de facilitar una comprensión más completa de las realizaciones representativas que ahora se contemplan. Estos ejemplos no se deben interpretar como limitantes de ninguna de las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva, incluyendo aquellas pertenecientes a los compuestos, las composiciones farmacéuticas o los métodos o usos para el tratamiento de un trastorno desvelado en el presente documento.

Ejemplo 1

Prueba de inhibición enzimática de la HSD10

Se realizó una prueba de inhibición de la HSD10 para determinar el efecto de varios antipsicóticos sobre la actividad enzimática.

Las células PC3 provienen de una línea celular derivada de un cáncer de próstata resistente a las hormonas y se sabe que sobreexpresan la HSD10. Las células PC3 se sembraron a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente F12K, suero de ternera fetal al 7 %, L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco adecuado de la siguiente manera: clorpromazina 50 μ M (un antipsicótico típico) en medio de tratamiento de PC3 (medio de nutriente F12K, BSA libre de ácidos grasos 125 μ M, L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico); clozapina 50 μ M (un antipsicótico atípico) en medio de tratamiento de PC3; clomipramina 50 μ M (un antidepresivo tricíclico) en medio de tratamiento de PC3; risperidona 50 μ M (un antipsicótico atípico) en medio de tratamiento de PC3; difenhidramina 50 μ M (un sedante) en medio de tratamiento de PC3. Los ensayos de la línea celular se llevaron a cabo en presencia y ausencia de testosterona para comparación. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μ l de PBS.

Después de la retirada del PBS, el número de células se determinó usando una prueba de LDH de células lisadas (prueba de citotoxicidad no radiactiva CytoTox 96 (Prueba de LDH); Promega, Co., Madison WI). Las células se lisaron con Triton-X al 0,9 % en PBS durante 2 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 % y 50 μ l de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se añadieron aproximadamente 50 μ l de reactivo de prueba CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Después de la adición de 50 μ l de reactivo de terminación, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de número de células se calculó mediante la normalización de los recuentos experimentales, en los que el 100 % se ajusta a las células que no reciben ningún tratamiento de fármaco y el 0 % se ajusta a las lecturas de los pocillos que no contienen células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

Tal como se observa en la Tabla 1, la risperidona mostró un efecto de inhibición sobre el rendimiento tanto oxidativo (88 % de inhibición) como reductor (63 % de inhibición) de la HSD10. Ningún otro fármaco sometido a ensayo parece haber inhibido eficazmente el rendimiento tanto oxidativo como reductor de la HSD10.

Fármaco	Actividad oxidativa		Actividad reductora	
	Velocidad ($\mu\text{M}/\text{min}$)	Inhibición de fármaco	Velocidad ($\mu\text{M}/\text{min}$)	Inhibición de fármaco
Sin fármaco	8,4	0 %	8,8	0 %
Clorpromazina	7,7	8 %	7,2	18 %
Clozapina	4,8	43 %	7,5	15 %
Clomipramina	2,3	73 %	7,5	15 %
Risperidona	1,0	88 %	3,3	63 %
Difenhidramina	8,0	5 %	8,3	6 %

- 5 Se realizó una prueba de inhibición del metabolismo celular para determinar el efecto de diferentes ácidos grasos sobre la tasa metabólica celular. Los ácidos grasos sometidos a ensayo fueron ácido α -linolénico, ácido graso omega 3 (ALA), ácido araquidónico, ácido graso omega 6 (AA), ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E, ácido graso omega 7 (CLA), ácido docosahexaenoico, ácido graso omega 3 (DHA), ácido eicosapentaenoico, ácido graso omega 3 (EPA), ácido oleico, ácido graso omega 9 (OA), ácido ricinoleico, ácido graso hidroxilado omega 9 (RA).
- 10 Las células PC3 provienen de una línea celular derivada de un cáncer de próstata resistente a las hormonas y se sabe que sobreexpresan la HSD10. Las células PC3 se sembraron a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente F12K, suero de ternera fetal al 7 %, L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco
- 15 adecuado de la siguiente manera: ALA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3 (medio de nutriente F12K, BSA libre de ácidos graso 125 μM , L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico); AA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3; CLA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3; DHA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de
- 20 tratamiento de PC3; EPA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3; OA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3; y RA 20 μM , o 40 μM , o 60 μM , u 80 μM o 100 μM en medio de tratamiento de PC3. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 72 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, se añadieron 50 μl de reactivo de prueba azul de titulación celular a cada pocillo y la placa volvió a la incubación a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 24 horas adicionales, momento en el que se registró la absorbancia a 620 nm. La reducción de la absorbancia a 620 nm representa una mayor tasa metabólica y los datos,
- 25 a continuación, se han normalizado de tal manera que el 100 % representa las células que han crecido en presencia de medio sin fármacos y el 0 % representa los pocillos que no contienen células.

- Tal como se observa en la Tabla 2, AA, CLA, DHA y EPA mostraron un efecto de inhibición significativo sobre la actividad metabólica celular. AA mostró aproximadamente el 35-40 % de inhibición metabólica en el intervalo de 80-
- 30 100 μM . CLA mostró al menos aproximadamente el 35-40% de inhibición metabólica en el intervalo de 60-100 μM . DHA mostró aproximadamente el 40-65 % de inhibición metabólica en el intervalo de 60-100 μM . EPA mostró aproximadamente el 50-65 % de inhibición metabólica en el intervalo de 80-100 μM .

Ácido graso	20 μM	40 μM	60 μM	80 μM	100 μM
ALA	118 \pm 0,5	118 \pm 0,9	118 \pm 0,2	117 \pm 0,9	114 \pm 1,2
AA	107 \pm 3,9	90 \pm 5,6	78 \pm 6,4	66 \pm 7,2	60 \pm 5,9
CLA	86 \pm 2,4	71 \pm 3,8	59 \pm 2,8	63 \pm 4,0	67 \pm 5,0
DHA	90 \pm 8,2	74 \pm 7,6	58 \pm 5,9	49 \pm 7,7	34 \pm 7,0
EPA	94 \pm 9,4	71 \pm 8,2	67 \pm 7,4	49 \pm 7,4	37 \pm 5,9
OA	109 \pm 2,7	108 \pm 0,9	111 \pm 2,2	110 \pm 2,2	111 \pm 2,0
RA	91 \pm 6,0	94 \pm 4,7	90 \pm 6,2	90 \pm 6,0	94 \pm 3,1

Ejemplo 2**Prueba de inhibición del crecimiento celular**

5 A fin de determinar si la risperidona podría ser eficaz en la inhibición del crecimiento de las células cancerosas que sobreexpresan la HSD10, se realizó una prueba de LDH de células lisadas usando células de una línea celular de PC3.

10 Las células PC3 provienen de una línea celular derivada de un cáncer de próstata resistente a las hormonas y se sabe que sobreexpresan la HSD10. Las células PC3 se sembraron a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente F12K, suero de ternera fetal al 7 %, L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco

15 adecuado de la siguiente manera: risperidona 12,5 μM, 25 μM o 50 μM en medio de tratamiento de PC3 (medio de nutriente F12K, BSA libre de ácidos grasos 125 μM, L-glutamina 2 mM, 45 mg/l de ácido ascórbico); CLA 12,5 μM, 25 μM o 50 μM en medio de tratamiento de PC3; DHA 12,5 μM, 25 μM o 50 μM en medio de tratamiento de PC3; risperidona 12,5 μM y CLA, DHA o tanto CLA como DHA 12,5 μM en medio de tratamiento de PC3; risperidona 25 μM y CLA, DHA o tanto CLA como DHA 25 μM en medio de tratamiento de PC3; y risperidona 50 μM y CLA, DHA

20 o tanto CLA como DHA 50 μM en medio de tratamiento de PC3. Los ensayos de la línea celular se llevaron a cabo en presencia y ausencia de testosterona para comparación. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μl de PBS.

25 Después de la retirada del PBS, el número de células se determinó usando una prueba de LDH de células lisadas (prueba de citotoxicidad no radiactiva CytoTox 96 (Prueba de LDH); Promega, Co., Madison WI). Las células se lisaron con Triton-X al 0,9 % en PBS durante 2 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 % y 50 μl de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se añadieron aproximadamente 50 μl de reactivo de prueba CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos.

30 Después de la adición de 50 μl de reactivo de terminación, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de número de células se calculó mediante la normalización de los recuentos experimentales, en los que el 100 % se ajusta a las células que no reciben ningún tratamiento de fármaco y el 0 % se ajusta a las lecturas de los pocillos que no contienen células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

35 Los resultados muestran que la risperidona 50 μM presentaba aproximadamente el 50 % de inhibición del crecimiento de células PC3 (Tabla 3). Además, aunque no tiene ningún efecto solo, el CLA en combinación con la risperidona tuvo un efecto sinérgico, inhibiendo el crecimiento de células PC3 en más del 60 %.

Concentración	Porcentaje de células lisadas (%)					
	Risperidona	Risperidona más CLA	Risperidona más DHA	Risperidona más DHA/CLA	CLA	DHA
12,5 μM	102 ± 5,4	104 ± 3,2	114 ± 5,5	113 ± 1,6	109 ± 0,56	109 ± 1,1
25 μM	93 ± 0,51	85 ± 1,7	102 ± 0,12	88 ± 1,9	112 ± 1,1	102 ± 3,5
50 μM	52 ± 0,22	38 ± 1,8	66 ± 3,4	36 ± 0,47	107 ± 2,4	95 ± 3,8

40 A fin de determinar la concentración óptima de risperidona y CLA necesaria para inhibir el crecimiento celular, se realizó una prueba de LDH de células lisadas usando diversas concentraciones de risperidona y CLA. Se cultivaron células PC3 y se realizó una prueba de LDH de células lisadas, tal como se ha descrito anteriormente, excepto que los diversos tratamientos de fármaco evaluados contenían risperidona 0 μM, 12,5 μM, 25 μM o 50 μM en

45 combinación con CLA 0 μM, 6,25 μM, 12,5 μM, 25 μM, 50 μM o 100 μM (véase la Tabla 3).

Los datos demostraron que los tratamientos de combinación que comprendían risperidona 50 μM y CLA 50 o 100 μM presentaban aproximadamente el 65 % de inhibición del crecimiento de células PC3 (Tabla 4). Además, La risperidona 50 μM y el CLA 25 μM o la risperidona 25 μM y el CLA 50 μM presentaron

50 aproximadamente el 50 % de inhibición del crecimiento de células PC3 (Tabla 4). Estos efectos de inhibición fueron todos de naturaleza sinérgica, puesto que el tratamiento que contenía risperidona 25 μM o 50 μM sola únicamente

inhibió el crecimiento celular en aproximadamente el 20-30 %.

Tabla 4. Actividad antineoplásica de las combinaciones de risperidona y CLA en las células PC3						
Concentración de risperidona	Porcentaje de células lisadas (%)					
	Concentración de CLA					
	0 μM	6,25 μM	12,5 μM	25 μM	50 μM	100 μM
0 μM	100	96 \pm 0,7	90 \pm 2,7	112 \pm 9,5	103 \pm 9,3	66 \pm 11,8
12,5 μM	81 \pm 3,6	114 \pm 2,2	112 \pm 7,1	95 \pm 2,5	-	-
25 μM	73 \pm 2,2	-	94 \pm 1,8	89 \pm 6,8	54 \pm 2,8	-
50 μM	79 \pm 0,7	-	-	55 \pm 2,6	36 \pm 0,81	34 \pm 1,2

Ejemplo 3

5

Prueba de inhibición del crecimiento celular

A fin de determinar si la risperidona podría ser eficaz en la inhibición del crecimiento de las células cancerosas que sobreexpresan la HSD10, se realizó una prueba de LDH de células lisadas usando células extraídas de una línea celular de cáncer de próstata, una línea celular de cáncer de pulmón, una línea celular de cáncer de mama, una línea celular de cáncer de ovario, cada una de estas era conocida por sobreexpresar la HSD10, y una línea celular no cancerosa.

A fin de determinar si la risperidona sola o en combinación con el CLA podría inhibir el crecimiento celular de las células extraídas de una línea celular de cáncer de próstata que sobreexpresa la HSD10, se realizó una prueba de LDH de células lisadas en células PC3, tal como se describe en el Ejemplo 2, excepto que los diversos tratamientos de fármaco evaluados contenían: risperidona 50 μ M en medio de tratamiento de PC3; CLA 50 μ M en medio de tratamiento de PC3; risperidona 50 μ M y CLA 50 μ M en medio de tratamiento de PC3; risperidona 50 μ M y testosterona 1 μ M (T) en medio de tratamiento de PC3; risperidona 50 μ M, CLA 50 μ M y testosterona 1 μ M en medio de tratamiento de PC3.

A fin de determinar si la risperidona sola o en combinación con el CLA podría inhibir el crecimiento celular de las células extraídas de una línea celular de cáncer de pulmón que sobreexpresa la HSD10, las células A549 se sembraron a una densidad de 2.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente DMEM, suero de ternera fetal al 10 %, L-glutamina 2 mM). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco adecuado de la siguiente manera: risperidona 50 μ M en medio de tratamiento de A459 (medio de nutriente DMEM, BSA libre de ácidos grasos 125 μ M, L-glutamina 2 mM); CLA 50 μ M en medio de tratamiento de A459; risperidona 50 μ M y CLA 50 μ M en medio de tratamiento de A459; risperidona 50 μ M y testosterona 1 μ M en medio de tratamiento de A459; risperidona 50 μ M, CLA 50 μ M y testosterona 1 μ M en medio de tratamiento de A459. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μ l de PBS.

A fin de determinar si la risperidona sola o en combinación con el CLA podría inhibir el crecimiento celular de las células extraídas de una línea celular de cáncer de mama que sobreexpresa la HSD10, las células MCF7 se sembraron a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente EMEM, suero de ternera fetal al 10 %, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco adecuado de la siguiente manera: risperidona 50 μ M en medio de tratamiento de MCF7 (medio de nutriente EMEM, BSA libre de ácidos grasos 125 μ M, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM); CLA 50 μ M en medio de tratamiento de MCF7; risperidona 50 μ M y CLA 50 μ M en medio de tratamiento de MCF7; risperidona 50 μ M y testosterona 1 μ M en medio de tratamiento de MCF7; risperidona 50 μ M, CLA 50 μ M y testosterona 1 μ M en medio de tratamiento de MCF7. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μ l de PBS.

A fin de determinar si la risperidona sola o en combinación con el CLA podría inhibir el crecimiento celular de las células extraídas de una línea celular de cáncer de ovario que sobreexpresa la HSD10, las células OVCAR-3 se sembraron a una densidad de 8.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente RPMI-1640, suero de ternera fetal al 20 %, L-glutamina 2 mM, 0,01 mg/ml de insulina, 4,5 g/l de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco adecuado de la

siguiente manera: risperidona 50 μM en medio de tratamiento de OVCAR-3 (medio de nutriente RPMI-1640, suero de ternera fetal al 0,5 %, BSA libre de ácidos grasos 125 μM , L-glutamina 2 mM, 0,01 mg/ml de insulina, 4,5 g/l de glucosa, HEPES 10 mM, piruvato de sodio 1 mM); CLA 50 μM en medio de tratamiento de OVCAR-3; risperidona 50 μM y CLA 50 μM en medio de tratamiento de OVCAR-3; risperidona 50 μM y testosterona 1 μM en medio de tratamiento de OVCAR-3; risperidona 50 μM , CLA 50 μM y testosterona 1 μM en medio de tratamiento de OVCAR-3. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μl de PBS.

A fin de determinar si la risperidona sola o en combinación con el CLA podría inhibir el crecimiento celular de las células extraídas de una línea celular no cancerosa, las células VERO (derivadas de células de riñón) se sembraron a una densidad de 2.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C, con CO₂ al 5 %, durante 48 horas en medio de crecimiento convencional (medio de nutriente EMEM, suero de ternera fetal al 10 %, L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM). A continuación, se retiró el medio mediante una pipeta y se reemplazó con el tratamiento de fármaco adecuado de la siguiente manera: risperidona 50 μM en medio de tratamiento de VERO (medio de nutriente EMEM, BSA libre de ácidos grasos 125 μM , L-glutamina 2 mM, piruvato de sodio 1 mM); CLA 50 μM en medio de tratamiento de VERO; risperidona 50 μM y CLA 50 μM en medio de tratamiento de VERO; risperidona 50 μM y testosterona 1 μM en medio de tratamiento de VERO; risperidona 50 μM , CLA 50 μM y testosterona 1 μM en medio de tratamiento de VERO. Después de la incubación en el tratamiento de fármaco durante 96 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 %, el sobrenadante se retiró de todos los pocillos de las células y las células se lavaron con 200 μl de PBS.

Después de la retirada del PBS de los cultivos celulares descritos anteriormente, el número de células se determinó usando una prueba de LDH de células lisadas. Las células se lisaron con Triton-X al 0,9 % en PBS durante 2 horas a 37 °C, con CO₂ al 5 % y 50 μl de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se añadieron aproximadamente 50 μl de reactivo de prueba CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Después de la adición de 50 μl de reactivo de terminación, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de número de células se calculó mediante la normalización de los recuentos experimentales, en los que el 100 % se ajusta a las células que no reciben ningún tratamiento de fármaco y el 0 % se ajusta a las lecturas de los pocillos que no contienen células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

Los resultados muestran que la risperidona 50 μM presentaba aproximadamente el 50 % de inhibición del crecimiento de células PC3, más del 60 % de inhibición del crecimiento de células A549, aproximadamente el 65 % de inhibición del crecimiento de células MCF7 y aproximadamente el 35 % de inhibición del crecimiento de células OVCAR-3 (Tabla 3). Además, el CLA en combinación con la risperidona demostró un efecto de inhibición del crecimiento sinérgico en la mayoría de las líneas celulares de cáncer sometidas a ensayo. Por tanto, la risperidona 50 μM en combinación con el CLA presentaba más del 60 % de inhibición del crecimiento de células PC3, casi el 100 % de inhibición del crecimiento de células A549 y más del 70 % de inhibición del crecimiento de células MCF7 (Tabla 3). De manera importante, ni la risperidona ni el CLA tuvieron ningún efecto medible sobre el crecimiento en las células de la línea celular no cancerosa VERO.

Los resultados también muestran que el mecanismo de acción de la risperidona está relacionado con la testosterona, ya que la adición de una fuente externa de testosterona a las células sometidas a tratamiento con risperidona anula parcialmente el efecto de la risperidona sola. Sin embargo, en presencia de CLA, la testosterona no pudo anular el efecto de la risperidona. Esto sugiere que el CLA está actuando en una vía de testosterona y la risperidona en otra vía de testosterona. Ninguna de las células de las líneas celulares sometidas a ensayo respondió a un tratamiento con testosterona 1 μM sin el fármaco presente.

Tabla 5. Actividad antineoplásica de la risperidona en diversas células cancerosas

Línea celular	Porcentaje de células lisadas (%)				
	Risperidona	CLA	Risperidona más CLA	Risperidona más T	Risperidona más CLA/T
PC3	52 ± 1,7	107 ± 2,4	38 ± 1,8	67 ± 2,8	41 ± 4,3
A549	38 ± 1,9	4,5 ± 0,3	1 ± 0,1	48 ± 4,1	1 ± 0,1
MCF7	35 ± 2,4	56 ± 2,6	28 ± 0,6	54 ± 3,6	26 ± 1,1
OVCAR-3	64 ± 0,4	87 ± 6,0	69 ± 2,1	84 ± 4,0	70 ± 1,8
VERO	94 ± 1,7	98 ± 2,7	94 ± 3,5	96 ± 0,9	98 ± 1,8

Ejemplo 4

Estudios de modelos de animales *in vivo*

Se realizaron estudios *in vivo* para determinar el efecto de la risperidona en combinación con el ácido ruménico en xenoinjertos ortotópicos de cáncer de próstata. Los ratones macho desnudos se aclimataron al laboratorio durante al menos una semana antes de la implantación del tumor. Las células PC-3M-luc obtenidas directamente del cultivo *in vitro* se inyectaron, a continuación, en la próstata en el día 0. Los animales se dividieron en seis grupos de 12 ratones cada uno. El tamaño del tumor primario y las metástasis se evaluaron mediante mediciones de bioluminiscencia en los días 6, 13, 20, 27, 34 y 40. En el día 7 se inició un régimen de tratamiento de cinco semanas. Tanto el fármaco individual como la combinación de dosis alta y baja se examinaron mediante la administración de los fármacos dos veces al día en función del peso corporal individual usando un protocolo de aumento de dosis (Tabla 6). Si los tumores crecían por encima de un nivel predeterminado o los ratones perdían más del 10 % del peso corporal, estos se sacrificaban. El tumor primario se extirpó, se pesó y se midió. Se tomaron imágenes de órganos individuales para evaluar la carga metastásica.

Tabla 6. Pauta posológica de grupos de animales						
Día	Grupo de animales					
	1	2	3	4	5	6
	Vehículo	Risperidona	Ácido ruménico	Combinación de dosis baja*	Combinación de dosis alta*	Docetaxel
7	-	0,25 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,18 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,25 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	0,25 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	5 mg/kg por vía intravenosa dos veces a la semana, más vehículo por vía oral dos veces a la semana (tal como el Grupo 1)
11	-	0,5 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,35 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,5 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	0,5 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	5 mg/kg por vía intravenosa dos veces a la semana, más vehículo por vía oral dos veces a la semana (tal como el Grupo 1)
15	-	1,0 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,70 mg/kg por vía oral dos veces al día	0,5 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	1,0 mg/kg de 1:1 en combinación por vía oral dos veces al día	5 mg/kg por vía intravenosa dos veces a la semana, más vehículo por vía oral dos veces a la semana (tal como el Grupo 1)
*Las dosis de combinación se calcularon de acuerdo con la dosificación de risperidona; se añadió ácido ruménico hasta un nivel equimolar.						

Un parámetro del aumento de la eficacia medida fue la supervivencia animal en cada grupo, tanto en términos de supervivencia global al final del estudio como en la tasa de supervivencia. A los animales del Grupo 1 se les administró un vehículo, sirvieron como control negativo y presentaron una supervivencia global del 45 % (Tabla 7). A los animales del Grupo 6 se les administró Docetaxel y sirvieron como control positivo; este grupo mostró una supervivencia del 100 % en el día 40 (Tabla 7). En cuanto a los grupos a los que se les administró un fármaco individual, el Grupo 2 (risperidona) mostró una supervivencia global del 33 %, mientras que el Grupo 3 (ácido ruménico) mostró una supervivencia global del 45 % (Tabla 7). Estos resultados indican que la administración de un solo fármaco individual no fue eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata. Por otro lado, los grupos a los que se les administró una combinación de fármacos revelaron un aumento en la supervivencia global de los animales. A los animales del Grupo 4 y 5 se les administraron combinaciones bajas y altas de risperidona y ácido ruménico. Los animales del Grupo 4 mostraron una supervivencia global del 70 %, mientras que los animales del Grupo 5 mostraron una supervivencia global del 64 % (Tabla 6). Estos resultados demuestran una interacción sinérgica entre la risperidona y el ácido ruménico, ya que ningún fármaco solo fue eficaz, sin embargo, en combinación, estos fármacos aumentaron la supervivencia global en al menos 1,4 veces y hasta 2,1 veces. Por tanto, las combinaciones de dosis tanto bajas como altas presentaron un aumento de la eficacia al mejorar la supervivencia global en los animales sometidos a tratamiento.

Grupo	Supervivencia animal	Inhibición del crecimiento tumoral*
1	45 %	0 %
2	33 %	16 %
3	45 %	21 %
4	70 %	70 %
5	64 %	65 %
6	100 %	94 %

*Los datos de inhibición del crecimiento tumoral son los calculados en el día 34, a excepción del Grupo 5, que tenía suficientes ratones vivos para calcular en el día 40.

- 5 Con respecto a la tasa de supervivencia, se observó un descenso en la supervivencia de los animales del Grupo 1 (Vehículo) el día 27 con una pérdida animal de casi el 20 % y continuó disminuyendo constantemente a lo largo del transcurso del estudio (FIG. 2). Los animales del Grupo 6 (Docetaxel) mostraron una supervivencia del 100 % a lo largo del transcurso del estudio (FIG. 2). Al igual que en la supervivencia global, los animales pertenecientes a los grupos a los que únicamente se administró un solo fármaco no mostraron diferencias reales en comparación con los animales del Grupo 1 (control negativo). Por ejemplo, los animales del Grupo 2 (Risperidona) mostraron un retraso en la aparición de la mortalidad tumoral, ya que la disminución en la tasa de supervivencia se retrasó hasta el día 34 con solo aproximadamente el 10 % de pérdida animal. Sin embargo, a continuación, se observó una rápida disminución de la tasa de supervivencia, lo que dio como resultado solo el 33 % de supervivencia animal en el día 40 (FIG. 2). De manera similar, los animales del Grupo 3 (Ácido ruménico) mostraron un descenso en la tasa de supervivencia en el día 27. Aunque la supervivencia se mantuvo alta con solo aproximadamente el 10 % de pérdida animal en el día 34, hubo un fuerte descenso en las tasas de supervivencia hasta que solo el 45 % de los ratones estaban vivos en el día 40 (FIG. 2). Por el contrario, tanto la aparición de la mortalidad tumoral como la tasa de supervivencia mejoraron en los animales sometidos a tratamiento con la terapia de combinación. Por ejemplo, no se observó un descenso en la tasa de supervivencia hasta el día 34 con aproximadamente el 10 % (Grupo 5) o el 34 % (Grupo 4) de pérdida de animales (FIG. 2). En el día 40, el 70 % de los animales en el Grupo 4 estaban vivos, mientras que el 64 % de los animales en el Grupo 5 también estaban vivos (FIG. 2). Estos resultados demuestran que las combinaciones de dosis de fármacos tanto bajas como altas mostraron un aumento de la eficacia al aumentar las tasas de supervivencia tanto en términos de retraso de la aparición de la mortalidad tumoral como de mejora de la tasa de supervivencia en los animales sometidos a tratamiento.
- 10
- 15
- 20
- 25 Otro parámetro del aumento de la eficacia medida fue la inhibición del crecimiento del tumor de próstata. Los animales del Grupo 1 (Vehículo) que sirvieron como control negativo no mostraron ninguna inhibición del crecimiento tumoral, mientras que los animales del Grupo 6 (Docetaxel) que sirvieron como control positivo mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 94 % (Tabla 7). Los grupos de animales sometidos a tratamiento con una pauta posológica individual mostraron poco efecto sobre la inhibición del crecimiento tumoral. Los animales del Grupo 2 (Risperidona) mostraron solo una inhibición del crecimiento tumoral del 16 % (Tabla 7). De manera similar, los animales del Grupo 3 (Ácido ruménico) mostraron solo una inhibición del crecimiento tumoral del 21 % (Tabla 7). Por el contrario, los grupos de animales sometidos a tratamiento con combinaciones de dosis de fármacos tanto bajas como altas presentaron una inhibición del crecimiento tumoral significativa. Por ejemplo, los animales del Grupo 4 (Dosis baja) mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 70 %, mientras que los animales del Grupo 5 (Dosis alta) mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 65 % (Tabla 7). El análisis de la inhibición del crecimiento tumoral a lo largo del transcurso del estudio indicó que la tasa de inhibición del crecimiento tumoral fue consistente (FIG. 3). Estos resultados demuestran que tanto las combinaciones de dosis de fármacos tanto bajas como altas mostraron un aumento de la eficacia al inhibir drásticamente el crecimiento tumoral.
- 30
- 35
- 40 Por último, el estado de salud y global general de los animales en cada grupo se evaluó mediante el control del peso corporal a lo largo del estudio. Los animales del Grupo 1 (Vehículo) y del Grupo 6 (Docetaxel) estaban en una tendencia a perder peso en el día 40, mientras que los animales del Grupo 4 ganaron peso y los animales de los Grupos 2, 3, 5 mantuvieron un peso constante. Estos resultados mostraron que tanto las combinaciones de dosis de fármacos tanto bajas como altas no afectaron adversamente al estado de salud y global general de los animales. Por el contrario, aunque demostró su eficacia, la administración de docetaxel tuvo consecuencias adversas sobre el estado de salud y global general de los animales.
- 45

Ejemplo 5**Tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos**

Un hombre de 58 años refiere dificultad para orinar. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico diagnostica cáncer de próstata al hombre. El hombre se somete a tratamiento de forma sistémica mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección del paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico determina que el tamaño de la próstata se ha reducido. A los tres y seis meses de revisión, el médico determina que hay una disminución adicional en el tamaño del tumor y que los niveles de PSA en suero están dentro del intervalo normal. Esta reducción en el tamaño del tumor y/o reducción de los niveles de PSA en suero indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos, se puede usar en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 67 años previamente sometido a tratamiento por cáncer de próstata con una terapia de agotamiento hormonal refiere un retorno de los síntomas, tales como dificultad para orinar. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico determina que el cáncer en la próstata tiene un aumento de masa y tiene metástasis en los huesos. El médico diagnostica un cáncer de próstata resistente a las hormonas al hombre. El hombre se somete a tratamiento de forma sistémica mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección del paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico determina que el tamaño de la próstata no ha aumentado de tamaño. A los tres y seis meses de revisión, el médico determina que hay una disminución en el tamaño del tumor y que los niveles de PSA en suero están dentro del intervalo normal. Esta reducción en el tamaño del tumor y/o reducción de los niveles de PSA en suero indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos, se puede usar en el tratamiento de este cáncer.

Una mujer de 61 años refiere una masa sólida en su seno izquierdo. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico diagnostica cáncer de mama a la mujer. La mujer se somete a tratamiento de forma sistémica mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección de la paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento de la masa se ha ralentizado. A los tres y seis meses de revisión, el médico determina que hay una disminución en el tamaño del tumor. La reducción en el tamaño del tumor indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos, se puede usar en el tratamiento de este cáncer.

Una mujer de 53 años refiere dolor pélvico. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico diagnostica cáncer de ovario a la mujer. La mujer se somete a tratamiento de forma sistémica mediante la administración oral de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección de la paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento del tumor maligno se ha ralentizado. A los tres y seis meses de revisión, la mujer indica que el dolor pélvico se ha reducido mucho y el médico determina que hay una disminución en el tamaño del tumor. La reducción en el dolor y/o el tamaño del tumor indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente.

Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos, se puede usar en el tratamiento de este cáncer.

5 Un hombre de 69 años refiere dolor en el pecho y dificultad en la respiración y sibilancias. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico diagnostica cáncer de pulmón al hombre. El hombre se somete a tratamiento de forma sistémica mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección del paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento del tumor maligno se ha ralentizado. A los tres y seis meses de revisión, el hombre indica que se ha reducido el dolor en el pecho, ha regresado la respiración normal y el médico determina que hay una disminución en el tamaño del tumor. La reducción en el dolor y/o el tamaño del tumor indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos, se puede usar en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 20 años comienza a perder pelo en el cuero cabelludo. Después de la anamnesis de rutina y la exploración física, un médico diagnostica alopecia androgénica al hombre. El hombre se somete a tratamiento localmente mediante la administración tópica de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico, tal como se desvela en el presente documento. La afección del paciente se controla y, después de aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico señala que hay la pérdida adicional del cabello se ha ralentizado. A los tres y seis meses de revisión, el hombre indica que ha notado un nuevo crecimiento en las áreas en las que se produjo la pérdida de cabello en su cuero cabelludo y el médico determina que hay una disminución adicional en la pérdida de cabello. Esta reducción en la pérdida de cabello y/o nuevo crecimiento del cabello indica un tratamiento exitoso con la composición desvelada en el presente documento. De una manera similar, una composición farmacéutica de cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolpiperidinas desveladas en el presente documento y/o cualquiera de los otros ácidos grasos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un ácido graso omega-3, un ácido graso omega-6, un ácido graso omega-7, un ácido graso omega-9 o cualquier combinación de los mismos, se puede formular en una composición farmacéutica y administrarse al paciente, tal como se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, la administración de otros compuestos terapéuticos desvelados en el presente documento, tales como, *por ejemplo*, un inhibidor de la 5 α reductasa, se puede usar en el tratamiento de esta pérdida de cabello.

En conclusión, se debe entender que, aunque los aspectos de la presente memoria descriptiva se resaltan haciendo referencia a realizaciones específicas, un experto en la materia apreciará fácilmente que estas realizaciones desveladas son únicamente ilustrativas de los principios de la materia objeto desvelada en el presente documento. Por lo tanto, se debe entender que la materia objeto desvelada no se limita de ninguna manera a una metodología, protocolo y/o reactivo particular, etc., descritos en el presente documento. Como tal, se pueden realizar diversas modificaciones o cambios o configuraciones alternativas de la materia objeto desvelada de acuerdo con las enseñanzas en el presente documento sin alejarse del espíritu de la presente memoria descriptiva. Por último, la terminología usada en el presente documento tiene como finalidad describir únicamente realizaciones particulares y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define solamente en las reivindicaciones. Por consiguiente, la presente invención no se limita a eso precisamente, tal como se muestra y describe.

Determinadas realizaciones de la presente invención se describen en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Por supuesto, las variaciones en estas realizaciones descritas resultarán evidentes para los expertos habituales en la materia tras la lectura de la descripción anterior. El inventor espera que los expertos en la materia empleen tales variaciones según sea adecuado y los inventores pretenden que la presente invención se ponga en práctica de modo diferente al descrito específicamente en el presente documento. Por consiguiente, la presente invención incluye todas las modificaciones y los equivalentes de la materia objeto enumerados en las reivindicaciones adjuntas a la misma, según lo permitido por la ley pertinente. Además, cualquier combinación de las realizaciones descritas anteriormente en todas las variaciones posibles de las mismas está abarcada por la invención, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente en el contexto.

Las agrupaciones de realizaciones, elementos o etapas alternativos de la presente invención no se deben interpretar como limitaciones. Cada elemento del grupo puede ser referido y reivindicado de manera individual o en cualquier combinación con otros elementos del grupo desvelados en el presente documento. Se anticipa que uno o más elementos de un grupo se pueden incluir en, o eliminar de, un grupo por razones de comodidad y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquier inclusión o eliminación, se considera que la memoria descriptiva contiene el grupo modificado, por lo que cumple con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las

reivindicaciones adjuntas.

5 A menos que se indique de otro modo, todos los números que expresan una característica, un elemento, una cantidad, un parámetro, una propiedad, un término y así sucesivamente en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones se han de entender como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que la característica, el elemento, la cantidad, el parámetro, la propiedad o el término así cualificado abarca un intervalo de más o menos el diez por ciento por encima y por debajo del valor de la característica, el elemento, la cantidad, el parámetro, la propiedad o el término indicados. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar. Como mínimo, y no en 10 un intento de limitar la aplicación de la doctrina de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada indicación numérica debe interpretarse al menos a la luz del número de dígitos significativos indicados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo habituales. A pesar de que los intervalos y valores numéricos que expone el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los intervalos y valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se indican de la manera más precisa posible. Sin embargo, cualquier intervalo o valor numérico contiene de manera inherente determinados errores que son necesariamente el resultado de la desviación típica que se encuentra en sus respectivas mediciones de ensayo. La enumeración de intervalos numéricos de valores en el presente documento está destinada simplemente a servir como un método abreviado para referirse, de manera individual, a cada valor numérico separado que se encuentre dentro del intervalo. A menos que se indique de otro modo en el presente documento, cada valor individual de un intervalo numérico se incorpora a la presente memoria 20 descriptiva como si se enumerara de manera individual en el presente documento.

Se debe interpretar que los términos "un", "uno/una", "el/la" y referentes similares usados en el contexto de descripción de la presente invención (en especial, en el contexto de las reivindicaciones siguientes) abarcan tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente 25 en el contexto. Todos los métodos descritos en el presente documento se pueden realizar en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otro modo en el presente documento o se contradiga claramente de otro modo en el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos o lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal/tales como") proporcionados en el presente documento pretende simplemente aclarar mejor la presente invención y no plantea una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo. Ningún lenguaje de la presente memoria 30 descriptiva se debe interpretar como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

Las realizaciones específicas desveladas en el presente documento pueden estar limitadas, además, en las reivindicaciones que usan, consisten en o consisten esencialmente en el lenguaje. Cuando se usa en las 35 reivindicaciones, ya sea como archivado o añadido por modificación, la expresión de transición "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa o ingrediente no especificados en las reivindicaciones. La expresión de transición "que consiste esencialmente en" limita el alcance de una reclamación a los materiales o las etapas especificados y aquellos que no afectan materialmente a la/s característica/s básica/s y novedosa/s. Las realizaciones de la presente invención así reivindicadas se describen y facilitan de manera inherente o expresa en el presente documento.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona y una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E.
- 10 2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona es de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona es de al menos 1 mg/día.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E es de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E es de al menos 1 mg/día.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 6, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido linoleico conjugado con 9Z, 11E es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día.
- 40 8. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende, además, un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45 9. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de un cáncer de próstata, un cáncer de pulmón, un cáncer de mama o un cáncer de ovario.
- 50 10. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de la alopecia androgénica.
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la composición farmacéutica es para su administración por vía tópica, por vía entérica, por vía parenteral, por vía oral o por inhalación.
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la iloperidona, ocaperidona, paliperidona o risperidona está en una forma sólida, semisólida o líquida.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la forma sólida es una cápsula, un comprimido, una píldora, un trocisco, una pastilla para chupar, un polvo o un gránulo.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la forma semisólida es una pomada, una crema, un bálsamo o un gel.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la forma líquida es una solución, un jarabe, un elixir, una dispersión, una emulsión o una suspensión.

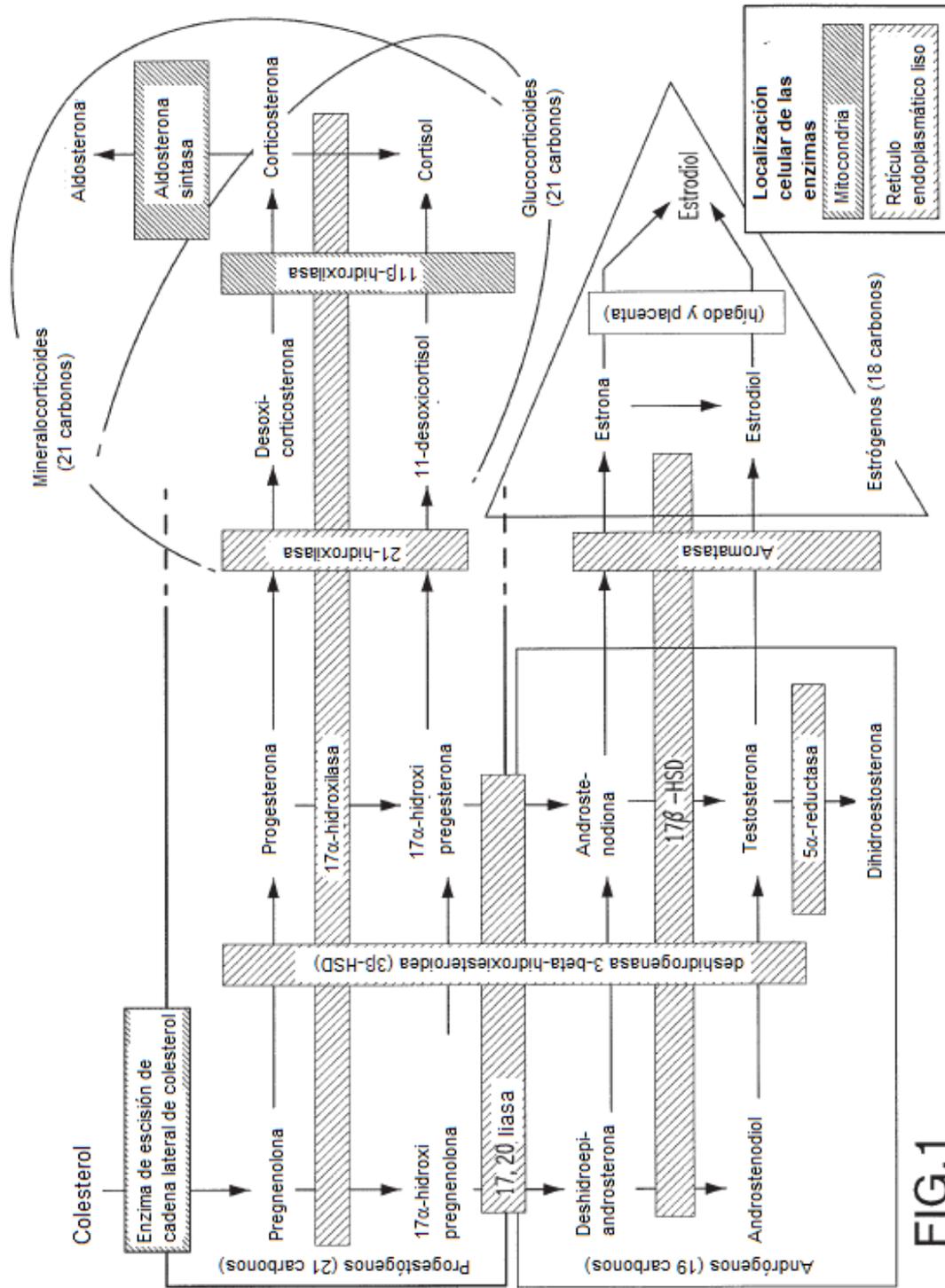


FIG.1

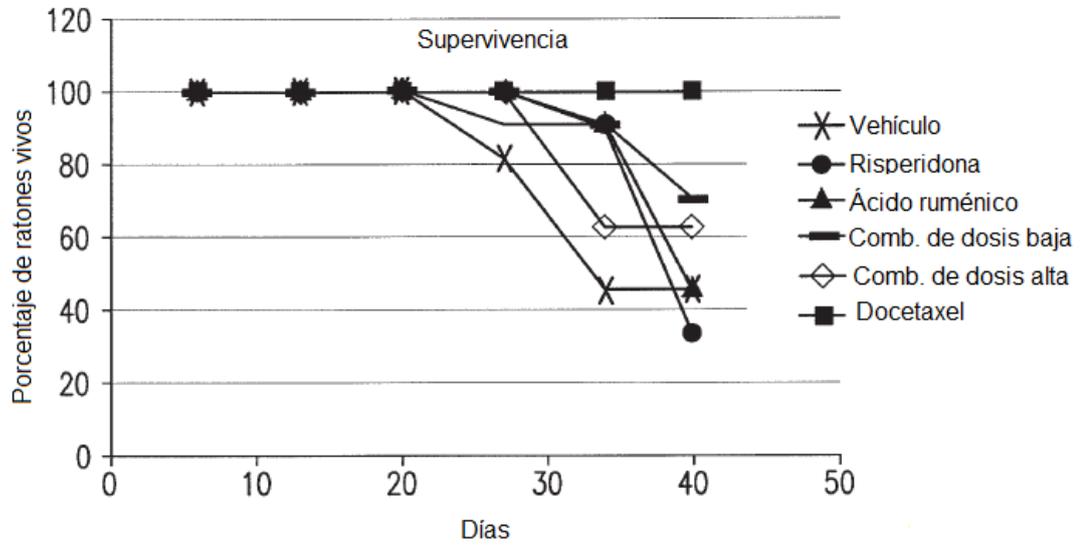


FIG. 2

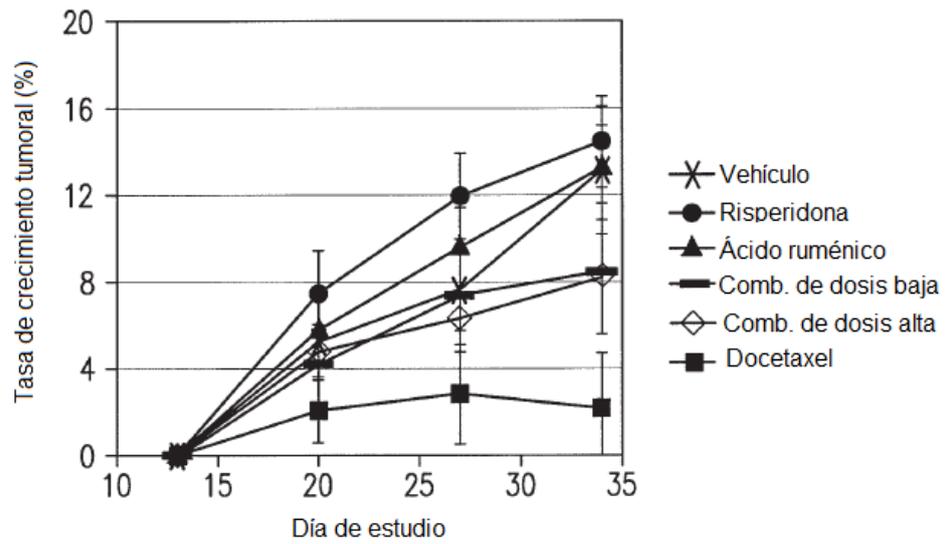


FIG. 3