

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **3 014 042**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/20 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 35/644 (2015.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2015 PCT/AU2015/050310**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15184509**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 15803574 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.03.2025 EP 3151824**

(54) Título: **Ácido trans-10-hidroxi-2-decenoico para su uso en el tratamiento del trastorno del espectro autista**

(30) Prioridad:

06.06.2014 AU 2014902173

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

16.04.2025

(73) Titular/es:

**MEIZON INNOVATION 2 PTY LTD (100.00%)
Grimsey Wealth Ground Floor West 32 Lincoln
Square
North Carlton, VIC 3053, AU**

(72) Inventor/es:

**CHEUNG, STEVE y
BOON, WAH CHIN**

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 3 014 042 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Ácido *trans*-10-hidroxi-2-decanoico para su uso en el tratamiento del trastorno del espectro autista

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere en general a compuestos para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis del trastorno del espectro autista. En particular, en la presente se enseñan métodos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos tales como los trastornos del espectro autista.

10 Antecedentes de la invención

Las enfermedades y trastornos neurológicos representan condiciones potencialmente debilitantes y pueden afectar a personas de todas las edades. Tales enfermedades pueden ser adquiridas o congénitas. Los trastornos del neurodesarrollo representan un subconjunto de trastornos caracterizados por alteraciones del crecimiento y desarrollo del cerebro o del sistema nervioso central. Se asocian a grados muy diversos de dificultad que pueden tener importantes consecuencias mentales, emocionales, físicas y económicas para las personas.

20 Las enfermedades o trastornos neurológicos adquiridos pueden ser traumáticos, es decir, en donde una fuerza externa causa daño al cerebro; o una lesión resultante, por ejemplo, de una infección, enfermedad, toxicidad, privación de oxígeno o glucosa. Un trastorno neurológico congénito existe típicamente al nacer o antes del nacimiento y puede ser el resultado de anomalías genéticas, el entorno intrauterino, errores de morfogénesis, infección o una anomalía cromosómica. Los trastornos del neurodesarrollo pueden ser adquiridos o congénitos. Las enfermedades o trastornos del neurodesarrollo pueden incluir, por ejemplo, trastornos del espectro autista.

25 Los trastornos del espectro autista (ASD, por sus siglas en inglés) son un grupo complejo de trastornos del desarrollo esporádicos y familiares que afectan a 1 de cada 150 nacimientos y se caracterizan por una interacción social anormal, alteraciones de la comunicación, de la interacción social y patrones de comportamiento, intereses o actividades restringidos y repetitivos. Los ASD incluyen el trastorno autista, el trastorno de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS, por sus siglas en inglés) y el síndrome de Rett. La etiología de los ASD es poco conocida y no se ha identificado ninguna causa específica. Sin embargo, se cree que ciertos factores de riesgo contribuyen al desarrollo del ASD, como la genética, los factores prenatales y perinatales, las anomalías neuroanatómicas y los factores ambientales. Por ejemplo, la concordancia mayor al 70 % en gemelos monocigóticos (MZ, por sus siglas en inglés) y el riesgo elevado en hermanos en comparación con la población ponen de manifiesto una base genética.

30 Los trastornos del espectro autista son trastornos del neurodesarrollo muy variables, que no se distinguen por un único síntoma, sino por una multitud de síntomas característicos que típicamente son de aparición temprana durante la infancia o la niñez. Los síntomas relacionados pueden comenzar después de los seis meses de edad, establecerse en torno a los dos o tres años y continuar hasta la edad adulta.

35 El ASD es más común en varones que en mujeres, con una relación aproximada de 5,5:1. Sorprendentemente, las mutaciones en el único gen asociado al ASD ligado al sexo, Neuroligina 3, son raras en pacientes con ASD y hasta ahora no se ha identificado ningún otro gen ligado al sexo en estudios de enlace o GWAS de ASD (Estudios de asociación del genoma completo, por sus siglas en inglés). Sin embargo, el gen CYP19A1 (codifica la aromatasa, la enzima que sintetiza los estrógenos) que expresa el cerebro sexualmente dimórfico se encuentra a solamente 19 Mb de un enlace sugerente con el ASD en 15q23-q25 7. Recientemente, se informó de que la expresión de la aromatasa estaba disminuida en pacientes con ASD. Asimismo, se ha informado de que CYP19A1 es un gen candidato para las funciones cognitivas humanas implicadas en la lectura, el habla y el lenguaje.

40 Hasta la fecha, no existe cura para el ASD y no se ha identificado un tratamiento único y efectivo. Los tratamientos actuales de los trastornos del espectro autista tienen como objetivo aumentar la calidad de vida y la independencia funcional, así como reducir los déficits asociados y la angustia familiar. En ciertos casos, las terapias educativas o conductuales pueden mejorar la funcionalidad y disminuir la gravedad de los síntomas. Al margen de las terapias conductuales, se han usado diversos medicamentos, con mayor o menor éxito, para reducir específicamente los síntomas del ASD que interfieren en la integración social y la funcionalidad cuando fracasan los tratamientos conductuales. Tales medicamentos incluyen fármacos psicoactivos, anticonvulsivos, antidepresivos, estimulantes y antipsicóticos. Sin embargo, los pacientes con ASD responden a menudo de forma atípica a los medicamentos o los medicamentos prescritos pueden tener otros efectos secundarios adversos. No se conoce ningún medicamento que alivie o invierta los síntomas principales del ASD, tales como las deficiencias sociales y de comunicación.

45 Por consiguiente, existe una necesidad continua de desarrollar nuevos agentes terapéuticos o métodos para tratar y/o prevenir trastornos del neurodesarrollo tales como el ASD.

EP 2 311 472 A1 (20 de abril de 2011) describe un mejorador que contiene jalea real y su uso para prevenir o tratar

el deterioro cognitivo, en particular la enfermedad de Alzheimer.

US 2013/289277 A1 (31 de octubre de 2013) describe un medicamento que comprende lurasidona para tratar trastornos generalizados del desarrollo.

WO 2007/130581 (15 de noviembre de 2007) describe composiciones y métodos para prevenir, mejorar, tratar y/o rehabilitar el trastorno por déficit de atención/hiperactividad y el trastorno por déficit de atención que comprenden ARN y, opcionalmente, un agente acetilcolínico, jalea real y un portador aceptable nutracéutica o farmacéuticamente.

CN 103816307 A (28 de mayo de 2014) describe una composición para tratar el daño o la degradación de las células nerviosas, que comprende azafrán crocus, hierba de loto de las nieves, *Cordyceps sinensis*, caparazón de tortuga, frutos de baya de lobo, jalea real, *Asarum sieboldii*, *Caulis spatholobi* y madera de sanán.

15 JP H09-67252 A (11 de marzo de 1997) describe el ácido *trans*-10-hidroxi-decenoico y su uso en un agente similar a la insulina.

Breve descripción de la invención

20 Un primer aspecto de la invención es el ácido *trans*-10-hidroxi-2-decanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

En una realización, el trastorno del espectro autista se selecciona del grupo que consiste en trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno generalizado del desarrollo no especificado y síndrome de Rett.

Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende ácido *trans*-10-hidroxi-2-decanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

30 Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende ácido *trans*-10-hidroxi-2-decenoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como único agente terapéutico activo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

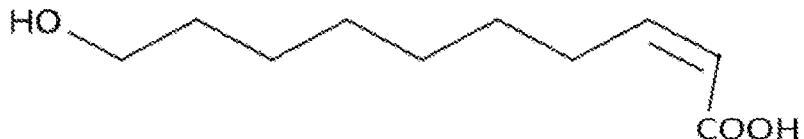
Breve descripción

40 Los solicitantes de la presente solicitud han descubierto sorprendentemente que el 10-HDA, las composiciones que contienen ácido 10-hidroxi-2-decanoico (10-HDA, por sus siglas en inglés), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ofrecen una terapia efectiva para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos del sistema nervioso central, en particular, trastornos del neurodesarrollo, tales como los trastornos del espectro autista.

45 El 10-HDA, también conocido como ácido de la abeja reina, es un ácido graso y componente clave de la jalea real; una secreción de la abeja melífera usada en la nutrición de larvas y reinas adultas. *Trans*- o (*E*)-10-HDA tiene la siguiente estructura:



Esto contrasta con la estructura de *cis*- o (*Z*)-10-HDA, que tiene la estructura:



50 A lo largo de esta memoria descriptiva, la referencia a 10-HDA se contempla como referencia a la forma isomérica *trans* o (*E*) del compuesto, que los inventores han determinado que es la forma activa del compuesto en el contexto de la presente invención.

Como se describe en la presente, se proporciona ácido *trans*-10-hidroxi-2-decanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento y/o profilaxis del trastorno del espectro autista.

5 En una o más realizaciones, el trastorno del espectro autista puede seleccionarse del grupo que consiste en el trastorno autista, el trastorno de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, y el síndrome de Rett.

10 También como se describe en la presente, el ácido 10-hidroxi-2-decanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la presente invención puede administrarse como una composición. Por ejemplo, la composición puede comprender jalea real, un extracto de jalea real o una composición derivada de la jalea real.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

15 La referencia a cualquier técnica anterior en esta memoria descriptiva no es, y no debe tomarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esa técnica anterior forma parte del conocimiento general común.

Breve descripción de las figuras

20 Figura 1: Efectos del BPA (por sus siglas en inglés) y del 10-HDA sobre la expresión de la aromatasa en células humanas de neuroblastoma SH-SY5Y. En condiciones normales, las células SH-SY5Y expresan aromatasa, que es una proteína unida a la membrana en el retículo endoplásmico, y aparece una tinción punteada verde distribuida eventualmente dentro de la célula por inmunohistoquímica. En presencia de 25 µg/L de bisfenol A, la aromatasa se convirtió en agregados. Los efectos del bisfenol A pueden mejorarse por la adición de 10-HDA.

25 Figura 2: Comportamiento de tipo autista de ratones machos ArKO (por sus siglas en inglés) y expuestos a BPA. A. Estudio de interacción social; B. Vocalización ultrasónica; C. Frecuencia de aseo en los machos; D. Duración del aseo en los machos; E. Actividad de la rueda de correr; y F. Estudio de interacción social en la descendencia expuesta al BPA.

30 Figura 3: Efectos de la exposición al BPA en las neuronas positivas a la aromatasa con GFP (por sus siglas en inglés) en el útero, contadas por el método estándar de estereología.

35 Figura 4: Interacción social y electrofisiología/estudio de la longitud dendrítica de los efectos del 10-HDA en ratones expuestos al BPA. A. Inyección diaria de 10-HDA a ratones machos expuestos a BPA después del destete; B. 3 meses después de retirar el tratamiento con 10-HDA; C. Subsecuente administración de 10-HDA después de la retirada inicial; D. Aseo excesivo observado en crías macho expuestas a BPA después de 3 semanas de tratamiento con 10-HDA; E. Resistencia de neuronas en la amígdala medial en ratones control, tratados con BPA y BPE + 10-HDA; y F. Longitud dendrítica basal de neuronas en ratones control, tratados con BPA y BPE + 10-HDA.

40 Figuras 5-9: Análisis *in vitro* de los efectos del BPA y el 10-HDA en cultivos de células corticales primarias de fetos embrionarios de ratón macho.

45 Figura 10: Gráfico de barras que muestra la comparación de la actividad *cis*- y *trans*- del 10-HDA en la protección de las células NSC-34 contra la exposición tóxica al BPA, en donde el DMSO (por sus siglas en inglés) refleja las células expuestas únicamente al vehículo DMSO y -veh refleja las células de control negativo expuestas al BPA en ausencia de 10-HDA.

50 Descripción detallada de la invención

55 La presente invención se refiere al ácido *trans*-10-hidroxi-2-decanoico o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

60 Los métodos descritos en la presente proporcionan ventajosamente una reducción de los síntomas centrales del trastorno neurológico, en particular los síntomas asociados con un trastorno del neurodesarrollo tal como el ASD. Los métodos descritos en la presente proporcionan ventajosamente una reducción de la gravedad de los síntomas del autismo, por ejemplo, el déficit de interacción social.

65 Preferiblemente, la persona necesita dicho tratamiento, aunque el compuesto puede administrarse en sentido profiláctico.

Las referencias a una "condición del neurodesarrollo", un "trastorno del neurodesarrollo" o una "enfermedad del neurodesarrollo", se usan indistintamente, y deben entenderse como una referencia a una condición caracterizada por trastornos cognitivos, emocionales y conductuales de base neurológica.

En una realización, dicha condición del neurodesarrollo es una condición que se caracteriza por uno o más síntomas de ASD, incluido el autismo.

5 El término trastorno del espectro autista (ASD), como se usa en la presente, estaría claro para los expertos en la técnica e incluye el trastorno autista, el trastorno de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS) y el síndrome de Rett, como se definen en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 (DSM-5, por sus siglas en inglés) publicado en mayo de 2013. El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5 establece el diagnóstico de ASD por la presencia de tres criterios diagnósticos clave:

- 10 a) Deterioro del funcionamiento social: Retirarse de los grupos sociales o evitarlos;
- b) Déficits de comunicación: Incluida la falta de desarrollo del habla, el uso de ecolalias estereotipadas o retardadas y las dificultades para mantener conversaciones;
- 15 c) Comportamiento estereotipado repetitivo: Actividades excesivas y redundantes.

20 La referencia a los "síntomas característicos del ASD" debe entenderse como una referencia a cualquiera de los síntomas que pueden presentarse en un individuo que padece ASD. Estos síntomas pueden ser evidentes durante todo el curso de la enfermedad o solamente de forma transitoria o periódica. Por ejemplo, un individuo puede mostrar un deterioro grave de la funcionalidad social en respuesta a señales ambientales o factores de estrés específicos. También hay que tener en cuenta que no todas las personas que padecen ASD presentan necesariamente los mismos síntomas. Por ejemplo, algunos individuos pueden padecer déficits de comunicación tales como la falta de desarrollo del habla. Sin embargo, a efectos de la presente invención, cualquiera de tales síntomas, independientemente de cuántos o pocos pacientes con ASD presenten realmente el síntoma en cuestión, queda abarcado por esta definición. Sin limitar la presente invención a ninguna teoría o modo de acción, los síntomas que se asocian más comúnmente con el ASD incluyen el deterioro de la funcionalidad social y los déficits de comunicación.

25 30 Los ejemplos de deterioro de la función social característicos del ASD incluyen, pero no se limitan a:

- No responde al nombre a los 12 meses de edad;
- Evita el contacto visual;
- Prefiere jugar solo;
- 35 • No comparte intereses con los demás;
- Solamente interactúa para lograr un objetivo deseado;
- Tiene expresiones faciales planas o inapropiadas;
- No comprende los límites del espacio personal;
- Evita o se resiste al contacto físico;
- 40 • No recibe consuelo de otras personas en situaciones de angustia; o
- Le cuesta entender los sentimientos de los demás o hablar de los suyos.

45 Los ejemplos de déficits de comunicación característicos del ASD incluyen, pero no se limitan a:

- 45 • Retraso en el habla y el lenguaje;
 - Repite palabras o frases una y otra vez (ecolalia);
 - Invierte los pronombres (por ejemplo, dice "tú" en lugar de "yo");
 - Da respuestas inconexas a las preguntas;
 - No señala ni responde a los señalamientos;
 - 50 • Usa pocos gestos o ninguno (por ejemplo, no dice adiós con la mano);
 - Habla con voz ronca, robótica o cantarina;
 - No finge en el juego (por ejemplo, no finge "dar de comer" a una muñeca); o
 - No entiende las bromas, el sarcasmo ni las burlas.
- 55 En cuanto a los movimientos repetitivos, se trata de acciones que pueden repetirse una y otra vez. Pueden afectar a una parte del cuerpo, a todo el cuerpo o incluso a un objeto o juguete. Por ejemplo, las personas con un ASD pueden pasar mucho tiempo agitando repetidamente los brazos o balanceándose de un lado a otro. Pueden encender y apagar repetidamente una luz o hacer girar las ruedas de un coche de juguete. Este tipo de actividades se han descrito como autoestimulación o "stimming" (por su nombre en inglés).

60 65 A menudo, las personas con ASD prosperan con la rutina. Un cambio en el patrón normal del día puede resultar muy molesto para una persona que padece ASD. Pueden "perder el control" y tener una "crisis" o una rabia, sobre todo cuando el entorno no les resulta familiar.

65 Un individuo que padece un ASD puede desarrollar rutinas que podrían percibirse como inusuales o innecesarias. Por ejemplo, un individuo que padece ASD puede intentar mirar por todas las ventanas por las que pasa junto a

un edificio o puede querer ver siempre un vídeo de principio a fin, incluidos los avances y los créditos. Desviarse de este tipo de rutinas puede provocar frustración y rabietas graves.

- 5 Además de que puede haber variaciones significativas entre los pacientes con ASD en cuanto a los síntomas que presentan, también debe entenderse que hay otras condiciones y trastornos del neurodesarrollo que también se caracterizan por uno o más de estos síntomas. Los déficits sociales y las dificultades de comunicación que presentan los pacientes con ASD, por ejemplo, también se observan comúnmente en pacientes con trastorno del espectro alcohólico fetal o síndrome de Down. Por consiguiente, la referencia a una condición caracterizada por uno o más síntomas característicos del ASD debe entenderse como una referencia a cualquier condición del neurodesarrollo que se caracterice por la presencia de uno o más de estos síntomas.
- 10 En una realización, dicha condición es una condición caracterizada por uno o más síntomas de ASD.
- 15 En otra realización, dicha condición es el autismo.
- 15 La presente invención se basa en parte en informes recientes según los cuales la expresión de la aromatasa estaba disminuida en pacientes con ASD. En vista de ello, y sin querer limitarnos a la teoría, se postuló que un modelo de ratón con la aromatasa silenciada (ArKO) podría mostrar fenotipos conductuales que reflejen algunos de los comportamientos y síntomas diagnósticos clave del ASD, incluyendo, por ejemplo, alteraciones conductuales similares al ASD. Los inventores han demostrado que la falta de una aromatasa que funcione normalmente precipitará alteraciones del comportamiento similares a las del ASD en un ratón macho ArKO (con la aromatasa silenciada), lo que concuerda con la observación de que el ASD es más común en los machos que en las hembras dentro de las poblaciones humanas.
- 20 25 El fenotipo conductual mostrado por los ratones ArKO macho se usó como base para otros estudios comparativos. En particular, los inventores también han examinado el papel de la exposición ambiental al bisfenol A (BPA), empleado en la preparación de plásticos de policarbonato y resinas epóxicas, en el subsecuente desarrollo de comportamientos de tipo autista. Con este fin, el ratón ArKO, que presenta atributos similares a los del ASD, proporcionó una herramienta comparativa para examinar los efectos de la exposición al BPA.
- 30 35 40 45 50 55 60 65 El término "mamífero" como se usa en la presente incluye humanos, primates, animales de ganado (por ejemplo, caballos, vacas, ovejas, cerdos, burros), animales de prueba de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, cobayas), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos) y animales salvajes cautivos (por ejemplo, canguros, ciervos, zorros). Preferiblemente, el mamífero es un humano.
- 35 Para ciertas de las condiciones mencionadas, está claro que los métodos descritos en la presente pueden usarse profilácticamente, así como para el alivio de síntomas agudos. Por consiguiente, las referencias en la presente al "tratamiento" o similares deben entenderse que incluyen tal tratamiento profiláctico, así como el tratamiento de condiciones agudas.
- 40 El término "indicativo", como se usa en la presente, denota una asociación o afiliación de un sujeto estrechamente a un grupo o población de sujetos que presentan, o es probable que presenten, las mismas o similares manifestaciones clínicas o respuesta al tratamiento. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas del ASD están abarcadas por los síntomas del ASD.
- 45 Un experto en la técnica estará familiarizado con las dificultades que plantea la administración de medicamentos antipsicóticos y antidepresivos tradicionales, incluidas las fases de retraso y el aumento de la ansiedad en las etapas iniciales del tratamiento antes de que se observen los efectos antidepresivos. Así, en ciertas realizaciones, se contempla que el 10-HDA, las sales farmacéuticamente aceptables o las composiciones que comprenden el 10-HDA descritas en la presente puedan administrarse a una persona que lo necesite como sustituto o reemplazo de un medicamento tradicional. En otras realizaciones, se contempla que el 10-HDA, las sales farmacéuticamente aceptables o las composiciones que comprenden 10-HDA puedan administrarse a un sujeto que lo necesite como suplemento o complemento de un medicamento tradicional. En otras realizaciones, se contempla que el 10-HDA o las composiciones que comprenden 10-HDA, o sus sales farmacéuticamente aceptables, puedan administrarse a una persona que los necesite en ausencia de terapia complementaria. En otras realizaciones, se contempla que el 10-HDA, las composiciones que comprenden 10-HDA o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo puedan administrarse a una persona que lo necesite junto con terapias conductuales o cognitivas, o como complemento de las mismas.
- 50 Puede ser ventajoso sustituir los medicamentos tradicionales por 10-HDA, composiciones que comprenden 10-HDA o sales farmacéuticamente aceptables, particularmente cuando el medicamento tradicional está asociado a uno o más efectos adversos (por ejemplo, somnolencia, temblores, ansiedad, ideación suicida, etc.). Los ejemplos de medicamentos conocidos por los expertos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, por sus siglas en inglés), antipsicóticos, antidepresivos, litio y otros estabilizadores del estado de ánimo.

- En otras realizaciones, los presentes compuestos se administran a un sujeto que los necesite, junto con medicamentos tradicionales por un periodo discreto, para tratar síntomas tales como psicosis, depresión o ansiedad, con la opción de interrumpir el tratamiento con los presentes extractos y compuestos aislados mientras se continua con la terapia tradicional. En otras realizaciones, la persona que lo necesita puede ser tratada tanto con los compuestos descritos en la presente como con uno o más medicamentos tradicionales (administrados secuencialmente o en combinación) durante el periodo de tratamiento. Esta terapia combinada puede ser particularmente útil, por ejemplo, cuando se desea un efecto terapéutico aditivo o sinérgico.
- "Tratar", "tratar" o "tratamiento" con respecto a un trastorno o enfermedad se refiere a aliviar o derogar la causa y/o los efectos del trastorno o enfermedad. Como se usan en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratado" se refieren a la reducción o mejora de la progresión, gravedad y/o duración de la condición, o la mejora de uno o más síntomas (por ejemplo, uno o más síntomas discernibles) de dicha condición (es decir, "controlar" sin "curar" la condición), resultante de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos tales como un compuesto o composición como se describe en la presente). En realizaciones específicas, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratado" se refieren a la mejora de al menos un parámetro físico medible de una condición descrita en la presente. En otras realizaciones, los términos "tratar", "tratamiento" y "tratado" se refieren a la inhibición de la progresión de una condición descrita en la presente, ya sea físicamente, por ejemplo, por la estabilización de un síntoma perceptible, o fisiológicamente, por ejemplo, por la estabilización de un parámetro físico, o ambos.
- La actividad terapéutica deseada, o efecto, dependerá típicamente de la condición tratada. Por ejemplo, en el caso de que el sujeto esté siendo tratado por ASD, el efecto terapéutico puede ser una reducción de al menos un síntoma clínico de ASD, incluyendo, pero no se limitan a, la reducción de la función social deteriorada, la estereotipia, el comportamiento repetitivo y los déficits de comunicación.
- Los términos "prevenir" y "profilaxis", como se usan en la presente, se refieren a la administración anticipada de un medicamento para evitar o prevenir la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno. El experto en la técnica médica reconoce que el término "prevenir" no es un término absoluto. En la técnica médica se entiende que se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una condición, o síntoma de la condición y este es el sentido contemplado en esta divulgación. Como se usan en un texto estándar en este campo, Physician's Desk Reference, los términos "prevenir", "evitar" y "prevención" con respecto a un trastorno o enfermedad, se refieren a evitar la causa, los efectos, los síntomas o la progresión de una enfermedad o trastorno antes de que la enfermedad o trastorno se manifieste plenamente.
- Los compuestos descritos en la presente se administran a la persona que los necesita en una cantidad efectiva para el tratamiento. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva para el tratamiento es una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva. El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en la presente, significa aquella cantidad de un compuesto activo que provoca la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que busca un investigador, veterinario, médico u otro clínico. La cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para mejorar, curar o tratar la enfermedad o trastorno o uno o más de sus síntomas. El término "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva para prevenir o disminuir sustancialmente las posibilidades de adquirir una enfermedad o trastorno o para reducir la gravedad de la enfermedad o trastorno antes de que se adquiera o reducir la gravedad de uno o más de sus síntomas antes de que se desarrollen los síntomas. A grandes rasgos, las medidas profilácticas se dividen entre profilaxis primaria (para prevenir el desarrollo de una enfermedad o síntoma) y profilaxis secundaria (por la que la enfermedad o síntoma ya se ha desarrollado y se protege al paciente contra el empeoramiento de este proceso).
- Como se usa en la presente, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de compuesto que, cuando se administra de acuerdo con un régimen de dosis deseado, proporciona la actividad terapéutica deseada. Las dosis pueden administrarse a intervalos de minutos, horas, días, semanas, meses o años, o de forma continua por cualquiera de estos períodos. Las dosificaciones adecuadas se encuentran en el rango de aproximadamente 0,1 ng por kg de peso corporal a 100 g por kg de peso corporal por dosificación. La dosificación puede estar en el rango de 1 µg a 10 g por kg de peso corporal por dosificación, tal como está en el rango de 1 mg a 1000 mg por kg de peso corporal por dosificación. En una realización, la dosificación puede estar en el rango de 1 mg a 500 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación puede estar en el rango de 1 mg a 250 mg por kg de peso corporal por dosificación. En otra realización, la dosificación puede estar en el rango de 1 mg a 200 mg por kg de peso corporal por dosificación, tal como hasta 50 mg por peso corporal por dosificación.
- Los términos "administrar", "administrado" o "administración" en referencia a un compuesto, composición o formulación descritos en la presente significan introducir el compuesto en el sistema del animal que necesita tratamiento. Cuando un compuesto descrito en la presente se proporciona en combinación con otro u otros agentes activos, se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción concurrente y/o secuencial del compuesto y los otros agentes activos.
- En ciertas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto para su administración una o más veces al día a

- un humano adulto de 70 kg puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 4000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1500 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, de compuesto por unidad de dosificación.
- En ciertas realizaciones, los extractos y/o compuestos descritos en la presente pueden estar a niveles de dosificación suficientes para suministrar de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, y de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- Las dosis adecuadas y los regímenes de dosificación pueden ser determinados por el médico tratante y pueden depender de la condición particular que se esté tratando, la gravedad de la condición, así como la edad general, la salud y el peso del sujeto. Se apreciará que los rangos de dosis descritos en la presente proporcionan orientación para la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas a un adulto. La cantidad que debe administrarse, por ejemplo, a un niño o un adolescente puede ser determinada por un médico o una persona experta en la técnica y puede ser menor o igual a la administrada a un adulto.
- Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse en una dosis única o en una serie de dosis. Aunque es posible que el compuesto se administre solo, en algunas realizaciones puede ser preferible presentarlo como una composición, preferiblemente como una composición farmacéutica. La formulación de tales composiciones es bien conocida por los expertos en la técnica. Tal composición puede contener cualquier portador, diluyente o excipiente adecuado. Éstos incluyen todos los disolventes convencionales, medios de dispersión, materiales de relleno, portadores sólidos, recubrimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes de penetración dérmica, tensioactivos, agentes isotónicos y de absorción y similares. Se entenderá que las composiciones descritas en la presente también pueden incluir otros agentes fisiológicamente activos suplementarios.
- Los compuestos y las composiciones farmacéuticas asociadas descritas en la presente pueden usarse en terapia combinada con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Para el tratamiento combinado con más de un agente activo, cuando los agentes activos se encuentran en formulaciones de dosificación separadas, los agentes activos pueden administrarse por separado o conjuntamente. Adicionalmente, la administración de un elemento puede ser previa, concurrente o subsecuente a la administración del otro agente.
- Cuando se coadministra con otros agentes, por ejemplo, cuando se coadministra con otro medicamento antipsicótico, anticonvulsivo o antidepresivo, una "cantidad efectiva" del segundo agente dependerá del tipo de fármaco usado. Las dosificaciones adecuadas son conocidas para los agentes aprobados y pueden ser ajustadas por una persona experta en la técnica de acuerdo con la condición del sujeto, el tipo de afección(es) a tratar y la cantidad de un compuesto, extracto o composición a usar. En los casos en que no se indique expresamente ninguna cantidad, deberá suponerse una cantidad efectiva. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a un sujeto en un rango de dosificación de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10.000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5.000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3.000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal/día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día.
- Se entiende que la frase "terapia combinada", como se usa en la presente, se refiere a la administración de una cantidad efectiva, usando una primera cantidad de 10-HDA, una composición que comprende 10-HDA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en la presente, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional adecuado.
- En ciertas realizaciones, 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional, se administran cada uno en una cantidad efectiva (es decir, cada uno en una cantidad que sería terapéuticamente efectiva si se administrara solo). En otras realizaciones, 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el agente terapéutico adicional se administran cada uno en una cantidad que por sí sola no proporciona un efecto terapéutico (una dosis subterapéutica). En otras realizaciones, el 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en una cantidad efectiva, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una dosis subterapéutica. En otras realizaciones, el 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, puede administrarse en una dosis subterapéutica, mientras que el agente terapéutico adicional se administra en una cantidad efectiva.

5 Como se usa en la presente, los términos "en combinación" o "coadministración" pueden usarse indistintamente para referirse al uso de más de una terapia (por ejemplo, uno o más agentes profilácticos y/o terapéuticos). Usar estos términos no restringe el orden en que se administran las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos y/o terapéuticos) a una persona que las necesita.

10 La coadministración abarca la administración de las cantidades primera y segunda de compuestos terapéuticos de forma esencialmente simultánea, tal como en una única composición farmacéutica, por ejemplo, en cápsula o tableta con una relación fija de cantidades primera y segunda, o en múltiples cápsulas o tabletas separadas para cada una. Además, tal administración conjunta también abarca el uso de cada compuesto de forma secuencial en cualquier orden. Cuando la coadministración implica la administración por separado de la primera cantidad de 10-HDA, o de una composición que comprende 10-HDA, como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una segunda cantidad de un agente terapéutico adicional, se administran suficientemente cercano en el tiempo para que tengan el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, el periodo entre cada administración que puede resultar en el efecto terapéutico deseado, puede estar en el rango de minutos a horas y puede determinarse teniendo en cuenta las propiedades de cada compuesto tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media plasmática y perfil cinético. Por ejemplo, el 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente terapéutico pueden administrarse en cualquier orden dentro de un intervalo de aproximadamente 24 horas entre sí, dentro de un intervalo de aproximadamente 16 horas entre sí, dentro de un intervalo de aproximadamente 8 horas entre sí, dentro de un intervalo de aproximadamente 4 horas entre sí, dentro de un intervalo de aproximadamente 1 hora entre sí, o dentro de un intervalo de aproximadamente 30 minutos entre sí.

30 El 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la invención puede administrarse por cualquier vía, incluyendo enteral (por ejemplo, oral), parenteral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, interdérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, ungüentos, cremas, y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial y/o inhalación; y/o como aerosol oral, aerosol nasal y/o aerosol. Específicamente, las vías contempladas son la administración oral, la administración intravenosa (por ejemplo, inyección intravenosa sistémica), la administración regional mediante suministro sanguíneo y/o linfático, y/o la administración directa a un lugar afectado. En general, la vía de administración más adecuada dependerá de diversos factores, como la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del trato gastrointestinal), y/o la condición del sujeto (por ejemplo, si es capaz de tolerar la administración oral). En realizaciones particulares, el 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA como se describe en la presente se administran por vía oral.

40 La cantidad exacta de un compuesto necesaria para conseguir una cantidad efectiva variará de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, edad y condición general del sujeto, gravedad de los efectos secundarios o trastorno, identidad del compuesto o compuestos concretos, modo de administración y similares. La dosificación deseada puede administrarse tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada puede suministrarse usando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, o más administraciones).

50 Cuando se use un portador, éste debe ser farmacéuticamente "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el sujeto. Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parental (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica farmacéutica. Tales métodos incluyen el paso de poner en asociación el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o sólidos finamente divididos, o ambos, y posteriormente, si es necesario, dando forma al producto.

60 Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según convenga a la forma de dosificación particular deseada. Pueden encontrarse consideraciones generales sobre la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden prepararse por cualquier método conocido en

la técnica de la farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen los pasos de llevar el compuesto descrito en la presente (el "principio activo") en asociación con un portador y/o uno o más ingredientes accesorios, y posteriormente, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis única o multidosis deseada.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse y/o venderse a granel, como dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en la presente, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del principio farmacéutico activo. La cantidad del principio activo es generalmente igual a la dosificación del principio activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de tal dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o un tercio de tal dosificación.
- 10 Las cantidades relativas del principio activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica descrita en la presente variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o la condición del sujeto tratado y, además, dependiendo de la vía por la que se vaya a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1 % y 100 % (p/p) de principio activo.
- 15 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA descrito en la presente es para administración oral, puede prepararse como unidades discretas tales como cápsulas, sobres o tabletas que contengan cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida de agua en aceite. El 10-HDA también puede presentarse en forma de bolo, electuario o pasta.
- 20 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA se formula en forma de tableta, ésta puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas pueden prepararse al comprimirse en una máquina adecuada el principio activo en forma de flujo libre, como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con un aglutinante (por ejemplo, diluyente inerte, conservante desintegrante (por ejemplo, almidón de glicolato de sodio, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio reticulada) agente tensioactivo o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden fabricarse al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden estar opcionalmente recubiertas o punteadas y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetylcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Opcionalmente, las tabletas pueden estar proporcionadas con un recubrimiento entérico, para facilitar la liberación en otras partes del intestino distintas del estómago.
- 25 En algunas realizaciones, el 10-HDA, o las composiciones que comprenden 10-HDA, descritas en la presente pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el principio activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tales como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de tableteado y otros coadyuvantes de tableteado tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las formas de dosificación pueden incluir agentes amortiguadores. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición tal que liberen el o los principios activos solamente, o preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.
- 30 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA descrito en la presente se va a administrar como una forma de dosificación líquida para administración oral y parenteral, tal forma de dosificación puede incluir emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden comprender diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes disolventes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol benzílico, benzoato benzílico, propilengícol, 1,3-butilengícol, dimetiformamida, aceites (por ejemplo, de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilengílicos y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, edulcorantes, saborizantes y perfumantes. En ciertas realizaciones para administración parenteral, el 10-HDA descrito en la presente se mezcla con agentes solubilizantes tales como Cremophor™, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y mezclas de los mismos.
- 35 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA, o una composición que comprende 10-HDA, descrito en la presente se va a administrar tópicamente en la boca, las formas de dosificación adecuadas pueden incluir grageas que comprenden el principio activo en una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma de acacia o tragacanto;
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma de acacia; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

- 5 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA, o la composición que comprende 10-HDA, descrito en la presente se va a administrar tópicamente a la piel, las formas de dosificación adecuadas pueden incluir la disolución o suspensión del extracto o compuesto componente en cualquier portador o base adecuados y pueden ser en forma de lociones, gel, cremas, pastas, ungüentos y similares. Los portadores adecuados incluyen aceite mineral, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. También pueden usarse parches transdérmicos para administrar el extracto o el compuesto componente descrito en la presente.
- 10 En algunas realizaciones, el 10-HDA, o la composición que comprende 10-HDA, descrito en la presente es para administración rectal, las formas de dosificación adecuadas pueden incluir un suppositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao, glicerina, gelatina o polietilenglicol.
- 15 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA, o la composición que comprende 10-HDA, descrito en la presente es para administración vaginal, las formas de dosificación adecuadas pueden incluir pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contengan, además del principio activo, tales portadores como se sabe en la técnica que son adecuados.
- 20 En algunas realizaciones, cuando el 10-HDA, o la composición que comprende 10-HDA, descrita en la presente es para administración parenteral, las formas de dosificación adecuadas pueden incluir soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bactericidas y solutos que hacen que la composición sea isotónica con la sangre del receptor contemplado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. El compuesto puede presentarse en envases sellados de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales, y puede almacenarse en una condición de liofilización (liofilizado) que solamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de usar. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y tabletas del tipo descrito anteriormente. Una preparación inyectable puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para los padres, por ejemplo, como solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, USP (por sus siglas en inglés) y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para ello, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluidos los mono- o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, se usan ácidos grasos tales como el ácido oleico en la preparación de inyectables. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que puedan disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usarlas.
- 40 En ciertas realizaciones, las composiciones de dosificación unitaria son aquellas que contienen una dosis diaria o unidad, subdosis diaria, como en la presente se ha descrito anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.
- 45 Debe entenderse que además del agente activo 10-HDA, las composiciones que comprenden 10-HDA descritas en la presente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para administración oral pueden incluir tales agentes adicionales como aglutinantes, edulcorantes, espesantes, agentes aromatizantes agentes desintegrantes, agentes de recubrimiento, conservantes, lubricantes y/o agentes de retardo temporal. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los agentes desintegrantes adecuados incluyen almidón, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantana, bentonita, ácido algínico o agar. Los agentes saborizantes adecuados incluyen aceite de menta, aceite de gaulteria, aroma de cereza, naranja o framboesa. Los agentes de recubrimiento adecuados incluyen polímeros o copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico y/o sus ésteres, ceras, alcoholes grasos, zeína, goma laca o gluten. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los agentes retardadores adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.
- 50 La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto proporcionado. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos proporcionados serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos proporcionados o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticas aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.* describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en *J. Pharm. Sci.* (1977) 66:1-19. Una sal farmacéuticamente aceptable involucra la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contríon. El contríon puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabilice la carga del compuesto
- 60
- 65

original. Asimismo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Cuando hay múltiples átomos cargados en el fármaco original, sus sales farmacéuticamente aceptables tendrán múltiples contraíones y éstos pueden ser varias instancias del mismo contraíón o diferentes contraíones. Por lo mismo, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados en el compuesto original y/o uno o más contraíones.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. En algunas realizaciones, las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos. En otras realizaciones, las sales pueden prepararse a partir de la forma libre del compuesto en un paso sintético separado.

Cuando un compuesto proporcionado es ácido o contiene un bioisótero suficientemente ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refieren a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganeso, potasio, sodio, zinc y similares. Algunas realizaciones particulares incluyen sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N-dibenciltiendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilaminotripropilamina, trometamina y similares. También se incluyen sales de amonio cuaternario tales como N+(alquilo de C₁₋₄)₄.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas anteriormente y de otras sales típicamente aceptables se describe con más detalle en Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977;66:1-19.

Las formulaciones de 10-HDA, o composiciones que comprenden 10-HDA, descritas en la presente pueden estar contenidas en un kit. El kit puede incluir dosis únicas o múltiples de dos o más agentes, cada uno envasado o formulado individualmente, o dosis únicas o múltiples de dos o más agentes envasados o formulados en combinación. Así, uno o más agentes pueden estar presentes en un primer recipiente, y el kit puede incluir opcionalmente uno o más agentes en un segundo recipiente. El envase o envases se colocan dentro de un paquete, y el paquete puede incluir opcionalmente instrucciones de administración o dosificación. Un kit puede incluir componentes adicionales tales como jeringas u otros medios para administrar los agentes, así como diluyentes u otros medios para la formulación. Así, los kits pueden comprender: a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y b) un recipiente o envase. Los kits pueden comprender opcionalmente instrucciones que describan un método para su uso las composiciones farmacéuticas en uno o más de los métodos descritos en la presente (por ejemplo, prevenir o tratar una o más de las enfermedades y trastornos descritos en la presente). El kit puede comprender opcionalmente una segunda composición farmacéutica que comprende uno o más agentes adicionales descritos en la presente para uso coterapéutico, un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica que comprende 10-HDA y la segunda composición farmacéutica contenida en el kit pueden combinarse opcionalmente en la misma composición farmacéutica.

Un kit incluye un recipiente o envase para contener las composiciones farmacéuticas y también puede incluir recipientes divididos tales como un frasco dividido o un paquete de aluminio dividido. El envase puede ser, por ejemplo, una caja de papel o cartón, un frasco o tarro de vidrio o plástico, una bolsa que se pueda volver a cerrar (por ejemplo, para contener una "recarga" de tabletas para colocarlas en un envase diferente), o un blíster con dosis individuales para presionar fuera del envase de acuerdo con un cronograma terapéutico. Es factible que se pueda usar más de un envase a la vez en un único envase para comercializar una única forma de dosificación. Por ejemplo, las tabletas pueden estar contenidas en un frasco que, a su vez, está contenido en una caja.

Un ejemplo de kit es el llamado blíster. Los envases tipo blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se están usando ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas unitarias de dosificación (tabletillas, cápsulas y similares). Los envases tipo blíster generalmente consisten en una lámina de material relativamente rígido cubierta con una lámina de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la lámina de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de tabletillas o cápsulas individuales que se van a envasar o pueden tener el tamaño y la forma para alojar múltiples tabletillas y/o cápsulas que se van a envasar. A continuación, las tabletillas o cápsulas se colocan en los huecos por consiguiente y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico por la cara de la lámina opuesta a la dirección en la que se han formado los huecos. Como resultado, las tabletillas o cápsulas se sellan individual o colectivamente, según se deseé, en los huecos entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que las tabletillas o cápsulas se pueden extraer del blíster al aplicar presión manualmente sobre los rebajes, con lo que se forma una abertura en la lámina en el lugar del rebaje. Posteriormente, la tabletilla o cápsula se puede retirar a través de dicha abertura.

Puede ser conveniente proporcionar una ayuda para la memoria por escrito que contenga información y/o instrucciones para el médico, el farmacéutico o el sujeto sobre cuándo debe tomarse el medicamento. Una "dosis diaria" puede ser una tableta o cápsula única o varias tabletas o cápsulas para tomar en un día determinado. Cuando el kit contiene composiciones separadas, una dosis diaria de una o más composiciones del kit puede 5 consistir en una tableta o cápsula, mientras que una dosis diaria de otra u otras composiciones del kit puede consistir en varias tabletas o cápsulas. Un kit puede adoptar la forma de un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de su uso contemplado. El dispensador puede estar equipado con una ayuda para la memoria, para facilitar aún más el cumplimiento del régimen. Tal es el caso, por ejemplo, de un 10 contador mecánico que indica el número de dosis diarias dispensadas. Otro ejemplo de este tipo de ayuda para la memoria es una memoria de microchip alimentada por pilas acoplada a una lectura de cristal líquido o a una señal sonora de recordatorio que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

Asimismo, se reconoce que el 10-HDA puede estar en forma cristalina como compuesto libre o como solvato (por 15 ejemplo, hidratos) y se contempla que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de disolución son generalmente conocidos en la técnica.

Se reconoce además que, a la luz de su estructura, el 10-HDA de acuerdo con la presente invención puede ser 20 capaz de experimentar tautomerismo. Por consiguiente, todos los tautómeros posibles del 10-HDA de la presente invención entran dentro del alcance de la invención.

Como se usa en la presente, el término "derivado de" se entenderá para indicar que un número entero o grupo de 25 números enteros particular se ha originado a partir de la especie especificada, pero no necesariamente se ha obtenido directamente de la fuente especificada. Por ejemplo, se entiende que el 10-HDA puede proceder de la jalea real, pero no necesariamente se ha obtenido directamente de la fuente especificada. Además, como se usa en la presente, las formas singulares de "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo 30 contrario, se entenderá que la palabra "comprende", y variaciones tales como "comprender" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros o pasos, pero no la exclusión de ningún otro número entero o paso o grupo de números enteros o pasos.

A continuación se describirán ciertas realizaciones de la invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos, 35 que se han concebido únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la generalidad anteriormente descrita.

Ejemplos

40 **Ejemplo 1:** Efectos del BPA y el 10-HDA sobre la expresión de la aromatasa en células neuronales humanas

Las células de neuroblastoma humano SHY-SY-5Y se cultivaron en medio Dulbecco's Modified Eagle Médium suplementado con 10 % de suero fetal bovino inactivado por calor, 1 % de penicilina y 1 % de L-Glutamina a 37 °C 45 en una atmósfera humidificada de 95 % de aire y 5 % de CO₂. La localización de la aromatasa en estas células puede detectarse usando inmunohistoquímica con anticuerpos específicos para la aromatasa. En condiciones normales, la aromatasa aparece como una tinción punteada en toda la célula, ya que es una proteína unida a la membrana en el retículo endoplásmico. En presencia de 25 µg/L de bisfenol A (BPA), la aromatasa forma agregados y perderá su funcionalidad. La adición de 10-HDA puede proteger contra el efecto desnaturizante del bisfenol A sobre la aromatasa. Estos resultados demostraron los efectos adversos de la aromatasa en las células 50 y los efectos protectores del 10-HDA sobre la aromatasa.

Ejemplo 2: Modelos de ratón *in vivo*

55 La aromatasa se expresa en altos niveles en la amígdala medial del ratón y la misma región se activa al interactuar con un ratón extraño. En los seres humanos, la aromatasa también está muy expresada en la amígdala y los estudios de MRI (por sus siglas en inglés) sugieren que la amígdala está menos activada en las personas con ASD que en los controles. Se postuló que un modelo de ratón con la aromatasa silenciada (ArKO) podría mostrar fenotipos conductuales que reflejaran algunos de los comportamientos y síntomas diagnósticos clave del ASD, incluyendo, por ejemplo, alteraciones conductuales similares al ASD.

60 Por consiguiente, se desarrolló un modelo de ratón con la aromatasa silenciada (ArKO) que presenta los principales atributos autistas, como déficit de vocalización, aseo compulsivo y déficit de interacción social (Figura 2; A a E). Cuando se elimina la aromatasa, la testosterona se acumula en el suero de los ratones ArKO y no puede reducirse con agonistas de los receptores de estrógenos.

65 Específicamente, los inventores han descubierto que la falta de una aromatasa que funcione normalmente

precipitará las siguientes alteraciones del comportamiento similares al ASD en el ratón macho ArKO (con la aromatasa silenciada), pero no en el ratón hembra ArKO:

- 5 i) Interacción social anormal (Figura 2A): Se observó que los ratones ArKO macho juveniles (de 4 semanas de edad) pasaban significativamente menos tiempo investigando al ratón extraño que los ratones macho de tipo silvestre (WT, por sus siglas en inglés). Por el contrario, se observó que las hembras de los ratones ArKO y WT pasaban cantidades similares de tiempo con el ratón extraño.
- 10 ii) Déficit de vocalización ultrasónica (Figura 2B): Se observó que los cachorros machos de ArKO de 9 días de edad vocalizaban significativamente menos que los machos de camada WT cuando se les separaba de sus camadas.
- 15 iii) Comportamiento repetitivo: Se observó que los ratones ArKO macho se aseaban con más frecuencia (Figura 2C) y por más tiempo (Figura 2D), en comparación con los ratones WT y ArKO hembra, de acuerdo con las mediciones realizadas durante los 20 minutos posteriores a la administración de un aerosol de agua nebulizada. También se observó que los ratones ArKO macho pasaban significativamente más tiempo en la rueda de correr en comparación con los ratones WT y ArKO hembra (Figura 2E).
- 20 Los inventores han demostrado que el bisfenol A (BPA) (empleado en la preparación de plásticos de policarbonato y resinas epóxicas) podía desnaturalizar la aromatasa *in vitro* (Figura 1). Por consiguiente, se llevó a cabo otro estudio para examinar el papel de la exposición ambiental al bisfenol A (BPA) en el subsecuente desarrollo de conductas de tipo autista. En estudios posteriores en los que se examinaron los efectos de la exposición al BPA, se usó como comparación el ratón ArKO, que presenta atributos básicos similares a los del ASD.
- 25 Así, se administró BPA (50 µg/kg) a ratonas preñadas a mitad de la gestación (es decir, entre los días embrionarios 10,5 y 14,5). Se observó que las crías macho WT resultantes mostraban comportamientos similares al ASD, similares a los de los ratones macho ArKO (Figura 2F). Específicamente, las crías macho pasaron significativamente menos tiempo con los ratones extraños que las crías macho de control (expuestas al vehículo) o las crías hembra expuestas al BPA. Además, se observó que la descendencia masculina expuesta al BPA tenía un 13,5 % menos de neuronas en la amígdala medial, lo que concuerda con la disminución del -15 % en el número de neuronas observada en la amígdala de cerebros de autistas adolescentes y adultos, detectada por la estereología *post mortem*. Se realizó otro estudio para examinar los efectos de la exposición al BPA sobre el número de neuronas positivas a la aromatasa con GFP en útero (Figura 3). La amígdala medial está involucrada en la interacción social y tiene una alta expresión de aromatasa. Después de la exposición al BPA, se observó que el número de neuronas positivas para la aromatasa con GFP se reducía significativamente, de acuerdo con el método estándar de estereología.
- 30
- 35

Ejemplo 4: Modelo de ratón *in vivo* tratado con 10-HDA

- 40 Como se describe en el Ejemplo 2, se generaron ratones con comportamiento de tipo autista apareando ratones FVB/N hembras de tipo silvestre con ratones CYP19-GFP machos y seguidos de la inyección subcutánea de 50 µg/kg/día de BPA en los días gestacionales 10,5 a 14,5.
- 45 Despues del destete, a las crías de control y a las expuestas al BPA se les administró 10-HDA diariamente (0 y 500 µg/kg/día; disuelto en solución salina) mediante inyección intraperitoneal por un periodo máximo de 6 semanas. Inicialmente se estudiaron seis camadas después de 3 semanas de tratamiento diario en cuanto a ansiedad, memoria, interacción social y aseo espontáneo.
- 50 La recolección de datos fue realizada por investigadores que no conocían los genotipos respectivos ni el tratamiento de cada animal. Se valoraron dos criterios como base para los estudios de comportamiento: la interacción social y la actividad espontánea de aseo.
- 55 En cuanto al estudio de interacción social, se colocó al ratón de prueba en una caja de pruebas sociales, una caja de plástico transparente de tres cámaras con puertas en las paredes divisorias para permitir el acceso a cada cámara. Cada cámara lateral contenía una jaula de alambre. El ratón de prueba fue evaluado en tres sesiones. En la sesión 1, se colocó al ratón de prueba en la cámara central y se le permitió explorar las 3 cámaras por 10 minutos. En la sesión 2, se colocó un ratón desconocido del mismo sexo y edad (extraño 1) en la jaula de alambre a ambos lados de la cámara central y se permitió al ratón de prueba explorar toda la caja de pruebas sociales por 10 minutos. En la sesión 3, se colocó un nuevo ratón desconocido en la jaula de alambre previamente vacía, tal como para que el ratón de prueba pudiera elegir entre el primer ratón, ahora familiar, ya investigado (extraño 1) y el nuevo ratón desconocido (extraño 2). Los movimientos del ratón se grabaron y siguieron usando el sistema de seguimiento por video TopScan. Se analizaron las duraciones en cada cámara, el tiempo dedicado a olfatear cada jaula de alambre y el número de transiciones entre cámaras.
- 60
- 65 Se usó la actividad de aseo espontáneo como medida de la actividad repetitiva. El aseo espontáneo de los ratones se registró por el sistema de seguimiento por video TopScan durante la sesión 1 o los estudios de 3 cámaras

descritos anteriormente. La duración y la frecuencia del aseo fueron los parámetros de medición y se analizaron a ciegas.

Después de las pruebas de comportamiento, se retiraron todos los tratamientos por 3 meses y se volvió a probar el comportamiento de los animales (Figura 4B), mostrando que la retirada del tratamiento con 10-HDA condujo a la presentación de un déficit de interacción social en los machos expuestos al BPA. Posteriormente, se volvió a administrar a los machos vehículo o 10-HDA, como se ha descrito anteriormente, durante 3 semanas, y se sometieron de nuevo a estudios conductuales (Figura 4C). El aseo excesivo observado en las crías macho expuestas a 50 µg/kg/día de BPA mejoró con el tratamiento con 10-HDA (Figura 4D). Los resultados demostraron que el 10-HDA podía mejorar el déficit de interacción social y el comportamiento de tipo autista en animales expuestos al BPA.

Después de los estudios de comportamiento, se sacrificó a los animales y se recogieron datos electrofisiológicos de los cortes cerebrales por sujeción de parches de las células de aromatasa en la amígdala. Se demostró que la exposición al BPA redujo la resistencia de las neuronas y el tratamiento con 10-HDA restauró la resistencia a la normalidad (Figura 4E). El tratamiento con 10-HDA también restauró la longitud dendrítica de las neuronas de la corteza somatosensorial a su longitud normal (Figura 4F).

Ejemplo 5: Análisis *in vitro* de los efectos del BPA y el 10-HDA en cultivos de células corticales primarias de fetos embrionarios de ratón macho

El cultivo cortical primario se preparó a partir de fetos de ratón macho en el día embrionario 15,5. Específicamente, se valoraron los efectos del BPA y del 10-HDA sobre la longitud dendrítica y las densidades de espinas. Se valoraron cuatro grupos de prueba, ratones tratados con BPA, ratones tratados con 10-HDA, ratones tratados con BPA y 10-HDA, y un control con vehículo. Se midieron diez neuronas y se duplicaron los experimentos. Los resultados indicaron que el BPA disminuía la densidad de espinas así como la longitud dendrítica de las neuronas. Se observó que el 10-HDA invertía o protegía contra el efecto del BPA. Los resultados se presentan en las Figuras 5 a 9. Los resultados demostraron que el 10-HDA tiene la capacidad de estimular la formación de neuritas y espinas. Esto es significativo dado que la mayoría de los genes vinculados al autismo estaban implicados en la regulación del crecimiento de las neuritas ("A noise-reduction GWAS analysis implicates altered regulation of neurite outgrowth and guidance in autism", Hussman JP, et al, *Mol Autism*. 2011 Ene 19;2(1): 1.

Ejemplo 6 Comparación de la actividad de *trans*-10-HDA y *cis*-10-HDA

Para comparar las actividades respectivas de *trans*- y *cis*-10-HDA se añadió 1 mM respectivamente de *cis*- o *trans*-10-HDA en presencia de 500 ng/mL de BPA (nivel tóxico) a células NSC-34 neuronales motoras de ratón diferenciadas. La supervivencia celular se determinó por el ensayo MTT (por sus siglas en inglés) 72 horas después. Los resultados demostraron que el *cis*-10-HDA no protege contra la toxicidad de la PA, mientras que el *trans*-10-HDA muestra efectos neuroprotectores.

REIVINDICACIONES

1. Un ácido *trans*-10-hidroxi-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

5 2. El ácido *trans*-10-hidroxi-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno del espectro autista se selecciona del grupo que consiste en trastorno autista, trastorno de Asperger, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otro modo, y síndrome de Rett.

10 3. Una composición farmacéutica que comprende ácido *trans*-10-hidroxi-2-decenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

15 4. La composición farmacéutica que comprende ácido *trans*-10-hidroxi-2-decenoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como único agente activo terapéutico, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en un método para el tratamiento del trastorno del espectro autista.

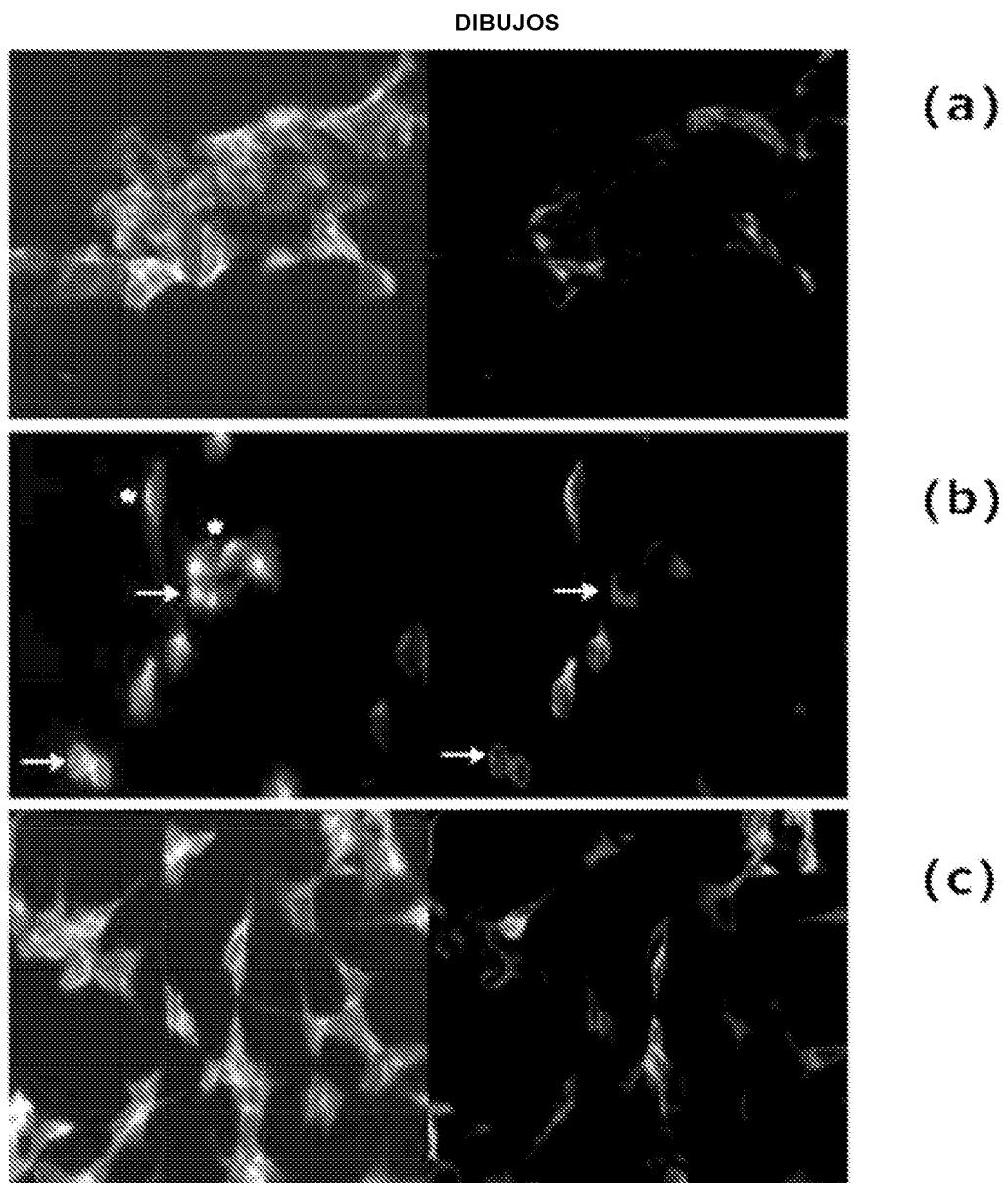


Figura 1

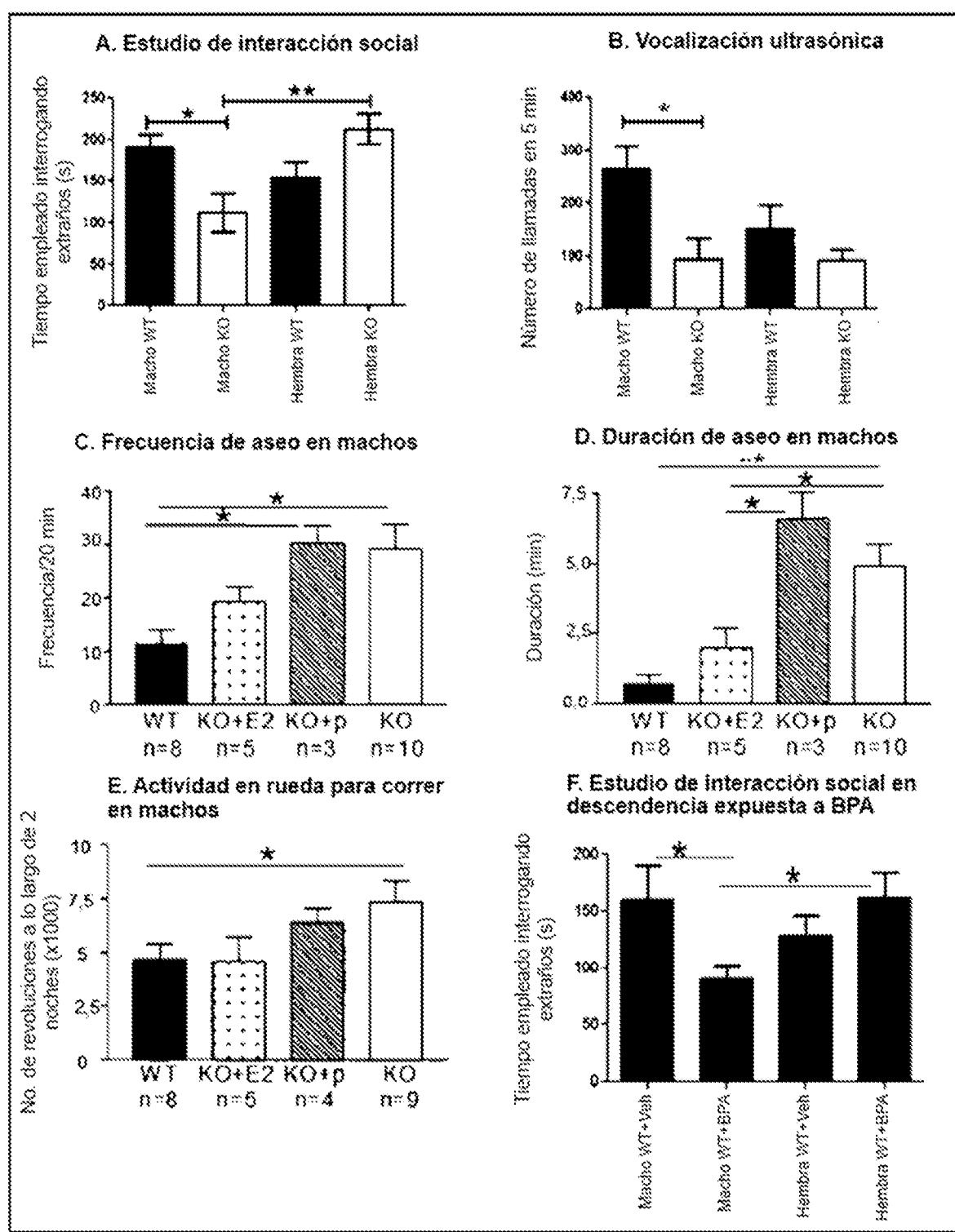


Figura 2

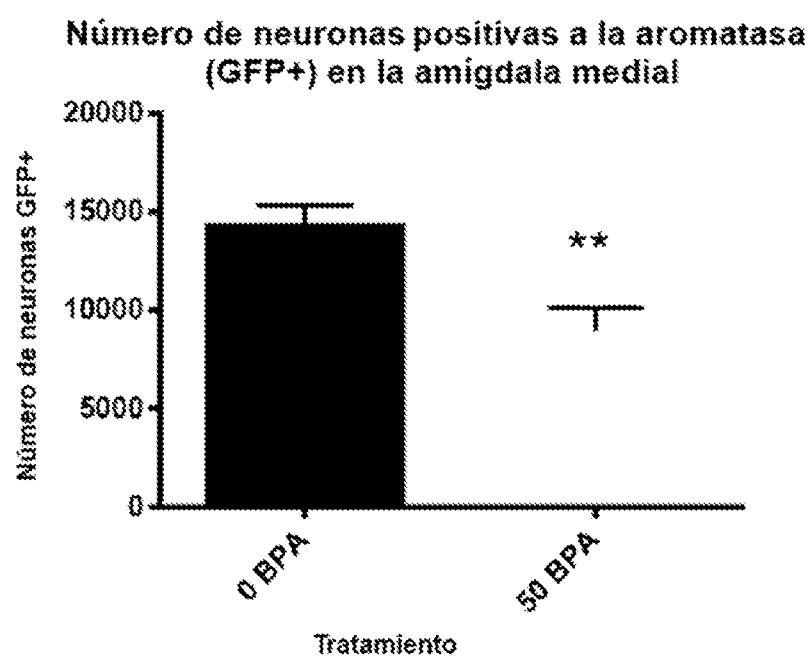


Figura 3

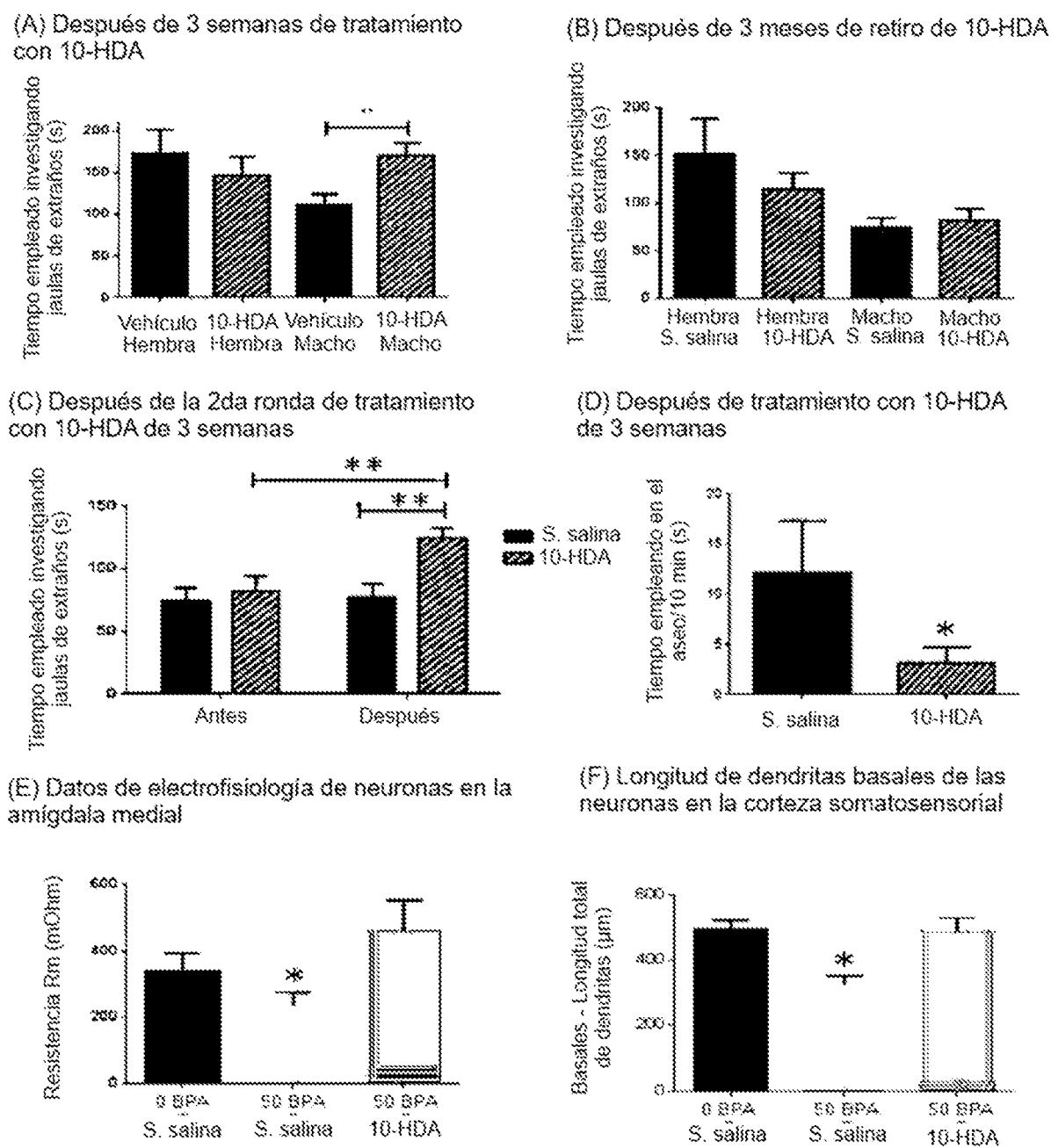


Figura 4

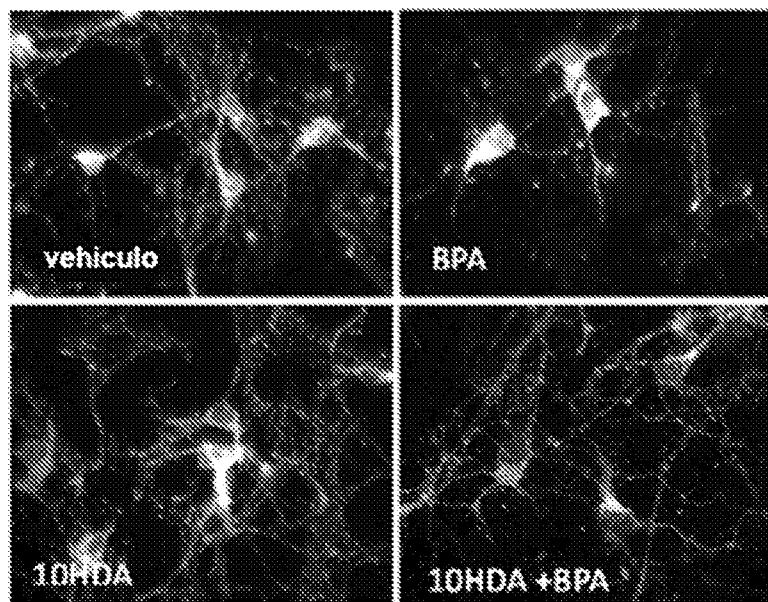
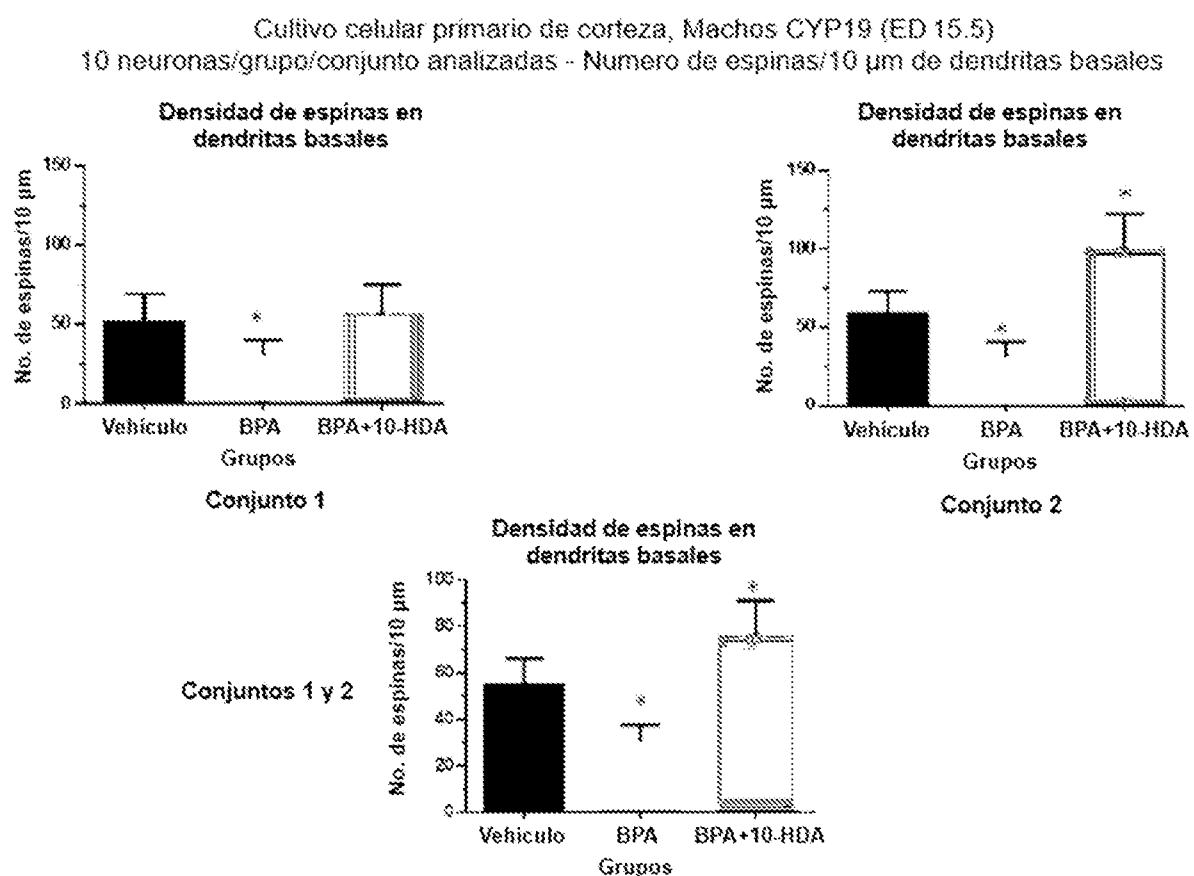
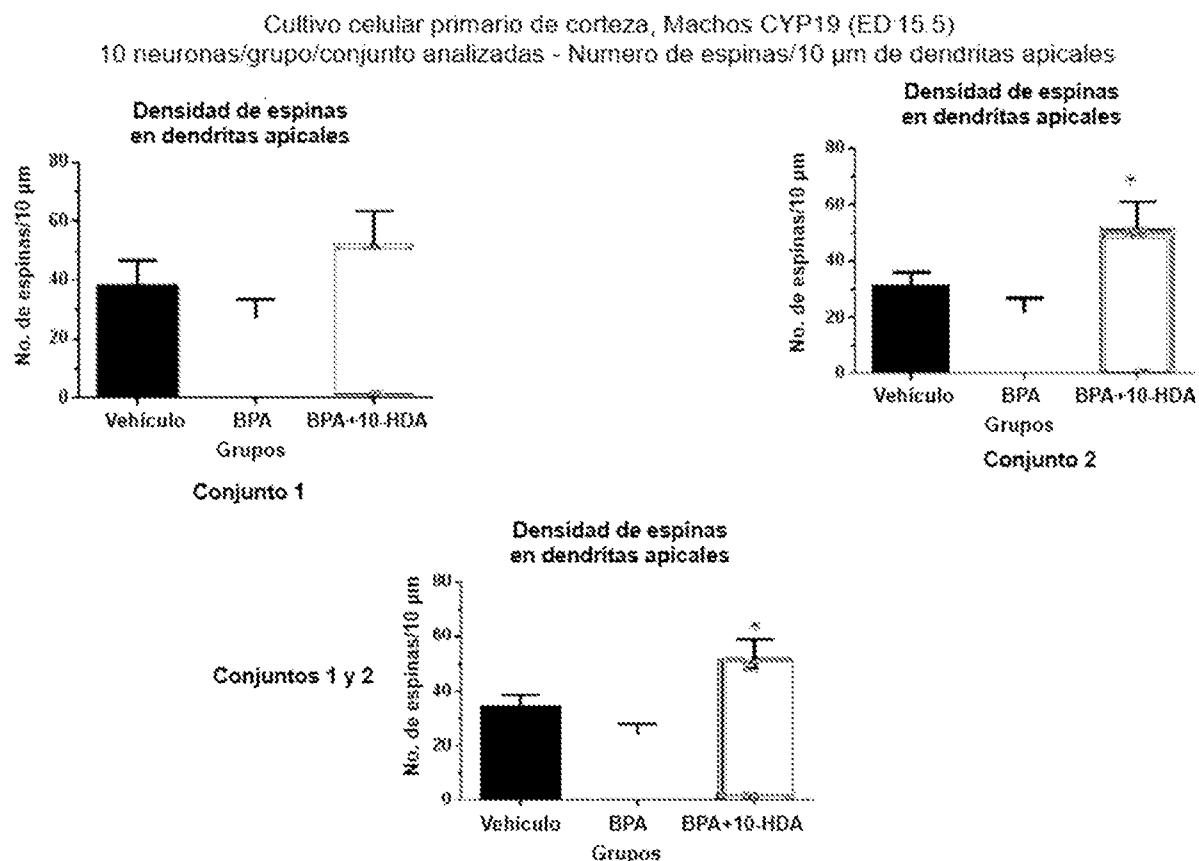


Figura 5

**Figura 6**

**Figura 7**

Cultivo celular primario de corteza, Machos CYP19 (ED 15.5)
 10 neuronas/grupo/conjunto analizadas - Longitud total de dendritas apicales

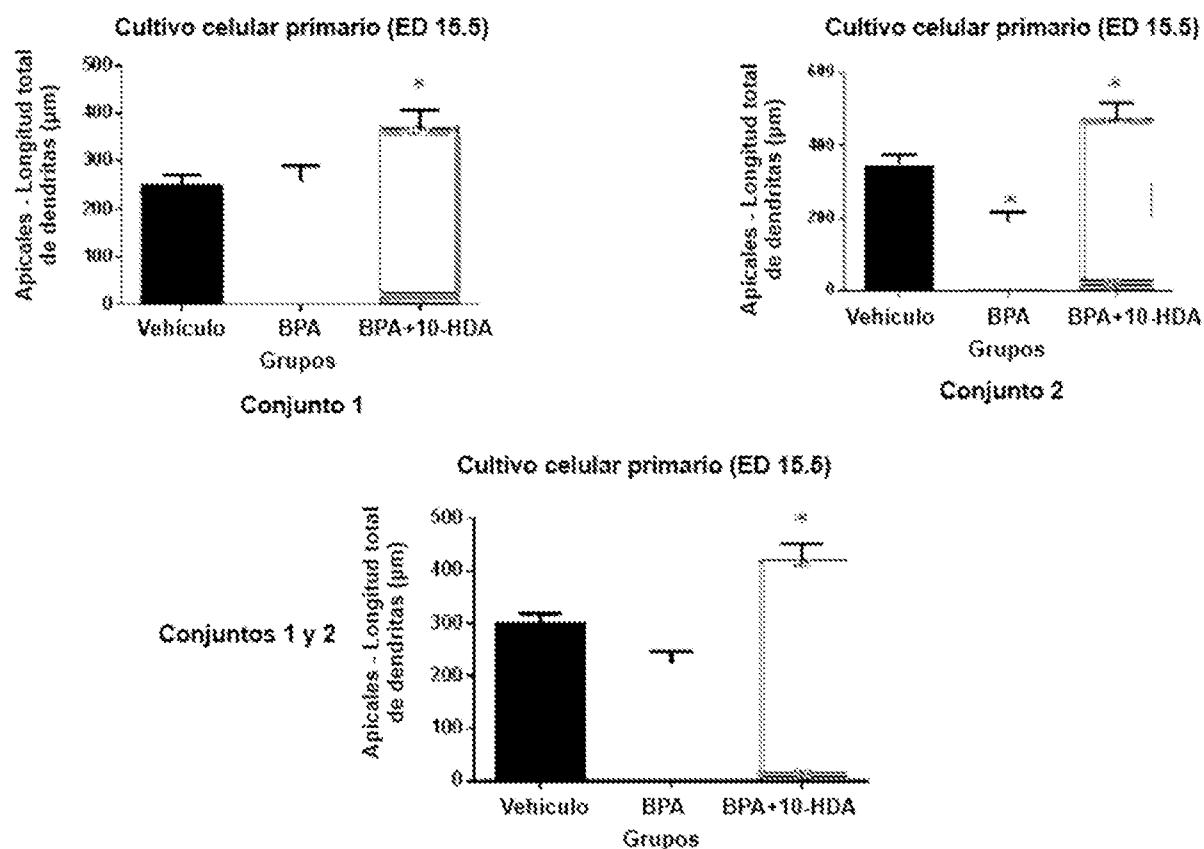
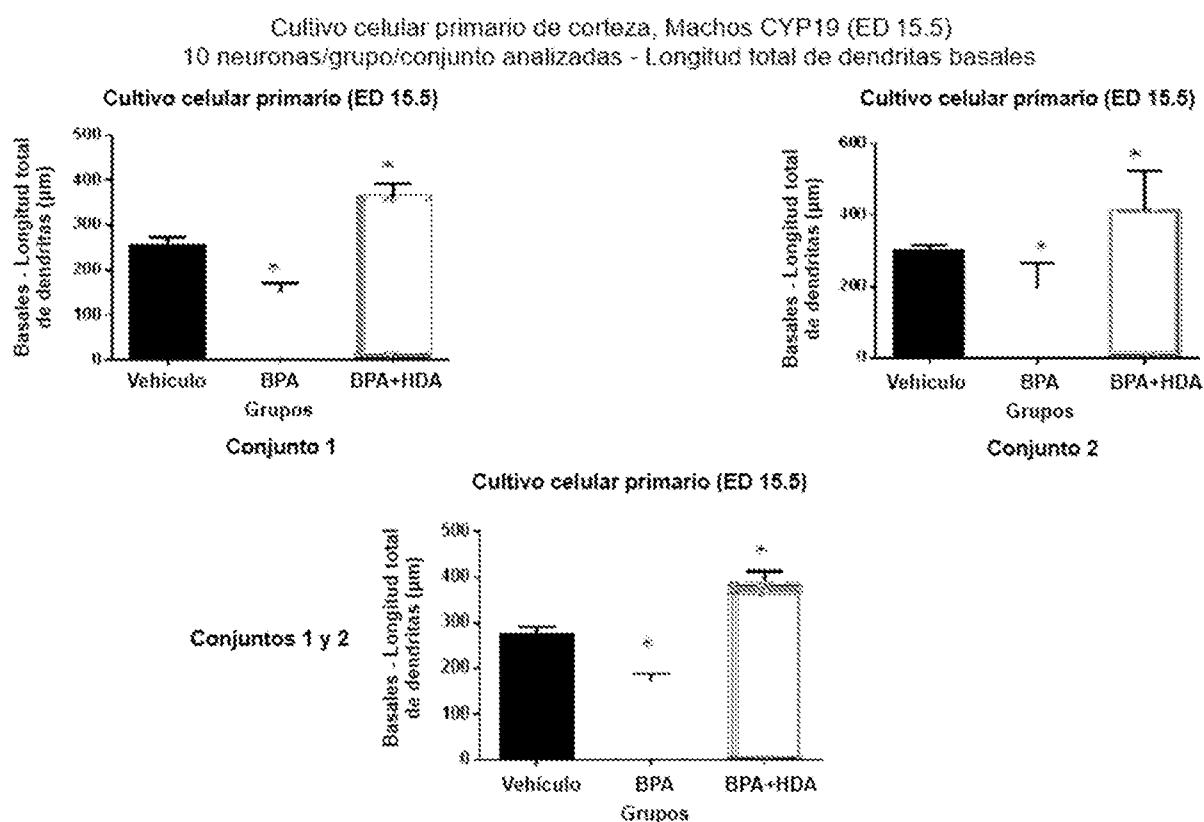


Figura 8



Nota: Representación del gráfico de barras que muestra los datos en media con SEM, * p < 0,05

Figura 9

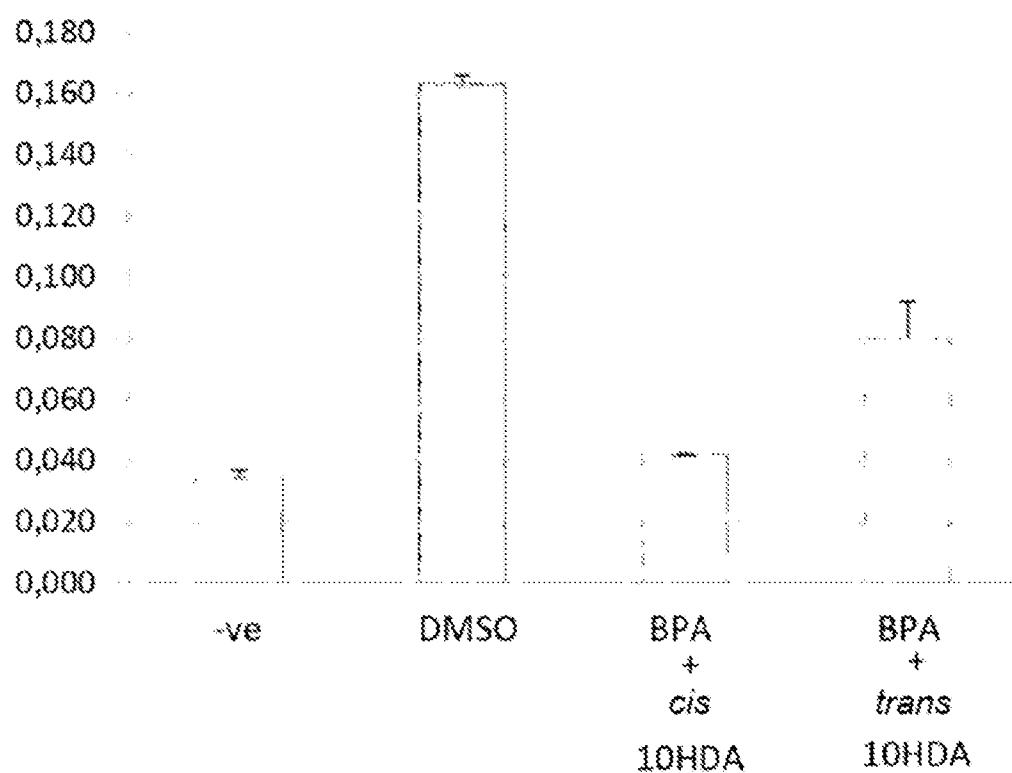


Figura 10