(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 970 762**

(51) Int. CI.:

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/201 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.05.2015 PCT/EP2015/060388**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15169971**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2015 E 15725250 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2023 EP 3139923**

(54) Título: **Composición para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático**

(30) Prioridad:

09.05.2014 US 201461990800 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2024

(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:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

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

Composición para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático

Antecedentes

Andrógeno es un término genérico para cualquier compuesto natural o sintético (a menudo una hormona esteroide). Los andrógenos estimulan o controlan el desarrollo y el mantenimiento de las características masculinas en los vertebrados uniéndose a los receptores androgénicos. Esto incluye la actividad de los órganos sexuales masculinos accesorios y el desarrollo de las características sexuales secundarias masculinas. Los andrógenos son también los esteroides anabolizantes originales y los precursores de los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas. Los andrógenos incluyen la testosterona dihidrotestosterona, la androstenediona, el androstenediol y la dehidroepiandrosterona.

Determinados trastornos o enfermedades se ven agravados por la presencia de andrógenos. Un ejemplo de ello es el cáncer hormonosensible u hormonodependiente. Un cáncer hormonosensible u hormonodependiente es aquel en el que la proliferación de las células tumorales depende de la presencia de una hormona o de su actividad. Ejemplos no limitantes de cánceres hormonodependientes son los cánceres de mama, endometrio, próstata, ovario, testículos, tiroides y hueso. Otros ejemplos de un trastorno hormonosensible u hormonodependiente incluyen, sin limitación, un trastorno de proliferación celular no canceroso como un fibroma uterino, una enfermedad fibroquística de la mama, un quiste ovárico y un agrandamiento de la próstata; hemorragia uterina anormal, amenorrea, síndrome premenstrual (PMS), endometriosis, adenomiosis y alopecia.

La terapia de depleción hormonal es la opción de tratamiento actual disponible para las personas diagnosticadas con determinados trastornos sensibles a las hormonas o dependientes de hormonas, tales como, por ejemplo, un cáncer dependiente de hormonas. La base de esta terapia es que el crecimiento de un cáncer puede reducirse o detenerse privando a las células tumorales de una hormona que induce la proliferación celular. Por lo general, esto se consigue reduciendo los niveles sistémicos globales de una hormona, impidiendo que la hormona endógena interactúe con su receptor asociado, o ambas cosas. Aunque eficaces al principio, la mayoría de los cánceres hormonodependientes se vuelven refractarios al cabo de uno o tres años y reanudan su crecimiento a pesar de continuar con la terapia de depleción hormonal. Una vez que un trastorno hormonosensible u hormonodependiente se vuelve refractario a las hormonas, las opciones de tratamiento de que dispone el paciente son limitadas.

El documento US 2014/088120 A1 divulga que las benzoisoxazolpiperidinas que son iloperidona opcionalmente sustituida, ocaperidona opcionalmente sustituida, poliperidona opcionalmente sustituida y/o risperidona opcionalmente sustituida utilizadas en combinación con un ácido graso son útiles para tratar el cáncer.

El documento WO 2004/103262 A2 divulga que la domperidona, la iloperidona y la risperidona son útiles para tratar el cáncer.

Jin et al., "Mechanisms undelying risperidone-mediated inhibition of cell proliferation in human colon cancer cell line SW480", SHIJIE HUAREN XIAOHUA ZAZHI, 21(5), 381-385 divulga que la risperidona inhibe la proliferación celular en la línea celular de cáncer de colon humano SW480, que es un adenocarcinoma de colon. Porzner et al (2011); Current Cancer Drug Targets 11:698-713 analiza algunos enfoques prometedores para el tratamiento del adenocarcinoma pancreático, basados en la gemcitabina.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de proporcionar composiciones farmacéuticas y/o compuestos terapéuticos eficaces en el tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos, especialmente para su uso en el tratamiento del cáncer.

Sumario

En términos generales, la presente memoria descriptiva divulga composiciones y/o compuestos terapéuticos para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos.

La invención se define en las reivindicaciones y se refiere a una combinación sinérgica de risperidona y ácido ruménico para su uso en el tratamiento del adenocarcinoma pancreático.

La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un adenocarcinoma pancreático, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona y una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido ruménico, en la que se produce un efecto sinérgico entre la cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona y la cantidad terapéuticamente eficaz de ácido ruménico.

La cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona en la composición farmacéutica es desde 0,1 mg/día a 20 mg/día.

La cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona puede ser desde 0,01 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día.

La cantidad terapéuticamente eficaz del ácido ruménico es de al menos 1 mg/día.

Además, la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido ruménico puede ser desde 0,01 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día.

La composición puede comprender además

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la ruta de la esteroidogénesis de las hormonas sexuales, incluidas las enzimas implicadas en la ruta.

La figura 2 muestra la tasa de supervivencia de los grupos de animales tratados con diferentes fármacos y combinaciones de fármacos.

La figura 3 muestra la tasa de inhibición del crecimiento tumoral de los grupos de animales tratados con diferentes fármacos y combinaciones de fármacos.

Descripción detallada

La divulgación técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la invención, que se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Los elementos de la divulgación que no entran en el alcance de las reivindicaciones se facilitan únicamente a título informativo, es decir, para situar la invención real reivindicada en un contexto técnico más amplio.

Muchos pacientes tratados con una terapia de depleción hormonal se vuelven resistentes a esta terapia. La presente memoria descriptiva divulga que un posible mecanismo para explicar por qué determinados trastornos hormonosensibles u hormonodependientes se vuelven refractarios es la presencia de una ruta secundaria que produce la hormona o la actividad hormonal que se pretende suprimir. Por ejemplo, el cáncer de próstata es un cáncer hormonodependiente y los pacientes a los que se les diagnostica este tipo de cáncer por lo general se tratan con una terapia de reducción de andrógenos. Sin embargo, muchos de estos pacientes se vuelven refractarios a este tratamiento al cabo de uno a tres años. Una posible explicación de esta resistencia al tratamiento es la presencia de una ruta adicional que se hace responsable de generar testosterona (o dihidrotestosterona) de forma útil para favorecer la proliferación de las células tumorales de próstata.

La presente memoria descriptiva divulga compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos que producen efectos terapéuticos en la reducción de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos. El efecto terapéutico se consigue reduciendo o inhibiendo la actividad facilitada por una ruta alternativa o secundaria responsable de la producción de andrógenos. En aspectos de esta realización, el efecto terapéutico se consigue reduciendo o inhibiendo la actividad facilitada por la ruta primaria responsable de la producción de andrógenos además de reducir o inhibir la actividad facilitada por una ruta alternativa o secundaria responsable de la producción de andrógenos.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, una composición farmacéutica. Como se usa en la presente memoria, el término "composición farmacéutica" es sinónimo 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 divulgados en la presente memoria. Como se usa en la presente memoria, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier entidad molecular o composición que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa o no deseada cuando se administra a un individuo. Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria es útil para aplicaciones médicas y veterinarias. Una composición farmacéutica puede administrarse a un individuo sola o en combinación con otros principios activos, agentes, fármacos u hormonas suplementarios.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender uno o más compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria. Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender sólo un único tratamiento terapéutico divulgado en la presente memoria. Alternativamente, una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender una pluralidad de compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria. Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender al menos un compuesto terapéutico, al menos dos compuestos terapéuticos, al menos tres compuestos terapéuticos o al menos cuatro compuestos terapéuticos. Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender como máximo dos compuestos terapéuticos, como máximo tres compuestos terapéuticos o como máximo cuatro compuestos terapéuticos. Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender 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 divulgada en la presente memoria 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. Ejemplos de un efecto secundario no deseado, incluyen, sin limitación, la feminización en los hombres y la desfeminización de las mujeres. Ejemplos de feminización masculina incluyen, sin limitación, castración química, disminución de la erección, disminución del deseo sexual, dolor óseo, sensibilidad mamaria, ginecomastia, sofocos, aumento de peso, trastornos gastrointestinales, fatiga, dolor de cabeza, depresión, náuseas,

cambios hepáticos incluyendo niveles elevados de transaminasas e ictericia. Algunos ejemplos de desfeminización femenina incluyen, sin limitación, el crecimiento indeseado de vello, un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis y trastornos articulares tales como artritis, artrosis y artralgia, infertilidad, comportamiento agresivo, insuficiencia suprarrenal, insuficiencia renal y disfunción hepática.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico es un compuesto que proporciona actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre o de los animales. Puede elegirse cualquier forma adecuada de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede utilizarse en forma de sal farmacéuticamente aceptable, solvato o solvato de una sal, por ejemplo, el clorhidrato. Además, el compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede proporcionarse como racematos, o como enantiómeros individuales, incluyendo el enantiómero R- o S-. Por tanto, el compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede comprender un enantiómero R solamente, un enantiómero S solamente o una combinación de un enantiómero R y un enantiómero S de un compuesto terapéutico. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria también puede proporcionarse como profármaco o metabolito activo.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos mediante, por ejemplo, la reducción de una actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa, la reducción de una actividad 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la reducción de un síntoma de un trastorno asociado con una actividad 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la reducción de una actividad 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la reducción de una actividad 20β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, o cualquier combinación de las mismas. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos, por ejemplo, reduciendo un nivel o una actividad de una dihidrotestosterona, reduciendo un nivel o una actividad de una testosterona, reduciendo un nivel o una actividad de una androstenediona, reduciendo un nivel o una actividad de un androstenediol, reduciendo un nivel o una actividad de una dehidroepiandrosterona, o cualquier combinación de los mismos.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos. Con respecto a esto, un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir alternativamente un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos incurrido durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce alternativamente la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en el que se incurre durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %,

aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria también puede reducir el número de síntomas de un trastorno asociado con la producción de andrógenos incurridos durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en los que se incurre durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede reducir alternativamente el número de síntomas de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en los que se incurre durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40% a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 % o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % o aproximadamente 50% a aproximadamente 70%.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado a la producción de andrógenos en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %,

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

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa incurrido durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede por tanto reducir la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa incurrida durante un periodo de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa incurrida durante un período de tiempo dado en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa incurridos durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en los que se incurre durante un periodo de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en que se incurre durante un período de tiempo dado en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %,

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

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser capaz de modular la actividad de la 17β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD17B). Como se usa en la presente memoria, el término "capaz de modular la actividad de HSD17B" se refiere a la capacidad del compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria 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 hidroxi-esteroide deshidrogenasas son una clase de enzimas implicadas en la producción de andrógenos. las 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasas (17β HSD o HSD17B) son responsables de la oxidación y reducción de andrógenos a través de esta ruta biosintética. La mayoría de estas enzimas son capaces de trabajar en ambas direcciones redox, pero predominantemente llevan a cabo una sola reacción *in vivo.* Se sabe que la HSD17β10 (HSD17B10 o HSD10) está regulada al alza en determinados tipos de cáncer, así como en el cáncer que se ha vuelto refractario a las hormonas.

Un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B incluye, sin limitación, un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 1 (HSD17B1) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 2 (HSD17B2) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 3 (HSD17B3) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 4 (HSD17B4) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 5 (HSD17B5) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 6 (HSD17B6) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 7 (HSD17B7) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 8 (HSD17B8) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 9 (HSD17B9) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 10 (HSD17B10) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 11 (HSD17B11) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 12 (HSD17B12) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 13 (HSD17B13) un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 14 (HSD17B14) o un compuesto terapéutico capaz de modular la actividad de HSD17B subtipo 15 (HSD17B15).

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B incurrido durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B incurrida durante un periodo de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en

la presente memoria reduce la frecuencia de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en el que se incurre durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B incurridos durante un período de tiempo determinado. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en los que se incurre durante un periodo de tiempo determinado en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el número de síntomas de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en los que se incurre durante un período de tiempo determinado en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30%, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad de HSD17B en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad enzimática de HSD17B10 (o HSD10). Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad enzimática HSD17B10 en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un

65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce la gravedad de un síntoma de un trastorno asociado con la actividad enzimática de la HSD17B10 en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria modula la producción de andrógenos. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria modula la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria modula la producción de andrógenos en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %. La modulación de la producción de andrógenos puede incluir la modulación de una actividad hidroxi-esteroide deshidrogenasa. La modulación de la producción de andrógenos puede incluir una actividad 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, una actividad 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, una actividad 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, una actividad 20β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, o cualquier combinación de las mismas.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de una dihidrotestosterona. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de dihidrotestosterona en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de dihidrotestosterona en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de una testosterona. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de testosterona en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto

terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de testosterona en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de una androstenediona. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de androstenediona en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de androstenediona en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de un androstenediol. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de androstenediol en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de un androstenediol en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

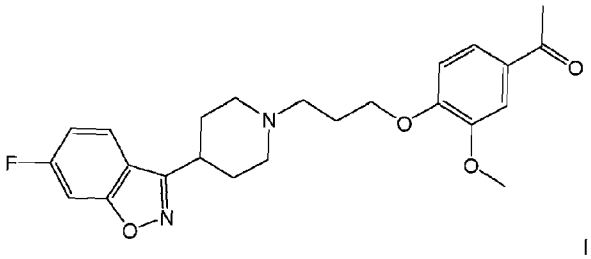
Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de dehidroepiandrosterona (DHEA). Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de DHEA en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. El compuesto terapéutico IA divulgado en la presente memoria reduce el nivel de DHEA en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a

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

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un nivel de un estrógeno. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de un estrógeno en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % o al menos un 95 %. Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce el nivel de un estrógeno en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 80 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 50 % a aproximadamente 80 %, o aproximadamente 60 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 %, o aproximadamente 50 % a aproximadamente 70 %.

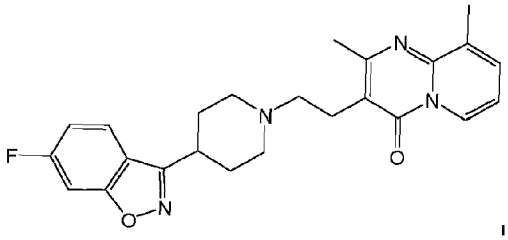
Divulgado en la presente memoria, pero no parte de la invención que es definida por las reivindicaciones, es un benzo(iso)oxazolepiperidina. Las benzo(iso)oxazolepiperidinas son una familia de fármacos antipsicóticos. Una benzo(iso)oxazolepiperidina puede ser iloperidona {1-[4-[3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-il]propoxi]-3-metoxifenil]etanona}, 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-hidroxirisperidona {3-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-il)-1-piperidil]etil]-7-hidroxi-4-metil-1,5-diazabiciclo[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}

Divulgado en la presente memoria, pero no parte de la invención que se define por las reivindicaciones, es el compuesto I o un compuesto I opcionalmente sustituido.



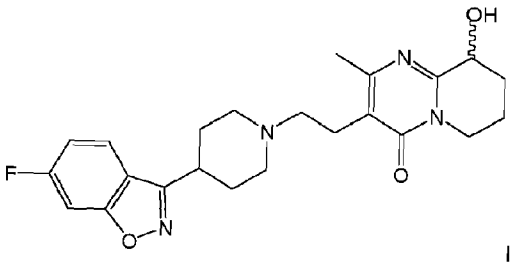
I

Divulgado en la presente memoria, pero no parte de la invención que se define por las reivindicaciones, es el compuesto II o un compuesto II opcionalmente sustituido.



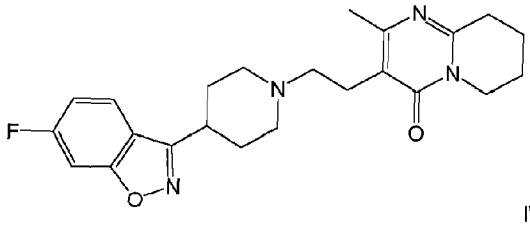
II

Divulgado en la presente memoria, pero que no forma parte de la invención definida por las reivindicaciones, es III. el compuesto III o un compuesto opcionalmente sustituido



III

Divulgado en la presente memoria, pero que no forma parte de la invención definida por las reivindicaciones, es IV. el compuesto IV o un compuesto opcionalmente sustituido



IV

Aunque no forman parte de la invención definida por las reivindicaciones, la divulgación proporciona varios compuestos que pueden tener un efecto terapéutico. Cuando se hace referencia a un compuesto o a una característica estructural química divulgada en la presente memoria como "opcionalmente sustituida", se 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 para un experto en la técnica, e incluye una unidad estructural que sustituye a uno o más átomos de hidrógeno unidos a un compuesto original o a una característica estructural. En algunas realizaciones, un sustituyente puede ser una unidad estructural orgánica ordinaria conocida 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, 15 g/mol a 100 g/mol, 15 g/mol a 150 g/mol, 15 g/mol a 200 g/mol, 15 g/mol a 300 g/mol, o 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 heteroátomos, en los que cada heteroátomo puede ser independientemente: 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. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, arilo, heteroarilo, hidroxi, 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, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxilo, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, amino, etc.

Por comodidad, el término "peso molecular" se utiliza con respecto a una unidad estructural o parte de una molécula para indicar la suma de las masas atómicas de los átomos en la unidad estructural o parte de una molécula, aunque no sea una molécula completa.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "alquilo" tiene el significado más amplio generalmente entendido en la técnica, y puede incluir una unidad estructural compuesta de carbono e hidrógeno que no contenga 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 lineal C_{1-10}, tal como metilo ($-CH_3$), etilo ($-CH_2CH_3$), n-propilo ($-CH_2CH_2CH_3$), n-butilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-pentilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), n-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), etc. alquilo ramificado C_{3-10}, tal como C_3H_7 (por ejemplo, isopropilo),C_4H_9 (por ejemplo, isómeros ramificados de butilo),C_5H_{11} (por ejemplo, isómeros ramificados de pentilo),C_6H_{13} (por ejemplo, isómeros ramificados de hexilo),C_7H_{15} (por ejemplo, isómeros de heptilo), etc.; cicloalquilo C_{3-10}, tal como C_3H_5 (por ejemplo, ciclopropilo), C_4H_7 (por ejemplo, isómeros de ciclobutilo tales como ciclobutilo, metilciclopropilo, etc.), C_5H_9 (por ejemplo, isómeros de ciclopentilo tales como ciclopentilo, metilciclobutilo, dimetilciclopropilo, etc.) C_6H_{11} (por ejemplo, isómeros de ciclohexilo), C_7H_{13} (por ejemplo, isómeros de cicloheptilo), etc.; y similares.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria es un ácido graso farmacéuticamente aceptable. Un ácido graso es un ácido carboxílico con una larga cadena de hidrocarburo no ramificada que puede ser saturada o insaturada. Esta disposición confiere a un ácido graso un extremo polar, hidrofílico, y un extremo no polar, hidrofóbico e insoluble en agua. La mayoría de los ácidos grasos naturales tienen una cadena de hidrocarburo de un número par de átomos de carbono, normalmente entre 4 y 24 carbonos, y pueden estar unidos 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 entre 3 y 40 carbonos. Cuando existe un doble enlace, existe la posibilidad de que se produzca un isomerismo geométrico cis o trans, lo que afecta significativamente a la configuración molecular de la molécula. Los dobles enlaces cis hacen que la cadena de ácidos grasos se doble, un

efecto que es más pronunciado cuantos más dobles enlaces haya en una cadena. La mayoría de los ácidos grasos naturales son de configuración cis, aunque existe la forma trans en algunas grasas y aceites naturales y parcialmente hidrogenados. Entre los ejemplos de ácidos grasos se incluyen, sin limitación, el ácido caprílico, el ácido pelargónico, el ácido cáprico, el ácido undecílico, el ácido láurico, el ácido tridecílico, el ácido mirístico, el ácido miristoleico, el ácido pentadecíclico, el ácido palmítico, el ácido palmitoleico, el ácido sapiénico, el ácido margárico, el ácido esteárico, el ácido oleico, el ácido elaídico, el ácido vaccénico, el ácido linoleico, el ácido linoelaídico, el ácido α-linolénico, el ácido γ-linolénico, el ácido estearidónico, el ácido nondecílico, el ácido araquídico, el ácido eicosenoico, el ácido dihomo-γ-linolénico, el ácido meadico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido heneicosílico, el ácido behénico, el ácido erúcico, el ácido docosahexaenoico, el ácido tricosílico, el ácido lignocérico, el ácido nervónico, el ácido pentacosílico, el ácido cerótico, el ácido heptacosílico, el ácido montánico, el ácido noacosílico, el ácido melísico, el ácido henatriacontílico, el ácido laceroico, el mácido psílico, el ácido gédico, el ácido ceroplástico y el ácido hexatriaconítlico.

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 es 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 dobles enlaces.

Un adyuvante puede comprender un tipo de ácido graso farmacéuticamente aceptable. Un adyuvante puede comprender una pluralidad de diferentes ácidos grasos farmacéuticamente aceptables. 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 divulgadas en la presente memoria puede ser un ácido graso omega farmacéuticamente aceptable. 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 doble enlace carbono-carbono final 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-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).

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 doble enlace carbono-carbono final 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-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 adrenico (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 doble enlace carbono-carbono final 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, el ácido 5-decenoico (12:1), el ácido 7-tetradecenoico (14:1), el ácido 9-hexadecenoico (ácido palmitoleico) (16:1), el ácido 11-decenoico (ácido vaccenico) (18:1), ácido linoleico conjugado 9Z,11 E (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 doble enlace carbono-carbono final 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, el ácido oleico (18:1), el ácido elaídico (18:1), el ácido eicosenoico (20:1), el ácido meadico (20:3), el ácido erúcico (22:1), el ácido nervónico (24:1) y el ácido ricinoleico.

Un ácido graso farmacéuticamente aceptable útil en las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria puede ser un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable. Los ácidos grasos conjugados son isómeros posicionales y geométricos de los ácidos grasos poliinsaturados en los que al menos un par de dobles enlaces están separados por un único enlace. En un aspecto de esta realización, un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, un ácido graso conjugado C16, un ácido graso conjugado C18, un ácido

graso conjugado C20, un ácido graso conjugado C22, un ácido graso conjugado C24, un ácido graso conjugado C26, un ácido graso conjugado C28 o un ácido graso conjugado C30. En un aspecto de esta realización, el ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable es, por ejemplo, un ácido graso conjugado C16-C18, un ácido graso conjugado C16-C20, un ácido graso conjugado C16-C22, un ácido graso conjugado C16-C24, un ácido graso conjugado C16-C26, un ácido graso conjugado C16-C28, un ácido graso conjugado C16-C30, un ácido graso conjugado C18-C20, un ácido graso conjugado C18-C22, un ácido graso conjugado C18-C24, un ácido graso conjugado C18-C26, un ácido graso conjugado C18-C28, un ácido graso conjugado C18-C30, un ácido graso conjugado C20-C22, un ácido graso conjugado C20-C24, un ácido graso conjugado C20-C26, un ácido graso conjugado C20-C28, un ácido graso conjugado C20-C30, un ácido graso conjugado C22-C24, un ácido graso conjugado C22-C26, un ácido graso conjugado C22-C28, un ácido graso conjugado C22-C30, un ácido graso conjugado C24-C26, un ácido graso conjugado C24-C28, un ácido graso conjugado C24-C30, un ácido graso conjugado C26-C28, un ácido graso conjugado C26-C30 o un ácido graso conjugado C28-C30.

Un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable incluye, por ejemplo, un ácido linoleico conjugado, un ácido linoelaídico conjugado, un ácido α-linolénico conjugado, un ácido γ-linolénico conjugado, un ácido caléndico conjugado, un ácido eicosadienoico conjugado, un ácido estearidónico conjugado, un ácido nonadecílico conjugado, un ácido araquídico conjugado, un ácido dihomo-γ-linolénico conjugado, un ácido docosadienoico conjugado, un ácido meadico conjugado, un ácido araquidónico conjugado, un ácido eicosapentaenoico conjugado, un ácido adrenico conjugado, un ácido docosapentaenoico conjugado, un ácido heneicosílico conjugado, un ácido tetracosatetraenoico conjugado, un ácido tetracosapentaenoico conjugado, un ácido behénico conjugado, un ácido docosahexaenoico conjugado, un ácido tricosílico conjugado, un ácido lignocérico conjugado, un ácido pentacosílico conjugado, un ácido cerótico conjugado, un ácido heptacosílico conjugado, un ácido montánico conjugado, un ácido nonacosílico conjugado, un ácido melísico conjugado, un ácido henatriacontílico conjugado, un ácido laceroico conjugado, un ácido psílico conjugado, un ácido gédico conjugado, un ácido ceroplástico conjugado, un ácido hexatriacontílico conjugado, o cualquier combinación de los mismos.

Un ácido graso farmacéuticamente aceptable útil en las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria puede ser un ácido linoleico conjugado (CLA) farmacéuticamente aceptable. El ácido linoleico conjugado (CLA) se refiere a un grupo de al menos 28 isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico (ácido cis-9, cis-12, octadecadienoico). Los dobles enlaces de los CLA son conjugados, con un único enlace entre ellos. Se han identificado prácticamente todas las combinaciones cis- y trans-isoméricas de CLA. Un CLA incluye, sin limitación, el ácido cis-9, trans-11, linoleico conjugado (c-9, t-11 CLA), el ácido cis-9, cis-11, linoleico conjugado (c-9, c-11 CLA), el ácido trans-9, trans-11, linoleico conjugado (t-9, t-11 CLA), y el ácido trans-9, cis-11, linoleico conjugado (t-9, c-11 CLA), el ácido cis-10, trans-12,linoleico conjugado (c-10, t-12 CLA), y el ácido cis-10, cis-12, linoleico conjugado (c-10, c-12 CLA), y el ácido trans-10, trans-12, linoleico conjugado (t-10, t-12 CLA), y el ácido trans-10, cis-12, linoleico conjugado (t-10, c-12 CLA), o cualquier combinación de los mismos.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria es un inhibidor de la 5α reductasa. La enzima 5α-reductasa interviene en la conversión de la testosterona en la forma activa dihidrotestosterona (DHT) mediante la reducción del doble enlace Δ4,5. En la hiperplasia prostática benigna, la dihidrotestosterona actúa como un potente andrógeno celular y favorece 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 patrón masculino es uno de los efectos de la activación de los receptores androgénicos. Por tanto, la reducción de los niveles de dihidrotestosterona reduce la alopecia. Estos inhibidores disminuyen los niveles de 5α-reductasa disponible antes de la unión de la testosterona con la enzima, reduciendo por tanto los niveles de dihidrotestosterona que se derivan de dicha unión. Un inhibidor de la 5α reductasa incluye, sin limitación, Alfatradiol, Bexlosterida, Dutasterida, Epristerida, Finasterida, Isotretinoína, Lapisterida, Turosterida

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria es un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. Un agente quimioterapéutico u otro agente antiproliferativo incluye, sin limitación, agentes alquilantes, tales como, por ejemplo, ciclofosfamida, lomustina, busulfán procarbazina, ifosfamida, altretamina, melfalán, fosfato de estramustina, hexametilmelamina, mecloretamina, tiotepa, estreptozocina, clorambucilo, temozolomida, dacarbazina, semustina o carmustina; agentes de platino, tal como, por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, ZD-0473 (AnorMED), espiroplatino, lobaplatino (Aeterna), carboxiftalatoplatino, 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, desoxicoformicina, 5-fluorouracilo, fludarabina, floxuridina, pentostatina, 2-clorodesoxiadenosina, raltitrexed, 6-mercaptopurina, hidroxiurea, 6-tioguanina, decitabina (SuperGen), citarabina, clofarabina (Bioenvision), 2-fluorodesoxicitidina, irofulven (MGI Pharma), metotrexato, DMDC (Hoffmann-La Roche), idatrexato, oretilcitidina (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, elsamitrucina (Spectrum), dexrazoxanet (TopoTarget), J-107088 (Merck & Co), pixantrona (Novuspharma), BNP-1350 (BioNumerik), análogo de la rebecamicina (Exelixis), CKD-602 (Chong Kun Dang), BBR-3576 (Novuspharma) o KW-2170 (Kyowa Hakko); antibióticos antitumorales, tales como, por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), amonafida, doxorrubicina (adriamicina), azonafida, desoxirrubicina, antrapirazol, valrubicina, oxantrazol, daunorubicina (daunomicina), losoxantrona, epirubicina, bleomicina, sulfato (blenoxano), terarrubicina, ácido bleomicínico,

idarubicina, bleomicina A, rubidazona, bleomicina B, plicamicina, mitomicina C, porfiromicina, MEN-10755 (Menarini), cianomorfolinodoxorrubicina, GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) o mitoxantrona (novantrona), agentes antimitóticos, 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), cemadotina (BASF), isohomohalicondrina-B (PharmaMar), RPR 109881A (Aventis), ZD 6126 (AstraZeneca), TXD 258 (Aventis), PEG-paclitaxel (Enzon,) epothilone B (Novartis), AZ10992 (Asahi), T 900607 (Tularik), IDN-5109 (Indena), T 138067 (Tularik), AVLB (Prescient NeuroPharma), criptoficina 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 aromatasa, tales como, por ejemplo, aminoglutetimida, exemestano, letrozol, atamestano (BioMedicines), anastrazol, 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), timectacina (NewBiotics) o edotreótida (Novartis); inhibidores de la farnesiltransferasa, tales como, por ejemplo, arglabin (NuOncology Labs), tipifarnib (Johnson & Johnson), lonafarnib (Schering-Plough), alcohol perillílico (DOR BioPharma) o BAY-43-9006 (Bayer); inhibidores de la 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 la histona acetiltransferasa, tales como, por ejemplo, tacedinalina (Pfizer), pivaloyloximetilbutirato (Titan), SAHA (Aton Pharma), depsipéptido (Fujisawa) o MS-275 (Schering AG); Inhibidores de la metaloproteinasa, 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), tezacitabina (Aventis), triapina (Vion) o didox (Molecules for Health); agonistas/antagonistas del 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 endotelina A, tales como, por ejemplo, atrasentan (Abbott) YM-598 (Yamanouchi) o ZD-4054 (AstraZeneca); agonistas del receptor de ácido retinoico, tales como, por ejemplo, fenretinida (Johnson & Johnson) alitretinoína (Ligand) o LGD-1550 (Ligand); inmunomoduladores, tales como, por ejemplo, terapia con dexosomas de interferón (Anosys), oncófago (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 synchrovax (CTL Immuno), beta-aletina (Dovetail), vacuna contra el melanoma (CTL Immuno), terapia contra la CLL (Vasogen) o vacuna p21 RAS (GemVax); agentes hormonales y antihormonales, tales como, por ejemplo, estrógenos, prednisona, estrógenos conjugados, metilprednisolona, etinilestradiol, prednisolona, clortrianisen, aminoglutetimida, idenestrol, leuprolida, caproato de hidroxiprogesterona, goserelina, medroxiprogesterona, leuporelina, testosterona, bicalutamida, propionato de testosterona, fluoximesterona, 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-bacteriofoforbida (Yeda), Theralux (Theratechnologies), lutecio texafirina (Pharmacyclics), motexafina 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 condición particular, o enfermedad, a ser tratada, agentes terapéuticos adicionales que son normalmente administrados para tratar esa condición pueden también estar presentes en las composiciones divulgadas en la presente memoria. Como se utiliza en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección concreta se denominan "apropiados para la enfermedad o afección tratada".

Aunque no se reivindica como parte de la invención, que se define por las reivindicaciones, la divulgación proporciona también composiciones que comprenden una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-3. En otro aspecto de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-6. En otro aspecto más de esta realización, una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-7. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina 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 otro aspecto más, una composición farmacéutica comprende risperidona y ácido α-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico, ácido ruménico, o cualquier combinación de los mismos.

Aunque no se reivindica como parte de la invención, que se define por las reivindicaciones, la divulgación proporciona también composiciones que comprenden una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso donde hay un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-3 en la que existe un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso Omega-3. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-6 en la que existe un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso Omega-6. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-7 en la que existe un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso Omega-7. Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y un ácido graso Omega-9 en la que existe un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso Omega-9. 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 la que se produce un efecto sinérgico entre la benzo(iso)oxazolepiperidina y el ácido graso Omega-3, el ácido graso Omega-6, el ácido graso Omega-7, el ácido graso Omega-9, o cualquier combinación de los mismos. Una composición farmacéutica comprende risperidona y ácido α-linolénico, ácido araquidónico, ácido docosahexaenoico, ácido ruménico, o cualquier combinación de los mismos.

Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg, o aproximadamente 20 mg y un ácido graso como 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 una cantidad de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, aproximadamente 0,7 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 0,9 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 16 mg, aproximadamente 17 mg, aproximadamente 18 mg, aproximadamente 19 mg o aproximadamente 20 mg.

Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina en una cantidad de al menos 0,1 mg, al menos 0,2 mg, al menos 0,3 mg, al menos 0,4 mg, al menos 0,5 mg, al menos 0,6 mg, al menos 0,7 mg, al menos 0,8 mg, al menos 0,9 mg, al menos 1 mg, al menos 2 mg, al menos 3 mg, al menos 4 mg, al menos 5 mg, al menos 6 mg, al menos 7 mg, al menos 8 mg, al menos 9 mg, al menos 10 mg, al menos 11 mg, al menos 12 mg, al menos 13 mg, al menos 14 mg, al menos 15 mg, al menos 16 mg, al menos 17 mg, al menos 18 mg, al menos 19 mg, o al menos 20 mg y un ácido graso como 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 una cantidad de al menos 0,1 mg, al menos 0,2 mg, al menos 0,3 mg, al menos 0,4 mg, al menos 0,5 mg, al menos 0,6 mg, al menos 0,7 mg, al menos 0,8 mg, al menos 0,9 mg, al menos 1 mg, al menos 2 mg, al menos 3 mg, al menos 4 mg, al menos 5 mg, al menos 6 mg, al menos 7 mg, al menos 8 mg, al menos 9 mg, al menos 10 mg, al menos 11 mg, al menos 12 mg, al menos 13 mg, al menos 14 mg, al menos 15 mg, al menos 16 mg, al menos 17 mg, al menos 18 mg, al menos 19 mg, o al menos 20 mg.

Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina en una cantidad de como máximo 0,1 mg, como máximo 0,2 mg, como máximo 0,3 mg, como máximo 0,4 mg, como máximo 0,5 mg, como máximo 0,6 mg, como máximo 0,7 mg, como máximo 0,8 mg, como máximo 0,9 mg, como máximo 1 mg, como máximo 2 mg, como máximo 3 mg, como máximo 4 mg, como máximo 5 mg, como máximo 6 mg, como máximo 7 mg, como máximo 8 mg, como máximo 9 mg, como máximo 10 mg, como máximo 11 mg, como máximo 12 mg, como máximo 13 mg, como máximo 14 mg, como máximo 15 mg, como máximo 16 mg, como máximo 17 mg, como máximo 18 mg, como máximo 19 mg, o como máximo 20 mg y un ácido graso como 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 una cantidad de como máximo 0,1 mg, como máximo 0,2 mg, como máximo 0,3 mg, como máximo 0,4 mg, como máximo 0,5 mg, como máximo 0,6 mg, como máximo 0,7 mg, como máximo 0,8 mg, como máximo 0,9 mg, como máximo 1 mg, como máximo 2 mg, como máximo 3 mg, como máximo 4 mg, como máximo 5 mg, como máximo 6 mg, como máximo 7 mg, como máximo 8 mg, como máximo 9 mg, como máximo 10 mg, como máximo 11 mg, como máximo 12 mg, como máximo 13 mg, como máximo 14 mg, como máximo 15 mg, como máximo 16 mg, como máximo 17 mg, como máximo 18 mg, como máximo 19 mg, or como máximo 20 mg

Una composición farmacéutica comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 5 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg, y un ácido graso como 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 una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 5 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 20 mg.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede incluir opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable que facilite el procesamiento de un ingrediente activo en composiciones farmacéuticamente aceptables. Como se utiliza en la presente memoria, el término "portador farmacológicamente aceptable" es sinónimo de "portador farmacológico" y significa cualquier portador que no tenga sustancialmente ningún efecto perjudicial a largo plazo o permanente cuando se administra y abarca términos como "vehículo, estabilizador, diluyente, aditivo, auxiliar o excipiente farmacológicamente aceptable". Dicho portador generalmente se mezcla con un compuesto activo o se 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 pueden administrarse como suspensión en el portador o diluyente deseado. Puede utilizarse cualquiera de una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables incluyendo, sin limitación, medios acuosos tales como, por ejemplo, agua, solución salina, glicina, ácido hialurónico y similares; portadores 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 retardadores de la absorción; o cualquier otro ingrediente inactivo. La selección de un soporte farmacológicamente aceptable puede depender del modo de administración. Excepto en la medida en que cualquier portador farmacológicamente aceptable sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones farmacéuticamente aceptables. Pueden encontrarse ejemplos no limitativos de usos específicos de tales soportes farmacéuticos en Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Howard C. Ansel et al., eds., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 7ª ed. 1999); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (Alfonso R. Gennaro ed., Lippincott, Williams & Wilkins, 20ª ed. 2000); Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Joel G. Hardman et al., eds., McGraw-Hill Professional, 10ª ed. 2001); y Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C. Rowe et al., APhA Publications, 4ª edición 2003). Estos protocolos son procedimientos rutinarios y cualquier modificación está dentro del alcance de un experto en la técnica y de las enseñanzas de la presente memoria.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede incluir opcionalmente, sin limitación, otros componentes farmacéuticamente aceptables (o componentes farmacéuticos), incluyendo, sin limitación, tampones, conservantes, ajustadores de tonicidad, sales, antioxidantes, agentes ajustadores de osmolalidad, sustancias fisiológicas, sustancias farmacológicas, agentes de carga, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y similares. Pueden utilizarse diversos tampones y medios para ajustar el pH para preparar una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria, 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 pueden utilizarse ácidos o bases para ajustar el pH de una composición según sea necesario. Los antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, butilhidroxianisol e hidroxitolueno butilado. Los conservantes útiles incluyen, sin limitación, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, una composición de oxicloro estabilizada y quelantes, tales como, por ejemplo, DTPA o DTPA-bisamida, DTPA cálcico y CaNaDTPA-bisamida. Los ajustadores de tonicidad útiles en una composición farmacéutica incluyen, sin limitación, sales tales como, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, manitol o glicerina y otro ajustador de tonicidad farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede suministrarse en forma de sal y puede formarse con muchos ácidos, incluyendo pero sin limitarse a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos u otros disolventes protónicos que las correspondientes formas de base libre. Se entiende que estas y otras sustancias conocidas en la técnica de la farmacología pueden incluirse en una composición farmacéutica.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprende dicho compuesto terapéutico, puede ser formulado para la entrega local o sistémica usando vías tópicas, enterales o parenterales de la administración. Además, un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede formularse por sí mismo

en una composición farmacéutica, o puede formularse junto con uno o más compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria en una única composición farmacéutica.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprende dicho compuesto terapéutico, puede hacerse en una formulación inhalada. Las formulaciones inhaladas adecuadas para la administración enteral o parenteral incluyen, sin limitación, aerosoles, polvos secos. Un compuesto terapéutico o una composición divulgados en la presente memoria destinados a tal administración puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

En tales formas de dosificación inhaladas, el compuesto terapéutico puede prepararse para su entrega como aerosol en un propulsor líquido para su uso en un inhalador presurizado (PDI) u otro inhalador dosificador (MDI). 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). Un compuesto terapéutico también puede administrarse mediante un nebulizador u otro sistema de administración en aerosol. Un compuesto terapéutico puede prepararse para su administración como polvo seco para su uso en un inhalador de polvo seco (DPI). Un polvo seco para su uso en los inhaladores tendrá normalmente un diámetro aerodinámico medio de masa inferior a 30 pm, preferiblemente inferior a 20 pm y más preferiblemente inferior a 10 pm. Las micropartículas con diámetros aerodinámicos comprendidos en el intervalo de aproximadamente 5 pm y 0,5 pm se depositarán generalmente en los bronquiolos respiratorios, mientras que las partículas más pequeñas, con diámetros aerodinámicos comprendidos en el intervalo de aproximadamente 2 pm y 0,05 pm, se depositarán probablemente en los alvéolos. Un DPI puede ser un mecanismo de entrega pasivo, que depende de la inspiración del individuo para introducir las partículas en los pulmones, o un mecanismo de entrega activo, que requiere un mecanismo para entregar el polvo al individuo. En formulaciones inhalatorias, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria para una formulación inhalada puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/v) y aproximadamente 60 % (p/v), aproximadamente 0,001 % (p/v) y aproximadamente 40,0 % (p/v), o aproximadamente 0,01 % (p/v) y aproximadamente 20,0 % (p/v). En formulaciones inhalatorias, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria para una formulación inhalada también puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/p) y aproximadamente 60 % (p/p), aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 40,0 % (p/p), o aproximadamente 0,01 % (p/p) y aproximadamente 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprende dicho compuesto terapéutico, puede hacerse en una formulación sólida. Las formulaciones sólidas adecuadas para la administración enteral o parenteral incluyen, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, troqueles, comprimidos para deshacer en la boca, polvos y gránulos adecuados para la inhalación o para la reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Un compuesto terapéutico o una composición divulgados en la presente memoria destinados a tal administración puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto terapéutico puede mezclarse con (a) al menos un excipiente (o portador) inerte habitual, tal como, por ejemplo, citrato de sodio o fosfato dicálcico o (b) cargas o extensores, tales como, por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, isomalt y ácido silícico, (c) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alineados, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia, (d) humectantes, tales como, por ejemplo, glicerol, (e) agentes desintegradores, tales como, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico, almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complejos y carbonato sódico, (f) retardadores de la disolución, tales como, por ejemplo, parafina, (g) aceleradores de la absorción, tales como, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, (h) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico 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, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio o mezclas de los mismos, y (k) agentes amortiguadores. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo tal como el monoestearato de glicerilo o el diestearato de glicerilo. En formulaciones sólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria por lo general puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 60 % (p/p), aproximadamente 0,001 % (p/p) a aproximadamente 40,0 % (p/p), o aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprende tal compuesto terapéutico, puede hacerse en una formulación semisólida. Las formulaciones semisólidas adecuadas para la administración tópica incluyen, sin limitación, pomadas, cremas, bálsamos y geles. Un compuesto terapéutico o una composición divulgados en la presente memoria destinados a tal administración puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En formulaciones semisólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria por lo general puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/v) a aproximadamente 60 % (p/v), aproximadamente 0,001 % (p/v) a aproximadamente 40,0 % (p/v), o aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 20,0 % (p/v). En formulaciones semisólidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria por lo general también puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/p) a aproximadamente 60 % (p/p), aproximadamente 0,001 % (p/p) a aproximadamente 40,0 % (p/p), o aproximadamente 0,01 % (p/p) a aproximadamente 20,0 % (p/p).

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprende dicho compuesto terapéutico, puede hacerse en una formulación líquida. Las formulaciones líquidas adecuadas para la administración enteral o parenteral incluyen, sin limitación, soluciones, jarabes, elixires, dispersiones, emulsiones y suspensiones. Un compuesto terapéutico o una composición divulgados en la presente memoria destinados a tal administración puede prepararse según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. En dichas formas de dosificación líquidas, un compuesto o composición terapéutica divulgada en la presente memoria puede mezclarse con (a) portadores acuosos y no acuosos adecuados, (b) diluyentes, (c) disolventes, tales como, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, aceites vegetales, tales como por ejemplo, aceite de colza y aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, aceites vegetales, como, por ejemplo, aceite de colza y aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo; y/o agentes de fluidez, tales como, por ejemplo, tensioactivos o agentes de recubrimiento como la lecitina. En el caso de las dispersiones y suspensiones, la fluidez también puede controlarse manteniendo un tamaño de partícula determinado. En formulaciones líquidas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria por lo general puede estar entre aproximadamente 0,0001 % (p/v) a aproximadamente 60 % (p/v), aproximadamente 0,001 % (p/v) a aproximadamente 40,0 % (p/v), o aproximadamente 0,01 % (p/v) a aproximadamente 20,0 % (p/v).

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

Las suspensiones líquidas pueden formularse suspendiendo un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, pectina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, goma natural, agar, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietilenado.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria en mezcla con (a) aceites vegetales, tales como, por ejemplo, aceite de almendra, aceite de arachis, aceite de aguacate, aceite de canola, 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 haba 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 abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y agentes aromatizantes para obtener un preparado oral apetecible. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como el 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 divulgado en la presente memoria puede estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal como el divulgado en la presente memoria o un aceite mineral como el divulgado en la presente memoria o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, tales como la goma acacia o la goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como la soja, la lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como el monooleato de sorbitán y los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, el monooleato de sorbitán polioxietilenado.

Un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o una composición que comprenda dicho compuesto terapéutico, también puede incorporarse a una plataforma de entrega de fármacos con el fin de lograr un perfil de liberación controlada a lo largo del tiempo. Dicha plataforma de entrega de fármacos comprende un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria dispersado dentro de una matriz polimérica, por lo general una matriz polimérica biodegradable, bioerodible y/o biorreabsorbible. Como se utiliza en la presente memoria, el término "polímero" se refiere a homo- o copolímeros sintéticos, homo- o copolímeros naturales, así como a modificaciones sintéticas o derivados de los mismos que tengan una estructura lineal, ramificada o en estrella. Los copolímeros pueden disponerse de cualquier forma, como, por ejemplo, al azar, en bloque, segmentados, en bloques cónicos, injertados o tribloqueados. Los polímeros suelen ser polímeros de condensación. Los polímeros pueden modificarse aún más para potenciar sus propiedades mecánicas o de degradación introduciendo agentes reticulantes o cambiando

la hidrofobicidad de los residuos secundarios. Si están reticulados, los polímeros suelen tener menos del 5 % de reticulación, normalmente menos del 1 %.

Los polímeros adecuados incluyen, sin limitación, alginatos, poliésteres alifáticos, oxalatos de polialquileno, poliamidas, poliamidoésteres, polianhídridos, policarbonatos, poliésteres, polietilenglicol, ácidos carboxílicos polihidroxialifáticos, poliortoésteres, polioxaésteres, polipéptidos, polifosfazenos, polisacáridos y poliuretanos. El polímero suele comprender al menos un 10 % (p/p), al menos un 20 % (p/p), al menos un 30 % (p/p), al menos un 40 % (p/p), al menos un 50 % (p/p), al menos un 60 % (p/p), al menos un 70 % (p/p), al menos un 80 % (p/p), o al menos un 90 % (p/p) de la plataforma de entrega del fármaco. Ejemplos de polímeros biodegradables, bioerodibles y/o biorreabsorbibles y procedimientos útiles para fabricar una plataforma de liberación de fármacos se describen en, por ejemplo, Drost, et. al., *Controlled Release Formulation*, Patente de los Estados Unidos 4,756,911; Smith, et. al., Sustained Release Drug Delivery Devices, Patente de los Estados Unidos 5,378,475; Wong and Kochinke, Formulation for Controlled Release of Drugs by Combining Hyrophilic and Hydrophobic Agents, Patente de los Estados Unidos 7,048,946; Hughes, et. al., Compositions and Methods for Localized Therapy of the Eye, Publicación de la Patente de los Estados Unidos 2005/0181017 Hughes, *Hypotensive Lipid-Containing Biodegradable Intraocular Implants and Related Methods*, Publicación de la Patente de los Estados Unidos 2005/0244464; Altman, et al., Silk Fibroin Hydrogels and Uses Thereof, Publicación de la Patente de los Estados Unidos 2011/0008437.

Un polímero que compone la matriz es un polipéptido 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 condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato o ácido hialurónico. En otros aspectos de esta realización, el polímero que compone la matriz es un poliéster como, por ejemplo, ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racémico, ácido glicólico, caprolactona y combinaciones de los mismos.

Un experto en la técnica sabe que la selección de un polímero adecuado para formar una plataforma de entrega de fármacos adecuada depende de varios factores. Los factores más relevantes en la selección del polímero o polímeros adecuados incluyen, sin limitación, la compatibilidad del polímero con el fármaco, la cinética de liberación deseada del fármaco, la cinética de biodegradación deseada de la plataforma en el lugar de implantación, la cinética de bioerodabilidad deseada de la plataforma en el lugar de implantación, la cinética de biorreabsorción deseada de la plataforma en el lugar de implantación, el rendimiento mecánico *in vivo* de la plataforma, las temperaturas de procesamiento, la biocompatibilidad de la plataforma y la tolerancia del paciente. Otros factores relevantes que, en cierta medida, dictan el comportamiento *in vitro* e *in vivo* del polímero son la composición química, la distribución espacial de los constituyentes, el peso molecular del polímero y el grado de cristalinidad.

Una plataforma de entrega de fármacos incluye tanto una plataforma de entrega de fármacos de liberación sostenida como una plataforma de entrega de fármacos de liberación prolongada. Como se usa en la presente memoria, el término "liberación sostenida" se refiere a la liberación de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria durante un período de aproximadamente siete días o más. Como se usa en la presente memoria, el término "liberación prolongada" se refiere a la liberación de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria durante un período de tiempo inferior a siete días aproximadamente.

Una plataforma de entrega de liberación sostenida de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación de orden sustancialmente 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 días después de la administración, o aproximadamente 90 días después de la administración. En otros aspectos de esta realización, una plataforma de entrega de liberación sostenida de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación de orden sustancialmente 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 menos 60 días después de la administración, al menos 75 días después de la administración, o al menos 90 días después de la administración.

Una plataforma de entrega de liberación sostenida de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación sustancialmente de 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 entrega de liberación sostenida de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación sustancialmente de primer orden durante un periodo 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 menos 90 días después de la administración.

Una plataforma de entrega de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación de orden sustancialmente cero durante un 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 entrega de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación de orden sustancialmente 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.

Una plataforma de entrega de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación sustancialmente de primer orden durante un 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 entrega de fármacos libera un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria con una cinética de liberación sustancialmente de 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.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un procedimiento para tratar a un individuo con un trastorno asociado con la producción de andrógenos. El procedimiento comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria, en el que la administración reduce un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos, tratando así al individuo. La benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria pueden formularse como composiciones separadas o como una única composición. En una realización, el procedimiento comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesita una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria, en el que la administración reduce un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos, tratando así al individuo. Un trastorno asociado con la producción de andrógenos incluye, sin limitación, un trastorno asociado con la actividad de la hidroxi-esteroide deshidrogenasa, un trastorno asociado con la actividad de HSD17B y un trastorno asociado con la actividad de HSD17B10.

La presente memoria descriptiva divulga, en parte, un procedimiento para tratar a un individuo con un cáncer. El procedimiento comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria, en el que la administración reduce un síntoma de un cáncer, tratando así al individuo. La benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria pueden administrarse secuencial o simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria y un ácido graso conjugado farmacéuticamente aceptable divulgado en la presente memoria pueden formularse como composiciones separadas o como una única composición. El procedimiento comprende la etapa de administrar a un individuo que lo necesite una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria, en el que la administración reduce un síntoma de un cáncer, tratando así al individuo.

Un trastorno asociado con la producción de andrógenos puede ser un trastorno hormonosensible u hormonodependiente, tal como, por ejemplo, un hormonosensible u hormonodependiente, un trastorno de proliferación celular no canceroso hormonosensible u hormonodependiente, o un trastorno de proliferación no celular hormonosensible u hormonodependiente. Ejemplos de un cáncer hormonosensible u hormonodependiente incluyen, sin limitación, un cáncer de próstata, un cáncer testicular, un cáncer de mama, un cáncer de endometrio, un cáncer de ovario, un cáncer de pulmón, un cáncer de tiroides, un cáncer de páncreas, un adenocarcinoma, un cáncer neuroendocrino y un cáncer de hueso. Ejemplos de un trastorno de proliferación celular no canceroso hormonosensible u hormonodependiente incluyen, sin limitación, un fibroma uterino, una enfermedad fibroquística de la mama, un quiste ovárico, un síndrome de ovario poliquístico y un agrandamiento de la próstata como la hiperplasia prostática benigna (BPH). Ejemplos de un trastorno de proliferación no celular hormonosensible u hormonodependiente incluyen, sin limitación, un acné vulgar, una seborrea, un hirsutismo femenino, una hemorragia uterina anormal, una amenorrea, un síndrome premenstrual (PMS), una endometriosis, una adenomiosis y una alopecia.

Un adenocarcinoma es un tumor de tejido epitelial que tiene origen glandular, características glandulares, o ambos. Ejemplos de un adenocarcinoma incluyen, sin limitación, un cáncer de esófago, un cáncer de páncreas, un cáncer de próstata, un cáncer de cuello uterino, un cáncer de estómago, un cáncer de garganta, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un carcinoma ductal de mama incluyendo un carcinoma ductal invasivo y un carcinoma ductal in situ,

un carcinoma lobulillar de mama, incluido un carcinoma lobulillar invasivo, un cáncer colorrectal, un adenocarcinoma de pulmón, incluido un cáncer de pulmón de células grandes, un cáncer de pulmón de células escamosas, un cáncer de pulmón de células pequeñas, un cáncer de pulmón bronquioloalveolar, un cáncer de pulmón de células no pequeñas, un colangiocarcinoma y un cáncer de vagina.

En la presente memoria se divulgan formas de tratar a un individuo que sufre un trastorno asociado a la producción de andrógenos. Como se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" se refiere a reducir o eliminar en un individuo un síntoma clínico de un trastorno asociado con la producción de andrógenos; o retrasar o prevenir en un individuo la aparición de un síntoma clínico de un trastorno asociado con la producción de andrógenos. Por ejemplo, el término "tratar" puede significar reducir un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 % al menos un 95 %, o al menos un 100 % Como otro ejemplo, el término "tratar" puede significar controlar un síntoma de un trastorno asociado con la producción de andrógenos tal como, por ejemplo, reducir el número de síntomas por periodo de tiempo determinado y/o la gravedad de un síntoma. Los síntomas reales asociados a un trastorno asociado a la producción de andrógenos son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica teniendo en cuenta factores incluidos, 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, tejidos u órganos afectados por el trastorno asociado a la producción de andrógenos. Los expertos en la técnica conocerán los síntomas o indicadores apropiados asociados con un tipo específico de trastorno asociado con la producción de andrógenos y sabrán cómo determinar si una persona es candidata para el tratamiento divulgado en la presente memoria.

Los síntomas reales de un trastorno asociado con la producción de andrógenos son bien conocidos y pueden ser determinados por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica teniendo en cuenta factores, incluyendo, sin limitación, la localización del trastorno asociado con la producción de andrógenos, la causa del trastorno asociado con la producción de andrógenos, la gravedad del trastorno asociado con la producción de andrógenos, la célula, tejido y/u órgano afectado por el trastorno asociado con la producción de andrógenos. Por ejemplo, un trastorno asociado a la producción de andrógenos puede causar uno o más de los siguientes síntomas: vacilación urinaria, micción frecuente, disuria (micción dolorosa), aumento del riesgo de infecciones del tracto urinario y retención urinaria, sangrado anormal, inflamación, crecimiento anormal del vello, dolor, disfunción sexual.

Los usos médicos de la invención se definen en las reivindicaciones. Además, la divulgación proporciona otros posibles usos médicos, a saber, compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de síntomas asociados con un cáncer sensible a las hormonas o asociados con un trastorno de proliferación celular no canceroso.

La reducción de un síntoma asociado con un cáncer hormonosensible u hormonodependiente puede lograrse con los compuestos y composiciones terapéuticos divulgados en la presente memoria, que pueden disminuir la tasa de crecimiento de las células tumorales, disminuir la tasa de división celular de las células tumorales, disminuir el grado de invasión de las células tumorales en los tejidos u órganos adyacentes, disminuir el grado de metástasis, disminuir la angiogénesis, aumentar la apoptosis, aumentar la muerte de las células tumorales, aumentar la necrosis de las células tumorales, o cualquier combinación de los mismos.

La reducción de un síntoma asociado con un trastorno de proliferación celular no canceroso hormonosensible u hormonodependiente puede lograrse utilizando los compuestos y composiciones terapéuticos aquí divulgados, que pueden disminuir la hiperplasia, disminuir la tasa de crecimiento de las células hiperproliferantes, disminuir la tasa de división celular de las células hiperproliferantes, disminuir el grado en que las células hiperproliferantes 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 las mismas.

La reducción de un síntoma asociado con un trastorno de proliferación celular no canceroso hormonosensible u hormonodependiente puede lograrse utilizando los compuestos y composiciones terapéuticos divulgados en la presente memoria, que pueden mejorar al menos un atributo del cabello, incluyendo, sin limitación, aumentar la longitud del cabello, aumentar el grosor del cabello, aumentar el crecimiento de cabello nuevo, aumentar la tasa de crecimiento del cabello, aumentar el número de cabellos, aumentar la conversión de cabellos intermedios en cabellos terminales, aumentar la densidad del cabello, aumentar el número de cabellos por folículo, y/o aumentar la pigmentación del cabello, aumentar la melanización del cabello, o cualquier combinación de los mismos.

Un individuo al que se administran los compuestos y composiciones divulgados es por lo general un ser humano. Por lo general, cualquier individuo que sea candidato a un tratamiento convencional es candidato a un tratamiento para el trastorno asociado a la producción de andrógenos divulgado en la presente memoria. La evaluación preoperatoria suele incluir anamnesis y exploración física rutinarias, además de un consentimiento informado exhaustivo en el que se informará de todos los riesgos y beneficios pertinentes del procedimiento.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede comprender un compuesto terapéutico en una cantidad terapéuticamente eficaz. Como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" es sinónimo de "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis eficaz" o "dosis terapéuticamente efectiva" y cuando se utiliza en referencia al tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos se refiere a la dosis mínima de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado e incluye una dosis suficiente para reducir un síntoma asociado con un trastorno asociado con la producción de andrógenos. La eficacia de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria en el tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos puede determinarse observando una mejora en un individuo basada en uno o más síntomas clínicos, y/o indicadores fisiológicos asociados con el trastorno asociado con la producción de andrógenos. Una mejora en un trastorno asociado con la producción de andrógenos también puede indicarse por una menor necesidad de una terapia concurrente.

La cantidad eficaz apropiada de un compuesto terapéutico desvelado en la presente memoria que se va a administrar a un individuo para un trastorno particular asociado con la producción de andrógenos puede determinarse por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica teniendo en cuenta factores, incluyendo, sin limitación, el tipo de trastorno asociado con la producción de andrógenos, la localización del trastorno asociado con la producción de andrógenos, la causa del trastorno asociado con la producción de andrógenos, la gravedad del trastorno asociado a la producción de andrógenos, el grado de alivio deseado, la duración del alivio deseado, el compuesto terapéutico concreto utilizado, la tasa de excreción del compuesto terapéutico utilizado, la farmacodinámica del compuesto terapéutico utilizado, la naturaleza de los demás compuestos que se incluirán en la composición, la formulación concreta deseada, la vía de administración concreta, las características concretas, los antecedentes y los factores de riesgo del paciente, tales como, por ejemplo, edad, peso, estado general de salud y similares, o cualquier combinación de los mismos. Además, cuando se utiliza la administración repetida de un compuesto terapéutico, una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico dependerá aún más de factores, incluyendo, sin limitación, la frecuencia de administración, la vida media del compuesto terapéutico, o cualquier combinación de los mismos. Un experto en la técnica sabe que una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico descrito en la presente memoria puede extrapolarse a partir de ensayos *in vitro* y estudios de administración *in vivo* utilizando modelos animales antes de su administración a seres humanos.

Cabe esperar grandes variaciones en la cantidad eficaz necesaria en vista de las diferentes eficiencias de las diversas vías de administración. Por ejemplo, se espera que la administración oral de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria requiera niveles de dosificación más altos que la administración por inhalación. Del mismo modo, se esperaría que la administración sistémica de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria requiriera niveles de dosificación más altos que una administración local. Las variaciones en estos niveles de dosificación pueden ajustarse utilizando rutinas empíricas estándar de optimización, que son bien conocidas para una persona con conocimientos ordinarios en la técnica. Los niveles y pautas de dosificación terapéuticamente eficaces los determina preferentemente el médico que atiende al paciente teniendo en cuenta los factores antes mencionados. Un experto en la técnica reconocerá que el estado del individuo puede controlarse a lo largo de la terapia y que la cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria que se administra puede ajustarse en consecuencia.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma asociado con un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 %, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 100 %. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma asociado con un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, un máximo del 10 %, un máximo del 15 %, un máximo del 20 %, un máximo del 25 %, un máximo del 30 %, un máximo del 35 %, un máximo del 40 %, un máximo del 45 %, un máximo del 50 %, un máximo del 55 %, un máximo del 60 %, un máximo del 65 %, un máximo del 70 %, un máximo del 75 %, un máximo del 80 %, un máximo del 85 %, un máximo del 90 %, un máximo del 95 % o un máximo del 100 %. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria reduce un síntoma asociado con un trastorno asociado con la producción de andrógenos en, por ejemplo, aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 20 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 60 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 50 %, aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 100 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 90 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 80 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 %, o aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 %.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, al menos un 0,01

mg/kg/día, al menos un 0,025 mg/kg/día, al menos un 0,05 mg/kg/día, al menos un 0,075 mg/kg/día, al menos un 0,1 mg/kg/día, al menos un 0,25 mg/kg/día, al menos un 0,5 mg/kg/día, al menos un 0,75 mg/kg/día, al menos un 1,0 mg/kg/día, al menos un 2,5 mg/kg/día, al menos un 5,0 mg/kg/día, al menos un 7,5 mg/kg/día, al menos un 10 mg/kg/día, al menos un 25 mg/kg/día, o al menos un 50 mg/kg/día. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, al menos un 0,1 mg/kg/día, al menos un 0,2 mg/kg/día, al menos un 0,3 mg/kg/día, al menos un 0,4 mg/kg/día, al menos un 0,5 mg/kg/día, al menos un 0,6 mg/kg/día, al menos un 0,7 mg/kg/día, al menos un 0,8 mg/kg/día, al menos un 0,9 mg/kg/día, al menos un 1,0 mg/kg/día, al menos un 1,25 mg/kg/día, al menos un 1,5 mg/kg/día, al menos un 1,75 mg/kg/día, al menos un 2,0 mg/kg/día, al menos un 2,25 mg/kg/día, al menos un 2,5 mg/kg/día, al menos un 2,75 mg/kg/día, al menos un 3,0 mg/kg/día, al menos un 3,25 mg/kg/día, al menos un 3,5 mg/kg/día, al menos un 3,75 mg/kg/día, al menos un 4,0 mg/kg/día, al menos un 4,25 mg/kg/día, al menos un 4,5 mg/kg/día, al menos un 4,75 mg/kg/día, o al menos un 5,0 mg/kg/día. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria generalmente está en el intervalo de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, de 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. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 450 mg/día, o aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 500 mg/día.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día. Una cantidad eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, al menos un 1 µM/día, al menos un 5 µM/día, al menos un 10 µM/día, al menos un 50 µM/día, al menos un 100 µM/día, al menos un 200 µM/día, al menos un 300 µM/día, al menos un 400 µM/día, al menos un 500 µM/día, al menos un 600 µM/día, al menos un 700 µM/día, al menos un 800 µM/día, al menos un 900 µM/día, or al menos un 1.000 µM/día. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, or aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. Una cantidad eficaz de la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, por ejemplo, al menos un 0,01 mg/kg/día, al menos un 0,025 mg/kg/día, al menos un 0,05 mg/kg/día, al menos un 0,075 mg/kg/día, al menos un 0,1 mg/kg/día, al menos un 0,25 mg/kg/día, al menos un 0,5 mg/kg/día, al menos un 0,75 mg/kg/día, al menos un 1,0 mg/kg/día, al menos un 2,5 mg/kg/día, al menos un 5,0 mg/kg/día, al menos un 7,5 mg/kg/día, o al menos un 10 mg/kg/día. Una cantidad eficaz de la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a

aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Una cantidad eficaz de la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, por ejemplo de al menos 0,1 mg/día, al menos 0,5 mg/día, al menos 1 mg/día, al menos 2,5 mg/día, al menos 5 mg/día, al menos 7,5 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. Una cantidad eficaz de la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, or aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria se encuentra generalmente en el intervalo de aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día. Una cantidad eficaz de una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, por ejemplo, al menos un 1 µM/día, al menos un 5 µM/día, al menos un 10 µM/día, al menos un 50 µM/día, al menos un 100 µM/día, al menos un 200 µM/día, al menos un 300 µM/día, al menos un 400 µM/día, al menos un 500 µM/día, al menos un 600 µM/día, al menos un 700 µM/día, al menos un 800 µM/día, al menos un 900 µM/día, or al menos un 1.000 µM/día. En otros aspectos de esta realización, una cantidad eficaz de la benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, aproximadamente 10 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, o aproximadamente 25 µM/día a aproximadamente 1.000 µM/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente

0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria puede ser, 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Una cantidad eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, de 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra 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 divulgado en la presente memoria puede ser, 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un ácido graso divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 100 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 200 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 400 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 600 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 800 µM/día, aproximadamente 1 µM/día a aproximadamente 1.000

μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 100 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 200 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 400 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 600 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 800 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 100 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 200 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 400 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 600 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 800 μM/día, o aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,25 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 0,75 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 2,5 mg/kg/día, aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, o aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina descrita en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 0,1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 0,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 17,5 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 30 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 20 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 60 mg/día, aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 80 mg/día, o aproximadamente 2,5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día.

Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria generalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, 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. Junto con una benzo(iso)oxazolepiperidina divulgada en la presente memoria, una cantidad eficaz de un inhibidor de la 5α reductasa divulgado en la presente memoria puede ser, por ejemplo, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 100 μM/día, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 200 μM/día, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 400 μM/día, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 600 μM/día, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 800 μM/día, aproximadamente 1 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 100 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 200 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 400 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 600 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 800 μM/día, aproximadamente 10 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 100 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 200 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 400 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 600 μM/día, aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 800 μM/día, or aproximadamente 25 μM/día a aproximadamente 1.000 μM/día.

La dosificación puede ser única o acumulativa (dosificación en serie), y puede determinarse fácilmente para un experto en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos puede comprender una administración única de una dosis eficaz de una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria. Alternativamente, el tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos puede comprender múltiples administraciones de una dosis eficaz de una composición farmacéutica llevada a cabo durante una intervalo de períodos de tiempo, como, por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, una vez cada varios días o una vez a la semana. El momento de la administración puede variar de una persona a otra, dependiendo de factores como la gravedad de los síntomas. Por ejemplo, una dosis eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede administrarse a una persona una vez al día durante un periodo de tiempo indefinido, o hasta que la persona deje de necesitar el tratamiento. Un experto en la técnica reconocerá que el estado del individuo puede controlarse a lo largo del tratamiento y que la cantidad eficaz de la composición farmacéutica divulgada en la presente memoria que se administra puede ajustarse en consecuencia.

Diversas vías de administración pueden ser útiles para administrar un compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, según un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado con la producción de andrógenos divulgado en la presente memoria. Una composición farmacéutica puede administrarse a un individuo por cualquiera de una variedad de medios dependiendo, por ejemplo, del tipo de trastorno asociado a la producción de andrógenos que se va a tratar, la localización del trastorno asociado a la producción de andrógenos que se va a tratar, el compuesto o composición terapéutica específica utilizada, u otro compuesto a incluir en la composición, y los antecedentes, factores de riesgo y síntomas del individuo. Como tales, las vías de administración tópica, enteral o parenteral pueden ser adecuadas para tratar un trastorno asociado con la producción de andrógenos divulgada en la presente memoria y dichas vías incluyen la administración local y sistémica de un compuesto o composición terapéutica divulgada en la presente memoria. Las composiciones que comprenden ya sea un solo compuesto terapéutico divulgado en la presente memoria, o dos o más compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria están destinados a uso inhalado, tópico, intranasal, sublingual, inyección, infusión, instilación, rectal y/o vaginal pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria puede administrarse a un individuo en una única formulación o en formulaciones separadas, para una administración combinada, simultánea o secuencial. A un individuo se le administra una primera composición que comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y una segunda composición que comprende otro compuesto terapéutico como un ácido graso, un inhibidor de la 5α-reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. Se administra a un individuo una primera composición que comprende al menos una benzo(iso)oxazolepiperidina y una segunda composición que comprende al menos otro compuesto terapéutico como un ácido graso, un inhibidor de la 5α-reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo.

Se administra a un individuo una composición que comprende una benzo(iso)oxazolepiperidina y otro compuesto terapéutico como un ácido graso, un inhibidor de la 5α-reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo. Se administra a un individuo una composición que comprende al menos una benzo(iso)oxazolepiperidina y al menos otro compuesto terapéutico como un ácido graso, un inhibidor de la 5α-reductasa, un agente quimioterapéutico o un agente antiproliferativo.

Una composición farmacéutica divulgada en la presente memoria también puede administrarse a un individuo en combinación con otros compuestos terapéuticos para aumentar el efecto terapéutico global del tratamiento. El uso de múltiples compuestos para tratar una indicación puede aumentar los efectos beneficiosos al tiempo que reduce la presencia de efectos secundarios.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se refieren al tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos y, por lo tanto, no sólo son ilustrativos de la invención, sino también de otros desarrollos que no se reivindican. El ejemplo 6 ilustra la invención, pero no limita su alcance, que queda definido por las reivindicaciones.

Ejemplo comparativo 1

Ensayo de inhibición de la enzima HSD10

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

Las células PC3 son de una línea celular derivada de un cáncer de próstata refractario a las hormonas y se sabe que sobreexpresan 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, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo F12K, 7 % de suero fetal de ternera, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 50 µM de clorpromazina (un antipsicótico típico) en medios de tratamiento PC3 (medio nutritivo F12K, 125 µM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico); 50 µM de clozapina (un antipsicótico atípico) en medios de tratamiento PC3; 50 µM Clomipramina (un antidepresivo tricíclico) en medios de tratamiento PC3; 50 µM de risperidona (un antipsicótico atípico) en medios de tratamiento PC3; 50 µM de difenhidramina (un sedante) en medios de tratamiento PC3. Las pruebas de la línea celular se realizaron en presencia y ausencia de testosterona para su comparación. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Tras eliminar el PBS, se determinó el número de células mediante un ensayo de LDH de células lisadas (ensayo de citotoxicidad no radiactiva CytoTox 96 (LDH Assay); Promega, Co., Madison WI). Las células se lisaron con Triton-X al 0,9% en PBS durante 2 horas a 37 °C, 5 % CO_2 y 50 µL de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se agregaron aproximadamente 50 µl de reactivo de ensayo CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Tras agregar 50 µl de reactivo de parada, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de células se calculó normalizando los recuentos experimentales, en los que el 100 % corresponde a las células que no recibieron tratamiento farmacológico y el 0 % a las lecturas de los pocillos que no contenían células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

Como se ve en la tabla 1, la risperidona mostró un efecto inhibitorio tanto en el rendimiento oxidativo (88 % de inhibición) como en el reductivo (63 % de inhibición) de HSD10. Ningún otro fármaco probado parecía haber inhibido eficazmente tanto el rendimiento oxidativo como el reductor de la HSD10.

Tabla 1. Actividad enzimática de HSD10 en presencia de diferentes fármacos

Fármaco	Actividad oxidativa		Actividad reductora	
	Tasa (µM/min)	Inhibición de fármacos	Tasa (µM/min)	Inhibición de fármacos
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 %

Se realizó un ensayo de inhibición del metabolismo celular para determinar el efecto de diferentes ácidos grasos sobre la tasa metabólica celular. Los ácidos grasos probados fueron el ácido α-linolénico, ácido graso omega 3 (ALA), el ácido araquidónico, el ácido graso omega 6 (AA), el ácido linoleico conjugado 9Z, 11E, el ácido graso omega 7 (CLA),

el ácido docosahexaenoico, el ácido graso omega 3 (DHA), el ácido eicosapentaenoico, el ácido graso omega 3 (EPA), el ácido oleico, el ácido graso omega 9 (OA), el ácido ricinoleico, el ácido graso omega 9 hidroxilado (RA).

Las células PC3 son de una línea celular derivada de un cáncer de próstata refractario a las hormonas y se sabe que sobreexpresan 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, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo F12K, 7 % de suero fetal de ternera, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM de ALA en medio de tratamiento PC3 (medio nutritivo F12K, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico); 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM de AA en medio de tratamiento PC3; 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM de CLA en medio de tratamiento PC3; 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM DHA en medios de tratamiento PC3; 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM EPA en medios de tratamiento PC3; 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM OA en medios de tratamiento PC3; y 20 µM, o 40 µM, o 60 µM, o 80 µM, o 100 µM RA en medios de tratamiento PC3. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 72 horas a 37 ºC, 5 % de CO_2, se agregaron 50 µL de reactivo Cell titre Blue Assay a cada pocillo y la placa se volvió a incubar a 37 ºC, 5 % de CO_2, durante 24 horas más, 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 que se muestran a continuación se han normalizado de tal forma que el 100 % representa células que han crecido en presencia de medios sin fármacos, y el 0 % representa pocillos que no contienen células.

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

Tabla 2. Actividad metabólica celular en presencia de diferentes ácidos grasos

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

Ejemplo comparativo 2

Ensayo de inhibición del crecimiento celular

Para determinar si la risperidona podría ser efectiva en la inhibición del crecimiento de células cancerosas que sobreexpresan HSD10, se realizó un ensayo de LDH de células lisadas utilizando células de una línea celular PC3.

Las células PC3 son de una línea celular derivada de un cáncer de próstata refractario a las hormonas y se sabe que sobreexpresan 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, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo F12K, 7 % de suero fetal de ternera, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 12,5 µM, 25 µM o 50 µM de risperidona en medio de tratamiento PC3 (medio nutritivo F12K, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 45 mg/L de ácido ascórbico); 12,5 µM, 25 µM o 50 µM de CLA en medio de tratamiento PC3; 12,5 µM, 25 µM o 50 µM de DHA en medio de tratamiento PC3; 12. 5 µM de risperidona y 12,5 µM de CLA, DHA o 5 µM de risperidona y 12,5 µM de CLA, DHA o ambos en medios de tratamiento PC3; 25 µM de risperidona y 25 µM de CLA, DHA o ambos en medios de tratamiento PC3; y 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA, DHA o ambos en medios de tratamiento PC3. Las pruebas de la línea celular se realizaron en presencia y ausencia de testosterona

para su comparación. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Tras eliminar el PBS, se determinó el número de células mediante un ensayo de LDH de células lisadas (ensayo de citotoxicidad no radiactiva CytoTox 96 (LDH Assay); Promega, Co., Madison WI). Las células se lisaron con Triton-X al 0,9 % en PBS durante 2 horas a 37 °C, 5 % de CO_2 y 50 µL de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se agregaron aproximadamente 50 µl de reactivo de ensayo CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Tras agregar 50 µl de reactivo de parada, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de células se calculó normalizando los recuentos experimentales, en los que el 100 % corresponde a las células que no recibieron tratamiento farmacológico y el 0 % a las lecturas de los pocillos que no contenían células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

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

Tabla 3. Actividad anticancerígena de la risperidona en células PC3

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

Para determinar la concentración óptima de risperidona y CLA necesaria para inhibir el crecimiento celular, se realizó un ensayo de LDH en células lisadas utilizando diversas concentraciones de risperidona y CLA. Se cultivaron células PC3 y se realizó un ensayo de LDH en células lisadas como se ha descrito anteriormente, con la salvedad de que los distintos tratamientos farmacológicos evaluados contenían 0 µM, 12,5 µM, 25 µM o 50 µM de risperidona en combinación con 0 µM, 6,25 µM, 12,5 µM, 25 µM, 50 µM o 100 µM de CLA (véase la Tabla 3).

Los datos demostraron que los tratamientos combinados que comprendían 50 µM de risperidona y 50 o 100 µM de CLA exhibían una inhibición del crecimiento de las células PC3 de aproximadamente 65 % (Tabla 4). Además, 50 µM de risperidona y 25 µM de CLA o 25 µM de risperidona y 50 µM de CLA mostraron una inhibición del crecimiento de las células PC3 de aproximadamente 50 % (Tabla 4). Todos estos efectos inhibidores fueron de naturaleza sinérgica, ya que el tratamiento con 25 µM o 50 µM de risperidona por sí solo sólo inhibió el crecimiento celular en un 20-30 % aproximadamente.

Tabla 4. Actividad anticancerígena de combinaciones de risperidona y CLA en 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 ±0,7	90 ±2,7	112 ±9,5	103 ±9,3	66 ±11,8
12,5 µM	81 ±3,6	114 ±.2,2	112 ±7,1	95 ±2,5	-	-
25 µM	73 ±2,2	-	94 ±1,8	89 ±6,8	54 ±2,8	-

Tabla 4. Actividad anticancerígena de combinaciones de risperidona y CLA en 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**
50 µM	79 ±0,7	-	-	55 ±2,6	36 ±0,81	34 ±1,2

Ejemplo comparativo 3

Ensayo de inhibición del crecimiento celular

Para determinar si la risperidona podría ser eficaz para inhibir el crecimiento de células cancerosas que sobreexpresan HSD10, se realizó un ensayo de LDH de células lisadas utilizando células tomadas 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 las cuales se sabía que sobreexpresaba HSD10, y una línea celular no cancerosa.

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular de cáncer de próstata que sobreexpresa HSD10, se realizó un ensayo LDH de células lisadas en células PC3 como se describe en el ejemplo 2, excepto que los diversos tratamientos farmacológicos evaluados contenían: 50 µM de risperidona en medios de tratamiento PC3; 50 µM de CLA en medios de tratamiento PC3; 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA en medios de tratamiento PC3; 50 µM de risperidona y 1 µM de testosterona (T) en medios de tratamiento PC3; 50 µM de risperidona, 50 µM de CLA y 1 µM de testosterona en medios de tratamiento PC3.

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular de cáncer de pulmón que sobreexpresa HSD10, se sembraron células A549 a una densidad de 2.000 células por pozo en una placa de 96 pozos, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutriente DMEM, 10 % suero fetal de ternera, 2 mM L-glutamina). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 50 µM de risperidona en medio de tratamiento A459 (medio nutritivo DMEM, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina); 50 µM de CLA en medio de tratamiento A459; 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA en medio de tratamiento A459; 50 µM de risperidona y 1 µM de testosterona en medio de tratamiento A459; 50 µM de risperidona, 50 µM de CLA y 1 µM de testosterona en medio de tratamiento A459. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular de cáncer de mama que sobreexpresa HSD10, se sembraron células MCF7 a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo EMEM, 10 % suero fetal de ternera, 2 mM L-glutamina, 0,1 mM aminoácidos no esenciales). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 50 µM de risperidona en medio de tratamiento MCF7 (medio nutritivo EMEM, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 0,1 mM de aminoácidos no esenciales).1 mM de aminoácidos no esenciales); 50 µM de CLA en medios de tratamiento MCF7; 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA en medios de tratamiento MCF7; 50 µM de risperidona y 1 µM de testosterona en medios de tratamiento MCF7; 50 µM de risperidona, 50 µM de CLA y 1 µM de testosterona en medios de tratamiento MCF7. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular de cáncer de ovario que sobreexpresa HSD10, se sembraron células OVCAR-3 a una densidad de 8.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo RPMI-1640, 20 % de suero fetal de ternera, 2 mM L-glutamina, 0,01 mg/mL de insulina, 4,5 g/L de glucosa, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato sódico). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 50 µM de risperidona en medio de tratamiento OVCAR-3 (medio nutritivo RPMI-1640, 0,5 % de suero fetal de ternera, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 0,01 mg/mL de insulina, 4,5 g/L de glucosa, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato sódico).5 g/L de glucosa, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato sódico); 50 µM de CLA en los medios de tratamiento de OVCAR-3; 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA en los medios de tratamiento de OVCAR-3; 50 µM de risperidona y 1 µM de testosterona en los medios de tratamiento de OVCAR-3; 50 µM de

risperidona, 50 µM de CLA y 1 µM de testosterona en los medios de tratamiento de OVCAR-3. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular no cancerosa, células VERO, derivadas de células renales) se sembraron a una densidad de 2.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 48 horas en medio de crecimiento estándar (medio nutritivo EMEM, 10 % de suero fetal de ternera, 2 mM L-glutamina, 1 mM piruvato de sodio). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por el tratamiento farmacológico adecuado, como se indica a continuación: 50 µM de risperidona en medio de tratamiento VERO (medio nutritivo EMEM, 125 uM de BSA libre de ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina, 1 mM de piruvato sódico); 50 µM de CLA en medio de tratamiento VERO; 50 µM de risperidona y 50 µM de CLA en medio de tratamiento VERO; 50 µM de risperidona y 1 µM de testosterona en medio de tratamiento VERO; 50 µM de risperidona, 50 µM de CLA y 1 µM de testosterona en medio de tratamiento VERO. Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 96 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se eliminó el sobrenadante de todos los pocillos de células, y las células se lavaron con 200 µl de PBS.

Tras eliminar el PBS de los cultivos celulares descritos anteriormente, se determinó el número de células mediante un ensayo de LDH de células lisadas. Las células se lisaron con Triton-X al 0,9 % en PBS durante 2 horas a 37 °C, 5 % de CO_2 y 50 µL de este lisado celular se transfirieron a una placa nueva de 96 pocillos. Se agregaron aproximadamente 50 µl de reactivo de ensayo CytoTox 96 al lisado celular transferido y esta mezcla se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20 minutos. Tras agregar 50 µl de reactivo de parada, se determinó la absorbancia óptica de cada mezcla incubada a 492 nm. El porcentaje de células se calculó normalizando los recuentos experimentales, en los que el 100 % corresponde a las células que no recibieron tratamiento farmacológico y el 0 % a las lecturas de los pocillos que no contenían células. La media y el error estándar se calcularon a partir de al menos 3 pocillos.

Los resultados muestran que 50 µM de risperidona exhibieron aproximadamente 50 % de inhibición del crecimiento de células PC3, más de 60 % de inhibición del crecimiento de células A549, aproximadamente 65 % de inhibición del crecimiento de células MCF7, y aproximadamente 35 % de inhibición del crecimiento de células OVCAR-3 (Tabla 3). Además, el CLA en combinación con risperidona demostró un efecto sinérgico de inhibición del crecimiento en la mayoría de las líneas celulares de cáncer probadas. Por tanto, 50 µM de risperidona en combinación con CLA mostraron más de un 60 % de inhibición del crecimiento de las células PC3, casi un 100 % de inhibición del crecimiento de las células A549 y más de un 70 % de inhibición del crecimiento de las células MCF7 (Tabla 3). Es importante destacar que ni la risperidona ni el CLA tuvieron ningún efecto mensurable sobre el crecimiento de 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 en que la adición de una fuente externa de testosterona a las células tratadas con risperidona anuló parcialmente el efecto de la risperidona sola. Sin embargo, en presencia de CLA, la testosterona no consiguió anular el efecto de la risperidona. Esto sugiere que el CLA actúa sobre una ruta de la testosterona y la risperidona sobre otra ruta de la testosterona. Ninguna de las células de las líneas celulares ensayadas respondió a un tratamiento con testosterona 1 µM sin presencia de fármaco.

Tabla 5. Actividad anticancerígena 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

Tabla 5. Actividad anticancerígena 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**
VERO	94 ±1,7	98 ±2,7	94 ±3,5	96 ±0,9	98 ±1,8

Ejemplo comparativo 4

Ensayo de inhibición del crecimiento celular

Para determinar si la risperidona sola, o en combinación con CLA podría inhibir el crecimiento celular de células tomadas de una línea celular de cáncer pancreático que sobreexpresa HSD10, se realizó un ensayo de viabilidad celular basado en resazurina en células Bx-PC3.

Las células BxPC-3 son de una línea celular derivada de un adenocarcinoma pancreático humano y se sabe que sobreexpresan HSD10. Las células BxPC-3 se sembraron a una densidad de 4.000 células por pocillo en una placa de 384 pocillos, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO_2 durante 24 horas en medios de crecimiento estándar (medio nutritivo RPMI, 5% de suero fetal de ternera inactivado por calor, 2 mM de L-glutamina). A continuación, se retiró el medio con una pipeta y se sustituyó por 50 µl de medio de tratamiento BxPC-3 compuesto por 125 µM de BSA sin ácidos grasos, 2 mM de L-glutamina y uno de los siguientes tratamientos farmacológicos: 0,1 µM, 2 µM o 50 µM de risperidona; 0,1 µM, 2 µM o 50 µM de CLA; o 0,1 µM, 2 µM o 50 µM de risperidona y CLA (en cantidades equimolares). Tras la incubación en el tratamiento farmacológico durante 72 horas a 37 °C, 5 % de CO_2, se determinó el número de células viables mediante un ensayo de viabilidad celular basado en resazurina (PRESTOBLUE®; Invitrogen, Carlsbad, CA). A cada pocillo se le agregaron 7 µl de reactivo PRESTOBLUE® y las placas se incubaron durante 60 minutos a 37 °C, 5 % de CO_2. Tras la incubación, se determinó la intensidad de fluorescencia de cada pocillo utilizando un lector de microplacas mediante excitación a 570 nm y registro de la emisión a 600 nm. El porcentaje del número de células viables se calculó normalizando la intensidad de fluorescencia experimental, donde el 100 % se establece para las células que no reciben tratamiento farmacológico (células que metabolizan a un ritmo óptimo), y el 0 % se establece para las lecturas de las células tratadas con Paclitaxel (células que no metabolizan en absoluto debido a su destrucción por el fármaco anticancerígeno). Un valor inferior al 50 % podría considerarse una indicación útil de eficacia potencial.

Tabla 6. Actividad anticancerígena de la risperidona en células de cáncer de páncreas			
Tratamiento con fármaco	**0,1 uM**	**2 uM**	**50 uM**
Risperidona	94 %	85 %	40 %
CLA	103 %	71 %	119 %
Risperidona:CLA	83 %	50 %	16 %

Los resultados muestran que la risperidona sola inhibió el crecimiento de células cancerosas, exhibiendo aproximadamente el 60 % de inhibición del crecimiento de células Bx-PC3 a 50 µM (Tabla 6). Sorprendentemente, a pesar de no tener ningún efecto citostático o citotóxico por sí solo, CLA, en combinación con la risperidona, tuvo un efecto sinérgico, con combinaciones equimolares inhibiendo el crecimiento de células Bx-PC3 en aproximadamente 50 % a 2 uM y aproximadamente 84 % a 50 uM.

Ejemplo comparativo 5

Estudios con modelos animales in vivo sobre el cáncer de próstata

Se realizaron estudios *in* vivo para determinar el efecto de risperidona en combinación con ácido ruménico en el crecimiento de tumores prostáticos ortotópicos en un modelo de xenoinjerto de ratón utilizando células BxPC-3 marcadas con luciferasa. Los ratones macho inmunodeficientes (ratones atímicos desnudos) se aclimataron en el 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 en la próstata 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. El día 7 se inició un régimen de tratamiento de cinco semanas. Tanto el fármaco individual como la combinación de dosis altas y bajas se examinaron administrando los fármacos dos veces al día en función del peso corporal individual mediante un protocolo de escalado de dosis (Tabla 7). Si los tumores crecían por encima de un nivel predeterminado, o los ratones perdían más del 10 % de su peso corporal, eran sacrificados. Se extirpó, pesó y midió el tumor primario. Se tomaron imágenes de órganos individuales para evaluar la carga metastásica.

Tabla 7. Régimen de dosificación de los grupos de animales

Día	Grupo de animales					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
	Vehículo	**Risperidona**	**ácido ruménico**	**Combinación de dosis bajas***	**Combinación de dosis altas***	**Docetaxel**
7	-	0,25 mg/kg oral BID	0,18 mg/kg oral BID	0,25 mg/kg 1:1 combinación oral BID	0,25 mg/kg 1:1 combinación oral BID	5 mg/kg i.v. dos veces por semana, más vehículo oral BID (como Grupo 1)

(continuación)

Día	Grupo de animales					
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**
	Vehículo	**Risperidona**	**ácido ruménico**	**Combinación de dosis bajas***	**Combinación de dosis altas***	**Docetaxel**
11	-	0,5 mg/kg oral BID	0,35 mg/kg oral BID	0,5 mg/kg1:1 combinación oral BID	0,5 mg/kg1:1 combinación oral BID	5 mg/kg i.v. dos veces por semana, más vehículo oral BID (como Grupo 1)
15	-	1,0 mg/kg oral BID	0,70 mg/kg oral BID	0,5 mg/kg1:1 combinación oral BID	1,0 mg/kg1:1 combinación oral BID	5 mg/kg i.v. dos veces por semana, más vehículo oral BID (como Grupo 1)

* las dosis combinadas se calcularon en función de la dosificación de risperidona; el ácido ruménico se agregó a un nivel equimolar.

Un parámetro de mayor eficacia medido fue la supervivencia animal en cada grupo, tanto en términos de supervivencia global al final del estudio como de tasa de supervivencia. A los animales del grupo 1 se les administró un vehículo que sirvió de control negativo y mostraron una supervivencia global del 45 % (Tabla 8). Los animales del grupo 6 fueron dosificados con Docetaxel y sirvieron como control positivo; este grupo mostró una supervivencia del 100 % en el día 40 (Tabla 8). En cuanto a los grupos en los que sólo se administró un fármaco, el grupo 2 (Risperidona) mostró una supervivencia global del 33 %, mientras que el grupo 3 (ácido ruménico) mostró una supervivencia global del 45 % (Tabla 8). Estos resultados indican que la administración de un único fármaco por sí sola fue ineficaz en el tratamiento del cáncer de próstata. Por otra parte, los grupos en los que se administró una combinación de fármacos revelaron una mayor supervivencia global de los animales. Los animales de los grupos 4 y 5 recibieron dosis bajas y altas de combinaciones de risperidona y ácido ruménico. Los animales del grupo 4 mostraron una supervivencia global del 70 %, mientras que los del grupo 5 mostraron una supervivencia global del 64 % (Tabla 8). Estos resultados demuestran una interacción sinérgica entre la risperidona y el ácido ruménico, ya que ninguno de los dos fármacos por sí solo fue eficaz, pero en combinación estos fármacos aumentaron la supervivencia global al menos 1,4 veces y hasta 2,1 veces. Por tanto, tanto las combinaciones de dosis bajas como altas de fármacos mostraron una mayor eficacia al mejorar la supervivencia global de los animales tratados.

Tabla 8. Régimen de dosificación de los grupos de animales

Grupo	Supervivencia del 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, excepto para el grupo 5 que tenía suficientes ratones vivos para calcular en el día 40.

Con respecto a la tasa de supervivencia, se observó un descenso en la supervivencia de los animales del grupo 1 (Vehículo) en el día 27, con una pérdida de casi el 20 % de los animales, y continuó descendiendo de forma constante durante el transcurso del estudio (La figura 2). Los animales del grupo 6 (Docetaxel) mostraron una supervivencia del 100 % a lo largo del estudio (La figura 2). De forma similar a la supervivencia global, los animales pertenecientes a los grupos en los que sólo se administró un único 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 el inicio de la letalidad tumoral, ya que la disminución de la tasa de supervivencia se retrasó hasta el día 34, con sólo un 10 % de pérdida de animales. Sin embargo, a continuación se observó una rápida disminución de la tasa de supervivencia, lo que dio lugar a una supervivencia de sólo el 33 % de los animales en el día 40 (La figura 2). Del mismo modo, los animales del grupo 3 (ácido ruménico) mostraron una disminución de la tasa de supervivencia en el día 27. Aunque la supervivencia se mantuvo alta, con sólo aproximadamente 10 % de pérdida de animales en el día 34, se produjo un brusco descenso de las tasas de supervivencia hasta que sólo el 45 % de los ratones estaban vivos en el día 40 (La figura 2). En cambio, tanto el inicio de la letalidad tumoral como la tasa de supervivencia mejoraron en los animales tratados con la terapia combinada. Por ejemplo, no se observó un descenso de la tasa de supervivencia hasta el día 34, con una pérdida de animales de aproximadamente el 10 % (Grupo 5) o el 34 % (Grupo 4) (La figura 2). En el día 40, el 70 % de los animales del grupo 4 estaban vivos, mientras que el 64 % de los animales del grupo 5 también lo estaban (La figura 2). Estos resultados demuestran que tanto las combinaciones de fármacos a dosis bajas como a dosis altas mostraron una mayor eficacia al aumentar las tasas de supervivencia tanto en términos de retraso de la aparición de la letalidad tumoral como de mejora de la tasa de supervivencia en los animales tratados.

Otro parámetro de mayor eficacia medido fue la inhibición del crecimiento del tumor de próstata. Los animales del grupo 1 (Vehículo) seccionados como control negativo no mostraron inhibición del crecimiento tumoral, mientras que los animales del grupo 6 (Docetaxel) seccionados como control positivo mostraron una inhibición del crecimiento tumoral del 94 % (Tabla 8). Los grupos de animales tratados con un único régimen farmacológico mostraron escasos efectos en la inhibición del crecimiento tumoral. Los animales del grupo 2 (Risperidona) mostraron sólo un 16 % de inhibición del crecimiento tumoral (Tabla 8). Del mismo modo, los animales del grupo 3 (ácido ruménico) mostraron sólo un 21 % de inhibición del crecimiento tumoral (Tabla 8). En cambio, los grupos de animales tratados con combinaciones de fármacos de dosis alta y baja mostraron una inhibición significativa del crecimiento tumoral. 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 8). El análisis de la inhibición del crecimiento tumoral a lo largo del estudio indicó que la tasa de inhibición del crecimiento tumoral era constante (La figura 3). Estos resultados demuestran que tanto las combinaciones de fármacos a dosis bajas como a dosis altas mostraron un aumento de la eficacia al inhibir drásticamente el crecimiento tumoral.

Por último, se evaluó la salud general y el estado general de los animales de cada grupo controlando el peso corporal a lo largo del estudio. Los animales de los grupos 1 (Vehículo) y 6 (Docetaxel) mostraron 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 bajas como altas de fármacos no afectaron negativamente a la salud general ni al estado general de los animales. Por el contrario, aunque demostró eficacia, la administración de docetaxel tuvo consecuencias adversas sobre la salud general y el estado general de los animales.

Ejemplo 6

Estudios con modelos animales in vivo sobre el cáncer de páncreas

Se realizaron estudios *in vivo* para determinar el efecto de la risperidona en combinación con el ácido ruménico sobre el crecimiento de tumores pancreáticos ortotópicos en un modelo de xenoinjerto de ratón utilizando células BxPC-3 marcadas con luciferasa. Los ratones macho inmunodeficientes (ratones atímicos desnudos) se aclimataron en el laboratorio durante al menos una semana antes de la implantación del tumor. Las células BxPC-3 obtenidas directamente del cultivo in vitro se inyectaron en el páncreas el día 0. Los animales se dividieron en cuatro grupos de 10 ratones cada uno que se sometieron al siguiente régimen de tratamiento: grupo 1, administración oral diaria de vehículo compuesto por etanol al 1 % (v/v), PEG 400 al 20 % (v/v), solución ácida al 79 % (v/v) y TWEEN™ 80 al 0,4 % (p/v) a un pH final de 3,1-3,3 (Control); grupo 2, administración intraperitoneal de 60 mg/kg del compuesto de referencia gemcitabina cada tercer día durante cuatro rondas seguidas de una semana de descanso antes de repetir la dosificación; grupo 3, administración oral diaria de 1 mg/kg del compuesto de prueba VAL401; y grupo 4, administración diaria de 2 mg/kg del compuesto de prueba VAL401. La administración de los compuestos de prueba y de referencia comenzó el día 1 y continuó hasta el día 33. Se midió el peso corporal de los animales dos veces por semana durante la fase de vida y se recogieron muestras de sangre de la vena safena de todos los animales 2 horas después de la administración del compuesto en el día 24 del estudio para realizar los análisis de PK. El tamaño del tumor primario y las metástasis se evaluaron mediante mediciones de bioluminiscencia en los días 6, 13, 20, 27 y 34 utilizando un sistema de imágenes fluorescentes. Los animales fueron sacrificados el día 34. Al finalizar, se recogieron y congelaron los tejidos cerebrales. Se pesaron los tumores, se midieron en tres dimensiones y, a continuación, se fijaron e incrustaron en parafina para una posible evaluación histopatológica. También se recogieron bazo, hígado y pulmones para posibles análisis.

El análisis estadístico se realizó con el software estadístico R (versión 3.1.2). Los parámetros con múltiples mediciones en diferentes puntos temporales por animal se analizaron mediante modelos de efectos mixtos y contrastes de modelos. Los modelos tenían efectos fijos para el tratamiento, el punto temporal y su interacción. Los valores p obtenidos se ajustaron para comparaciones múltiples en caso necesario. Los parámetros de valoración continua se analizaron mediante pruebas paramétricas o no paramétricas. Si los grupos estaban distribuidos normalmente con igual varianza, se utilizó el ANOVA paramétrico unidireccional seguido de la prueba post hoc HSD de Tukey. Si los supuestos no se cumplían como tales o tras la transformación de los datos (por ejemplo, logarítmica), se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de la prueba U de Mann-Whitney.

El resumen de los resultados obtenidos se presenta en la tabla 9. Con respecto al grupo 2, el tratamiento con gemcitabina no tuvo ningún efecto sobre el aumento de peso corporal de los animales en comparación con el tratamiento con vehículo (Tabla 9). Los animales tratados con gemcitabina mostraron una disminución estadísticamente significativa del volumen del tumor pancreático en comparación con el grupo del vehículo (Tabla 9). Aunque no fueron estadísticamente diferentes en comparación con el grupo del vehículo, los animales tratados con gemcitabina también mostraron una tendencia a la disminución del peso del tumor pancreático, así como de los parámetros de imagen de bioluminiscencia (área, radiación media y flujo total) en el día 34 (Tabla 9).

Con respecto a los grupos 3 y 4, el tratamiento con VAL401 en cualquiera de las dosis no tuvo ningún efecto sobre el aumento de peso corporal de los animales en comparación con el tratamiento con vehículo (Tabla 9). Los animales tratados con VAL401 exhibieron una disminución estadísticamente significativa del volumen del tumor pancreático en ambas dosis estudiadas y se observó la misma tendencia en el peso del tumor pancreático en comparación con el grupo del vehículo (Tabla 9). Además, los animales tratados con VAL401 mostraron una disminución estadísticamente significativa del área de evaluación del parámetro de imagen de bioluminiscencia en comparación con el grupo del vehículo el día 34 y se observó la misma tendencia en otros parámetros de imagen de bioluminiscencia (radiación promedio y flujo total) (Tabla 9).

Tabla 9. Resumen de datos

PARÁMETRO	**Gemcitabina**	**VAL401 dosis 1 mg/kg**	**VAL401 dosis 2 mg/kg**
Peso corporal			
Curvas de peso corporal	NS	NS	NS
Peso corporal en el momento del sacrificio en relación con el peso corporal del día -1	NS	NS	NS
Volumen tumoral			
Peso del tumor pancreático	NS	NS	NS
Volumen del tumor pancreático	↓**	↓*	↓**
Imágenes de bioluminiscencia			

(continuación)

PARÁMETRO	Gemcitabina	VAL401 dosis 1 mg/kg	VAL401 dosis 2 mg/kg
Área	NS	NS	NS
Radiación promedio	NS	NS	NS
Flujo total	NS	NS	NS
Área (día 34)	NS	1*	1*
Radiación promedio (día 34)	NS	NS	NS
Flujo total (día 34)	NS	NS	NS
Notación: *** = diferencia estadísticamente significativa con valor p < 0,001, ** = valor p < 0,01, * = valor p < 0,05, a = valor p < 0,1, y NS = no significativo.			

Ejemplo comparativo 7

Estudios de modelos animales in vivo de cáncer de pulmón no microcítico

Se realizaron estudios *in vivo* para determinar el efecto de la risperidona en combinación con el ácido ruménico sobre el crecimiento de un tumor subcutáneo de cáncer de pulmón de células no pequeñas en un modelo de xenoinjerto de ratón. Los ratones hembra MF1 fueron aclimatados al laboratorio durante al menos una semana antes de la implantación del tumor. Las células H2228 obtenidas directamente del cultivo in vitro se inyectaron por vía subcutánea el día 0. Los animales se dividieron en cinco grupos de 15 ratones cada uno que se sometieron al siguiente régimen de tratamiento: grupo 1, administración oral diaria del vehículo; grupo 2, administración oral diaria de 50 mg/kg del compuesto de referencia crizotinib; grupo 3, administración oral diaria de 0,1 mg/kg del compuesto de prueba VAL401; y grupo 4, administración oral diaria de 0,5 mg/kg del compuesto de prueba VAL401; grupo 5, administración oral diaria de 2 mg/kg del compuesto de prueba VAL401. La administración de los compuestos de prueba y de referencia comenzó el día 22 y continuó hasta el día 64. El peso corporal de los animales se midió diariamente durante toda la fase de vida y el tamaño del tumor primario se midió con calibradores en dos dimensiones tres veces por semana, calculándose los volúmenes mediante la fórmula 0,5(L × W × W). Los animales fueron sacrificados el día 65. Al finalizar, se pesaron los tumores y se midieron en tres dimensiones.

No se observaron diferencias significativas en el peso corporal durante el experimento. No se registraron acontecimientos adversos y ningún ratón fue eliminado antes de tiempo. Los datos se evaluaron de tal forma que se agruparon los grupos de tratamiento y se observó que los ratones tratados se dividían en categorías de "respondedores" y "no respondedores". el 40 % de los ratones tratados respondieron, y el crecimiento tumoral de los grupos se ve a continuación en la tabla 10. Se observa que el crecimiento tumoral de los animales que no responden al tratamiento es comparable al de los animales no tratados, lo que valida los criterios de "no respuesta" (Tabla 10). Se observa que los animales que responden presentan un crecimiento tumoral significativamente menor que los no tratados (Tabla 10).

Tabla 10. Resumen de datos

	Porcentaje de crecimiento tumoral (error estándar medio)			
	Día 50	Día 52	Día 55	Día 57
Sin tratar	31 % ±4,2 %	33 % ±4,3 %	37 % ±4,4 %	40 % ±4,5 %
No respondedores al tratamiento	31 % ±2,7 %	34 % ±2,9 %	41 % ±3,0 %	46 % ±3,1 %
Respondedores al tratamiento	17 % ±2,8 %	18 % ±2,5 %	19 % ±2,3 %	19 % ±2,0 %

Ejemplo comparativo 8

Tratamiento de un trastorno asociado a la producción de andrógenos

Un hombre de 58 años se queja de dificultad para orinar. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica al hombre un cáncer de próstata. El hombre es tratado sistémicamente mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se describe en la presente memoria. Se controla el estado del paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico determina que el tamaño de la próstata se ha reducido. En las revisiones a los tres y seis meses, el médico determina que se ha producido una nueva disminución del tamaño del tumor y que los niveles séricos de PSA se encuentran dentro de los valores normales. Esta reducción del tamaño del tumor y/o la reducción de los niveles séricos de PSA indican el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 67 años tratado previamente de cáncer de próstata con una terapia de depleción hormonal se queja de la reaparición de síntomas tales como la dificultad para orinar. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, el médico determina que el cáncer de próstata ha aumentado de masa y ha hecho metástasis en los huesos. El médico diagnostica al hombre un cáncer de próstata refractario a las hormonas. El hombre es tratado sistémicamente mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se describe en la presente memoria. Se controla el estado del paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico determina que el tamaño de la próstata no ha aumentado. En las revisiones a los tres y seis meses, el médico determina que se ha producido una disminución del tamaño del tumor y que los niveles séricos de PSA se encuentran dentro de los valores normales. Esta reducción del tamaño del tumor y/o la reducción de los niveles séricos de PSA indican el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Una mujer de 61 años se queja de una masa sólida en la mama izquierda. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica a la mujer un cáncer de mama. La mujer es tratada sistémicamente por administración oral de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se divulga en la presente memoria. Se controla el estado de la paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento de la masa se ha ralentizado. En las revisiones a los tres y seis meses, el médico determina que hay una disminución del tamaño del tumor. La reducción del tamaño del tumor indica el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Una mujer de 53 años se queja de dolor pélvico. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica a la mujer un cáncer de ovario. La mujer es tratada sistémicamente por administración oral de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se divulga en la presente memoria. Se controla el estado de la paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento del tumor maligno se ha ralentizado. En las revisiones a los tres y seis meses, la mujer indica que el dolor pélvico se ha reducido mucho y el médico determina que hay una disminución del tamaño del tumor. La reducción del dolor y/o del tamaño del tumor indica el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, Tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 69 años se queja de dolor torácico y de que le cuesta respirar y tiene sibilancias. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica al hombre un cáncer de pulmón. El hombre es tratado sistémicamente mediante la administración intravenosa de una composición farmacéutica que comprende risperidona

y ácido ruménico como se describe en la presente memoria. Se controla el estado del paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento del tumor maligno se ha ralentizado. En las revisiones a los tres y seis meses, el hombre indica que el dolor torácico se ha reducido, la respiración normal ha vuelto y el médico determina que hay una disminución del tamaño del tumor. La reducción del dolor y/o del tamaño del tumor indica el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 61 años se queja de dolor abdominal. Tras una anamnesis y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica al hombre un cáncer de páncreas. El hombre es tratado sistémicamente por administración oral una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se divulga en la presente memoria. Se controla el estado del paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que el crecimiento del tumor maligno se ha ralentizado. En las revisiones a los tres y seis meses, el hombre indica que el dolor abdominal se ha reducido mucho y el médico determina que hay una disminución del tamaño del tumor. La reducción del dolor y/o del tamaño del tumor indica el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, Tales como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo o cualquier combinación de los mismos puede utilizarse en el tratamiento de este cáncer.

Un hombre de 20 años empieza a perder pelo en el cuero cabelludo. Tras una historia clínica y una exploración física rutinarias, un médico diagnostica al hombre alopecia androgénica. El hombre es tratado localmente mediante la administración tópica de una composición farmacéutica que comprende risperidona y ácido ruménico como se describe en la presente memoria. Se realiza un seguimiento del estado del paciente y, aproximadamente un mes después del tratamiento, el médico observa que la pérdida de cabello se ha ralentizado. En las revisiones a los tres y seis meses, el hombre indica que ha notado un rebrote en las zonas del cuero cabelludo donde se produjo la caída del cabello y el médico determina que hay una mayor disminución de la caída. Esta reducción de la caída del cabello y/o el crecimiento de cabello nuevo indican el éxito del tratamiento con la composición divulgada en la presente memoria. De manera similar, una composición farmacéutica cualquiera de las otras benzo(iso)oxazolepiperidinas divulgadas en la presente memoria y/o cualquiera de los otros ácidos grasos divulgados en la presente memoria, 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, puede formularse en una composición farmacéutica y administrarse al paciente como se ha descrito anteriormente. Además, la administración de otros compuestos terapéuticos divulgados en la presente memoria, como, por ejemplo, un inhibidor de la 5α reductasa, puede utilizarse en el tratamiento de esta pérdida de cabello.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un adenocarcinoma pancreático, comprendiendo la composición una cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona y una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido ruménico, en la que existe un efecto sinérgico entre la cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona y la cantidad terapéuticamente eficaz de ácido ruménico

2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de risperidona es desde 0,1 mg/día a 20 mg/día.

3. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz de la risperidona es desde 0,01 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día.

4. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido ruménico es de al menos 1 mg/día.

5. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz del ácido ruménico es desde 0,01 mg/kg/día a 0,5 mg/kg/día.

6. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además uno o más portadores farmacéuticos y/o uno o más componentes farmacéuticos.

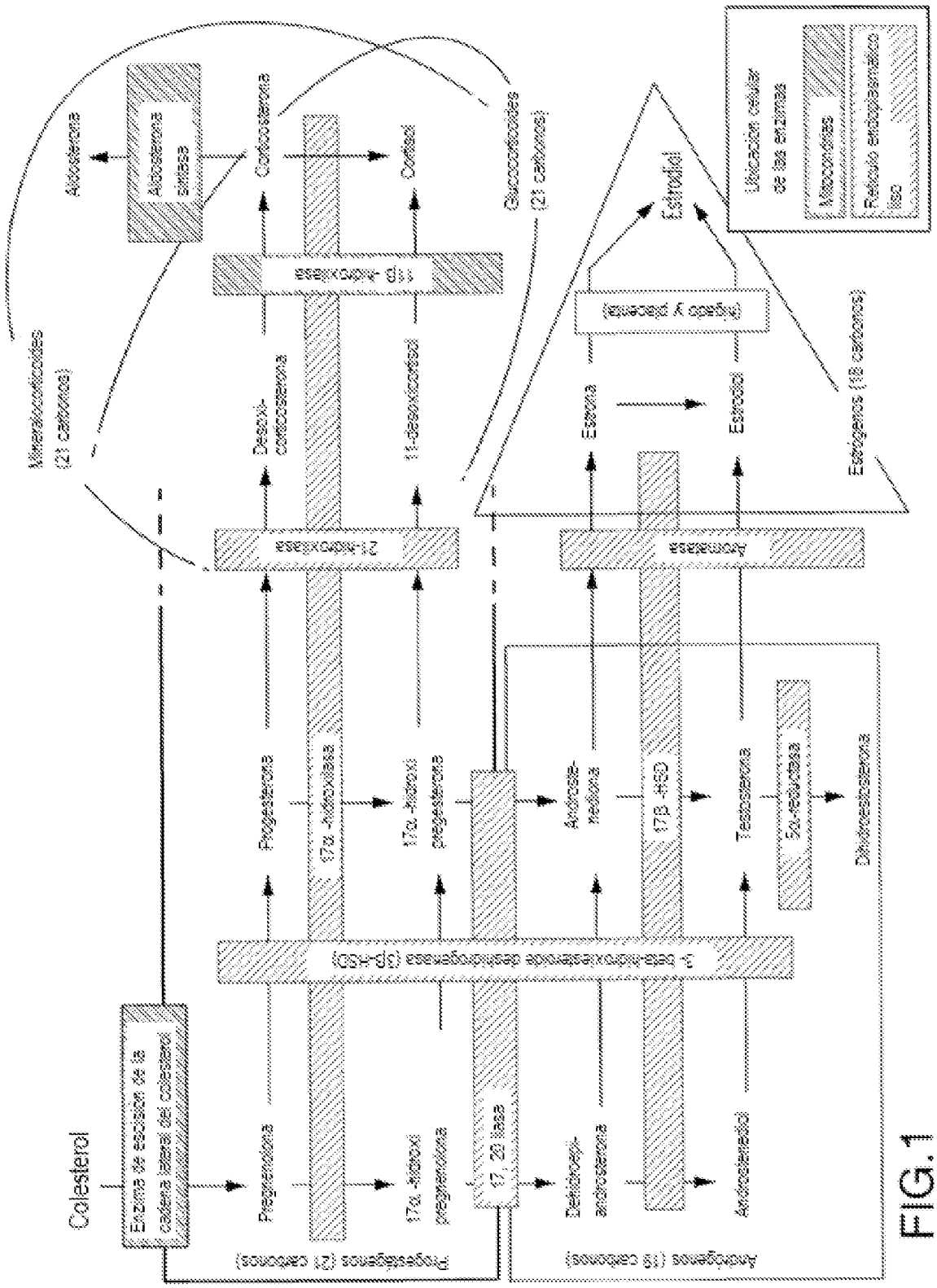

Colesterol
Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol
Pregnenolona
Progesterona
17α-hidroxi pregnenolona
17, 20 liasa
Deshidroepi-androsterona
Androste-nediona
Testosterona
Dihidrotestosterona
Androstenediol
Progestágenos (21 carbonos)
Androgenos (19 carbonos)
3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3β-HSD)
17α-hidroxilasa
17β-HSD
5α-reductasa
Aromatasa
Estrona
Estradiol
Estrógenos (18 carbonos)
Estrógeno y progesterona
Ubicación celular de las enzimas
Mitocondrias
Retículo endoplasmático liso
21-hidroxilasa
Desoxi-corticosterona
Corticosterona
Cortisol
11-desoxicortisol
11β-hidroxilasa
Aldosterona sintasa
Aldosterona
Mineralocorticoides (21 carbonos)
Glucocorticoides (21 carbonos)

FIG.1

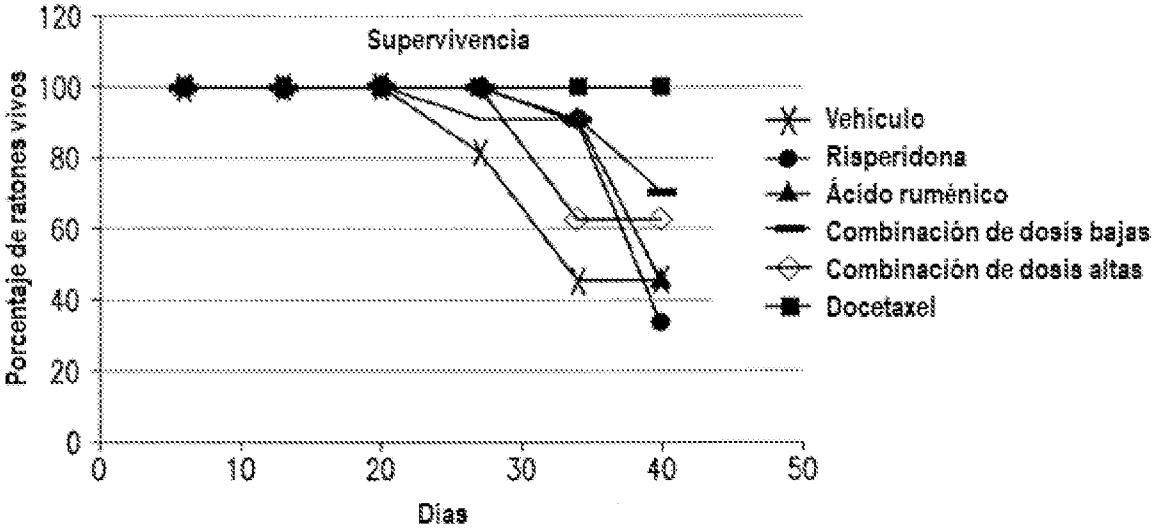

Supervivencia
Porcentaje de ratones vivos
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
Días
Vehículo
Risperidona
Ácido ruménico
Combinación de dosis bajas
Combinación de dosis altas
Docetaxel

FIG. 2

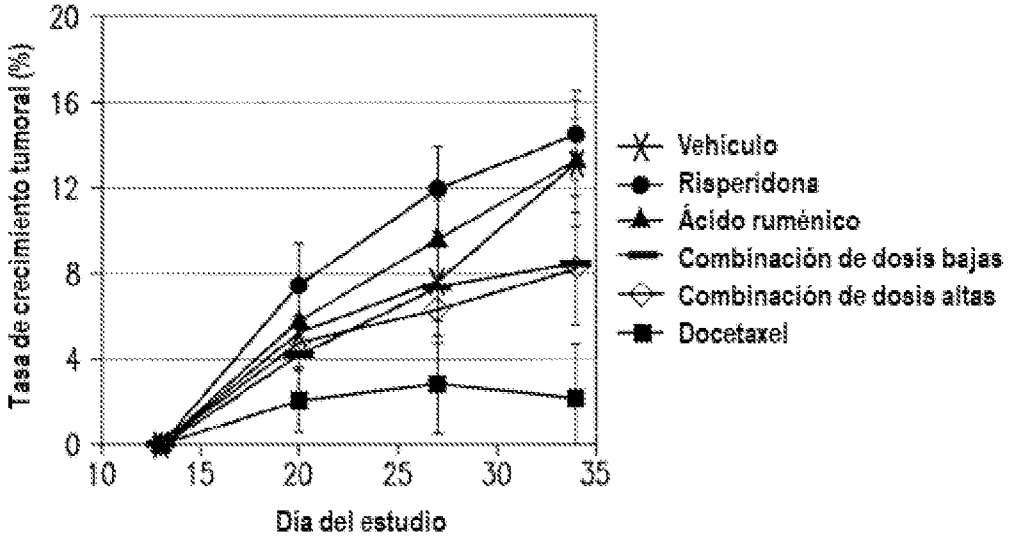

Tasa de crecimiento tumoral (%)
20
16
12
8
4
0
10
15
20
25
30
35
Día del estudio
Vehículo
Risperidona
Ácido ruménico
Combinación de dosis bajas
Combinación de dosis altas
Docetaxel

FIG. 3