

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 509 270**

51 Int. Cl.:

A61K 38/11 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010** **E 10819736 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2482835**

54 Título: **Terapia y prevención del alcoholismo**

30 Prioridad:

01.10.2009 AU 2009904810

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

17.10.2014

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF SYDNEY (100.0%)
Sydney, NSW 2006, AU**

72 Inventor/es:

**MCGREGOR, IAIN STEWART;
CARSON, DEAN SAMUEL;
GUASTELLA, ADAM JOHN y
BOWEN, MICHAEL THOMAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 509 270 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

Terapia y prevención del alcoholismo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la terapia y la profilaxis del alcoholismo, incluyendo el alcoholismo peligroso y/o el alcoholismo perjudicial y/o uno o más trastornos de uso del alcohol y/o una o más enfermedades relacionadas con el alcohol.

10

Antecedentes de la invención

1. Descripción de la técnica relacionada

15

Alcoholismo

El consumo de alcohol es una parte aceptada de la vida moderna en la mayoría de las sociedades, y para la mayoría de los individuos, la automoderación en la ingesta de alcohol asegura que el consumo de alcohol no sea problemático con respecto a plantear unas consecuencias de salud o sociales adversas. Para algunos individuos, el consumo de alcohol no se queda en unos límites seguros de sesiones aisladas o entre periodos prolongados de tiempo, y en esos individuos puede aparecer un problema de alcoholismo.

20

Según se usa en este documento, el término "alcoholismo" significa un consumo de alcohol agudo o crónico asociado con un desarrollo de uno o más problemas cotidianos o efectos adversos para la salud, incluyendo unas consecuencias reales adversas y un elevado riesgo de las mismas. Habitualmente el alcoholismo es perjudicial y/o peligroso para cualquier persona, y/o conduce con probabilidad a una dependencia del alcohol o constituye una dependencia del alcohol en el consumidor. El abuso del alcohol es similar al alcoholismo peligroso en tanto en cuanto se refiere a cualquier consumo de alcohol que esté asociado con un riesgo, que varía entre el alcoholismo peligroso y la dependencia del alcohol.

25

30

El alcoholismo impone una carga significativa para el individuo en términos de una reducción en la salud y en el bienestar físico y/o mental y/o social, así como posibles efectos adversos económicos. Por ejemplo, los individuos alcohólicos padecen, o tienen un aumento en el riesgo con respecto a los bebedores moderados, de contraer cualquiera o más de varias enfermedades o afecciones indicativas de una mala salud, por ejemplo, enfermedad del hígado graso; hepatomegalia; hepatitis alcohólica; cirrosis hepática; nefromegalia, insuficiencia renal; cáncer, tal como cáncer de esófago, cáncer de labios, cáncer oral, cáncer de faringe, cáncer de laringe o cáncer de mama; enfermedad cardiovascular; enfermedad coronaria cardiaca; hiperglucemia; hipoglucemia, por ejemplo, en sujetos diabéticos; hipertensión; insuficiencia cardiaca isquémica; apoplejía isquémica; apoplejía hemorrágica; gota; artritis; malnutrición de proteínas-energía, por ejemplo, determinada por la deficiencia en uno o más de proteínas, calcio, hierro, vitamina A, vitamina C, tiamina, vitamina B6 y riboflavina, y/o una deficiencia en la absorción de uno o más de calcio, fósforo, vitamina D y cinc; neuropatía; demencia; equilibrio deficiente; deterioro en la memoria; depresión; ansiedad; o insomnio. Los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular, por ejemplo, una presión sanguínea elevada y/o un contenido en lipoproteínas de alta densidad (HDL) elevado, son unos efectos secundarios bien documentados del alcoholismo. Un deterioro en el funcionamiento neuropsicológico también puede promover un comportamiento arriesgado, por ejemplo, sexo sin protección, agresión, abuso de otras sustancias, así como contribuir a un deterioro de la memoria a corto plazo y/o un deterioro de la memoria a largo plazo en el individuo alcohólico.

35

40

45

50

55

Además de los efectos adversos y de las implicaciones patológicas para los individuos alcohólicos, el alcoholismo en mujeres embarazadas puede producir unas consecuencias adversas para sus fetos no nacidos que conducen a uno o más problemas neonatales y/o durante la infancia, por ejemplo, bajo peso al nacer, periodos reducidos de sueño activo, deficiencias de crecimiento, alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) incluyendo un deterioro de la función cerebral, dificultades de aprendizaje, retraso mental, anomalías craneofaciales, malas defensas del hospedador, una elevada incidencia de gravedad en las infecciones o una deficiencia de larga duración en la inmunidad humoral y/o celular, incluyendo una deficiencia en linfocitos B. Puede aparecer el síndrome de alcoholismo fetal (FAS) en los bebés expuestos al alcohol en el útero.

60

65

Alternativamente, o además, existen unos obvios efectos adversos sociales del alcoholismo, por ejemplo, lesiones a terceras partes debidas al uso de maquinaria por parte de individuos alcohólicos cuando están intoxicados o padecen otros problemas del abuso del alcohol, daños a la propiedad por parte de individuos alcohólicos, y un comportamiento de abuso. El alcoholismo también comporta unos costes sociales significativos resultantes, por ejemplo, de una mortalidad prematura, una mala salud y unos ingresos reducidos. Por ejemplo, el alcoholismo agudo y crónico conduce a un aumento en los costes de los cuidados sanitarios asociados al tratamiento de individuos lesionados o enfermos, y en programas de educación para aumentar la concienciación sobre el problema o para la prevención del alcoholismo, así como un aumento en los costes de la seguridad social para complementar la pérdida de ingresos. Los costes de los programas sociales, sanitarios y de bienestar varían según los países, sin

embargo no es inusual que se invierta aproximadamente el 1 - 2 % del PIB en la prevención o el tratamiento del alcoholismo en los países de la OCDE. Por ejemplo, se invirtieron 3,83 billones de dólares australianos en Australia en 1992 en el tratamiento y/o en la prevención de alcoholismo, lo que supone el 1,0 % del PIB de ese país.

5 El alcoholismo se caracteriza por una elevada frecuencia de ingesta de alcohol y/o un elevado nivel de consumo de alcohol. El alcoholismo incluye cualquier patrón de elevado consumo de alcohol, por ejemplo, en sesiones individuales semanales, o durante múltiples días en una o más semanas, o durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo, uno o más meses o durante varios años.

10 Por ejemplo, el alcoholismo puede ser cualquier exceso de consumo de alcohol agudo o crónico que sea suficiente para reducir la salud del consumidor. Por ejemplo, el alcoholismo perjudicial es un exceso de consumo de alcohol agudo o crónico que ha causado un daño a la salud, por ejemplo, un daño físico tal como daños hepáticos por el alcoholismo crónico, o daños mentales tales como una depresión episódica secundaria al alcoholismo. Los abusadores crónicos de alcohol que consumen cantidades excesivas de alcohol de una forma regular, por ejemplo, los bebedores perjudiciales o peligrosos, pueden no mostrar un deterioro notable con unos niveles elevados de alcohol en sangre, sin embargo, es más probable que sufran defectos de salud a largo plazo.

20 Alternativamente, o además, el alcoholismo es un patrón y/o un nivel de consumo de alcohol que es suficiente para aumentar el riesgo de enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, el alcoholismo peligroso es cualquier consumo excesivo de alcohol agudo o crónico que conlleva un riesgo de consecuencias peligrosas para el bebedor, por ejemplo, daños a la salud física o mental, o consecuencias sociales para el bebedor o para otros. Los individuos que consumen grandes cantidades de alcohol en ocasiones particulares, consumen sin embargo por otro lado cantidades moderadas de alcohol de forma regular, por ejemplo, semanalmente, incluyendo bebedores compulsivos y bebedores empedernidos, presentan generalmente un riesgo agudo de lesiones, y/o de violencia y/o de pérdida del control que afecta a otros, así como a sí mismos.

25 Algunos ejemplos de comportamientos crónicos y agudos de alcoholismo que se consideran un alcoholismo perjudicial o un alcoholismo peligroso se proporcionan en la Tabla 1. Las frecuencias y los niveles de unas ingestas de alcohol equivalentes a los indicados en la Tabla 1 se obtienen para cualquier periodo de un mes o para cualquier periodo anual mediante procedimientos estándar y, por ejemplo, un varón que consume aproximadamente 1.000 g o más de alcohol por mes natural, o una mujer que consume aproximadamente 800 g o más de alcohol por mes natural, es un bebedor empedernido.

30 Debido a que el contenido en alcohol de los diferentes tipos de bebidas alcohólicas, por ejemplo, vinos, licores y cerveza, a menudo varían considerablemente, se introdujo el término "bebida estándar" en un intento de estandarizar los comportamientos de alcoholismo seguros y no seguros, por ejemplo, Tabla 2. Esto simplemente proporciona a los consumidores un factor de conversión para la determinación de un número de bebidas alcohólicas de un tipo en particular que pueden ser consumidas en un periodo especificado de tiempo sin que se considere un comportamiento perjudicial / peligroso, por ejemplo, basándose en el peso de alcohol consumido en un periodo definido según se proporciona en la Tabla 1 del presente documento.

35 La demografía de los individuos alcohólicos también sugiere agrupamientos heterogéneos de individuos basados en patrones de bebida, en los que el grueso de los individuos alcohólicos participan en un alcoholismo perjudicial o peligroso por oposición a tener un patrón establecido durante un largo periodo de tiempo, es decir, un alcoholismo crónico. Sin embargo, todas las categorías del alcohólico presentan problemas de salud y sociales. Por ejemplo, una sección menor de, por ejemplo, el 5 - 10 % de los individuos alcohólicos, sufre múltiples consecuencias negativas del alcoholismo perjudicial crónico o del alcoholismo peligroso crónico, mientras que una sección mayor de, por ejemplo, el 10 - 20 % de los individuos alcohólicos sufre una única consecuencia adversa, tal como la pérdida de memoria por un comportamiento alcohólico perjudicial crónico o un comportamiento alcohólico peligroso crónico, e incluso una proporción mayor de, por ejemplo, hasta aproximadamente el 70 - 85 %, de los individuos alcohólicos participan en un comportamiento de alcoholismo agudo con resultados lesivos. Es probable que todos los casos tengan intentos de suicidio en alguna etapa, sin embargo es más probable que aquellos que padecen múltiples consecuencias negativas padezcan un trastorno de ansiedad generalizado o un trastorno mixto de ansiedad o depresión. El exceso de consumo aumenta el riesgo de lesiones o de enfermedad prácticamente exponencialmente, en proporción con la frecuencia y/o el nivel de consumo de alcohol.

TABLA 1

Índice de comportamiento de consumo alcohólico para comportamientos de alcoholismo		
Comportamiento alcohólico perjudicial / peligroso	Ingesta de alcohol (varones)	Ingesta de alcohol (mujeres)
Bebedor crónico	<p>Equivalente de 250 gramos o más de alcohol consumido al día durante 7 días en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Equivalente de 490 gramos o más de alcohol consumido al día durante 4 - 6 días en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Equivalente de 240 gramos o más de alcohol consumido al día durante 2 - 3 días en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Dos o más periodos de bebedor compulsivo o bebedor empedernido en cualquier período de dos semanas</p> <p>o</p> <p>Menos de dos días sin alcohol en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en dos o más días consecutivos en cualquier período de una semana</p>	<p>Equivalente de 160 gramos o más de alcohol consumido al día durante 4 días o más en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Equivalente de 250 gramos o más de alcohol consumido al día durante 2 - 3 días en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Equivalente de 360 gramos o más de alcohol consumido al día durante 2 o más días en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Dos o más periodos de bebedor compulsivo o bebedor empedernido en cualquier período de dos semanas</p> <p>o</p> <p>Menos de dos días sin alcohol en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en dos o más días consecutivos en cualquier período de una semana</p> <p>o</p> <p>Cualquier consumo regular de alcohol durante dos o más días consecutivos cuando está embarazada o en periodo de lactancia</p>
Bebedor compulsivo	Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un periodo de una semana	Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un periodo de una semana
Bebedor empedernido	Equivalente de 250 gramos de alcohol en un día de un periodo de una semana	Equivalente de 90 gramos de alcohol en un día en un periodo de una semana
Otro alcoholismo agudo	Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en un día de un periodo de una semana	<p>Ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0.05 % en un día de un periodo de una semana</p> <p>o</p> <p>Cualquier consumo de alcohol en un día cuando está embarazada o en periodo de lactancia</p>

TABLA 2

Ejemplos de contenidos en alcohol de bebidas estándar			
País	Alcohol en masa en la bebida estándar (g)	País	Alcohol en masa en la bebida estándar (g)
Australia	10	Italia	10
Austria	6	Japón	19,75
Canadá	13,5	Países bajos	9,9
Dinamarca	12	Nueva Zelanda	10
Finlandia	11	Polonia	10
Francia	12	Portugal	14
Hungría	17	España	10
Islandia	9,5	Reino Unido	7,9
Irlanda	10	EE.UU.	14

El comportamiento alcohólico crónico perjudicial o crónico peligroso aumenta claramente el riesgo de desarrollar un síndrome de dependencia del alcohol, que también puede ser considerado una forma de alcoholismo. El síndrome de dependencia del alcohol es un conjunto de síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos caracterizados por tres o más de los siguientes síntomas en un período de doce meses:

1. un fuerte deseo o sensación de compulsión por beber; y/o
2. dificultades para controlar la bebida en términos de aparición, finalización o niveles de uso; y/o
3. un estado de abstinencia fisiológica cuando el uso del alcohol ha cesado o ha sido reducido, o el uso del alcohol para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia; y/o
4. evidencias de tolerancia, tal como un aumento de las dosis de alcohol que son necesarios para conseguir los efectos originalmente producidos por dosis menores; y/o
5. desprecio progresivo por placeres o intereses alternativos debido al uso del alcohol; y/o
6. uso continuado a pesar de los claros signos de consecuencias perjudiciales.

Predictores del alcoholismo

Los factores de riesgo generalizados en la vida temprana están asociados con el alcoholismo, y se han asociado tanto factores genéticos como medioambientales con el desarrollo del alcoholismo.

Por ejemplo, es significativamente más probable que los hijos de alcohólicos se inicien en la bebida durante su adolescencia y desarrollen una dependencia al alcohol que los hijos de no alcohólicos, y un inicio temprano en la bebida es un importante factor de riesgo para problemas posteriores relacionados con el alcohol. La ausencia de un apoyo, control y comunicación parental se ha relacionado significativamente con los bebedores frecuentes, los bebedores empedernidos y la embriaguez entre adolescentes. Una disciplina rigurosa e incoherente y una hostilidad o rechazo también son predictivos de alcoholismo en adolescentes y de problemas relacionados con el alcohol.

Se ha propuesto el abuso infantil y otros traumas como factores de riesgo para subsiguientes problemas con el alcohol. Los adolescentes en tratamiento por abuso o dependencia del alcohol notificaron unas mayores tasas de abusos físicos, abusos sexuales, vejaciones violentas, testigos de violencia y otros traumas en comparación con los controles, de forma que los adolescentes en tratamiento tienen una probabilidad aproximadamente 6 veces mayor que los controles de haber sufrido abusos físicos alguna vez, y una probabilidad al menos 18 veces mayor de haber sufrido abusos sexuales alguna vez. Al menos aproximadamente el 10 % de los adolescentes alcohólicos ha experimentado trastornos por estrés postraumático.

De entre los numerosos marcadores asociados con el alcoholismo en hombres a la edad de 30, se ha demostrado que un bajo peso al nacer, el número de crisis vitales en la infancia, unas valoraciones de infelicidad en la infancia y un trastorno antisocial de la personalidad son factores de riesgo independientes.

El alcoholismo entre amigos y la aceptación del alcoholismo entre amigos también son factores importantes asociados con el alcoholismo en adolescentes.

Consecuentemente, un comportamiento alcohólico peligroso agudo en un sujeto con uno o más de los anteriores factores de riesgo puede ser indicativo de que el sujeto está en riesgo de desarrollar un alcoholismo.

Terapias actuales

Las terapias actuales para el alcoholismo perjudicial y/o peligroso están limitadas a breves intervenciones de la familia, los amigos y profesionales sanitarios. Dichas breves intervenciones implican generalmente un consejo de reducir el consumo de alcohol. Actualmente, no existen productos terapéuticos con una eficacia probada en la prevención o el tratamiento del alcoholismo no dependiente, especialmente del alcoholismo agudo.

Los productos terapéuticos para el tratamiento del síndrome de dependencia del alcohol abordan generalmente la abstinencia o la recaída del alcohol, pero no tienen un efecto probado en la prolongación de la abstinencia más allá del corto o del medio plazo, por ejemplo, hasta aproximadamente 6 meses.

Por ejemplo, durante la desintoxicación, a los pacientes de atención primaria se les pueden administrar una o más benzodiacepinas para gestionar los síntomas de abstinencia, incluyendo delirium tremens, no obstante, durante un período máximo de siete días. Para los pacientes atendidos en comunidad, el clordiazepóxido o el valium es una benzodiacepina preferida para gestionar los síntomas de abstinencia. A los pacientes que padecen el síndrome de Wernicke-Korsakov se les administra Pabrinex durante varios días, idealmente en el ámbito de ingreso hospitalario con unas instalaciones de reanimación adecuadas.

Para ayudar a la prevención de recaídas o a una abstinencia prolongada en sujetos que padecen el síndrome de dependencia del alcohol, puede administrarse acamprosato a los pacientes dependientes recién desintoxicados como complemento a la intervención psicosocial. El acamprosato actúa sobre los sistemas neurotransmisores del GABA y del glutamato y se cree que reduce los síntomas de la abstinencia prolongada tales como insomnio, ansiedad, agitación y disforia. El acamprosato puede aumentar la proporción de bebedores dependientes que mantienen abstinencia durante entre varias semanas y meses, en los que aproximadamente el 36 % de los pacientes que tomaban acamprosato fueron abstemios de forma continua después de 6 meses, en comparación con el 23 % de los sujetos que tomaban placebo.

Se ha demostrado que el topiramato, un supuesto agonista del GABA y del glutamato, aumenta la proporción de sujetos con 28 días consecutivos de abstinencia o de bebida no peligrosa / perjudicial, es decir, una abstinencia a corto plazo.

La naltrexona también puede reducir el ansia por el alcohol en sujetos dependientes, bloqueando los receptores opioides que están implicados en los efectos de recompensa al beber alcohol y en el ansia por alcohol. La naltrexona oral también reduce la recaída durante los primeros 3 meses en aproximadamente un 36 %, sin embargo, es menos eficaz en el mantenimiento de la abstinencia a entre medio y largo plazo.

El disulfiram puede ser administrado por vía oral, sin embargo requiere una abstinencia para evitar la reacción de disulfiram-alcohol que provoca sofocos, náuseas y palpitaciones.

El acamprosato, la naltrexona, el topiramato y el disulfiram tienen cada uno una serias contraindicaciones asociadas con su uso, que incluyen efectos secundarios habituales de náuseas, vómitos, disminución del apetito, dolor de cabeza, mareos, fatiga, ansiedad, reacciones en los sitios de inyección, dolor articular, dolores o calambres musculares, diarrea, somnolencia, dermatitis, disgeusia, anorexia y pérdida de peso, y alteraciones cognitivas. El uso de naltrexona o de acamprosato puede provocar hepatitis, insuficiencia hepática y deterioro renal.

Está claro que existe una necesidad de nuevos fármacos para el tratamiento y/o la prevención de alcoholismo, especialmente en individuos alcohólicos no dependientes, y para prolongar la abstinencia en individuos alcohólicos dependientes más allá de un corto plazo.

Sumario de la invención*1. Introducción*

Durante el trabajo que ha dado lugar a la presente invención, los inventores deseaban determinar si la oxitocina reduce o no la autoadministración de alcohol en la rata P, un modelo animal afectado de alcoholismo, y si la oxitocina promueve o mejora, o no, la abstinencia del alcohol en el modelo de rata P, por ejemplo, a medio-largo plazo. Como se ha ejemplificado en este documento, los inventores averiguaron que las ratas P machos y hembras con preferencia por el alcohol redujeron su consumo de alcohol significativamente después de la administración de una única dosis aguda de oxitocina, y que los animales sin exposición previa al alcohol a los que se les administraron dosis repetidas de oxitocina redujeron la ingesta de alcohol y la preferencia por el alcohol. Los datos del modelo animal sugieren que una cantidad eficaz de oxitocina reduce la autoadministración de alcohol en sujetos que padecen alcoholismo, por ejemplo, debido a una reducción en la preferencia por el alcohol y/o en el ansia por alcohol, y también reduce el deseo de alcohol en sujetos predispuestos a desarrollar un comportamiento de alcoholismo.

Consecuentemente, la presente invención proporciona procesos terapéuticos y profilácticos para el alcoholismo agudo o crónico, por ejemplo, el alcoholismo peligroso agudo o el alcoholismo perjudicial agudo o el alcoholismo peligroso crónico o el alcoholismo perjudicial crónico, y los efectos adversos de dicho alcoholismo, por ejemplo, una o más enfermedades relacionadas con el alcohol, que comprende la administración de una cantidad eficaz de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma, o que comprende la administración de una cantidad de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina suficiente para activar una vía inducida por la oxitocina en un sujeto. La presente invención también proporciona un proceso terapéutico para promover un comportamiento bebedor moderado o para mejorar la abstinencia del alcohol que comprende la administración de una cantidad eficaz de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma, o que comprende la administración de una cantidad de un agonista o de un agonista parcial de un receptor de la oxitocina suficiente para activar una vía inducida por la oxitocina en un sujeto. La presente invención también proporciona el uso de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma, o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del alcoholismo y de los efectos adversos del alcoholismo. La presente invención también proporciona el uso de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina en la preparación de un medicamento para promover un comportamiento bebedor moderado o mejorar la abstinencia del alcohol.

Los expertos en terapéutica y en medicina preventiva entienden que los procesos terapéuticos y profilácticos en los que se administra una composición en cuestión a un sujeto transformarán generalmente una molécula biológica objetivo o una etapa o un proceso, por ejemplo, modificando un nivel de la molécula o un flujo a través de una etapa o de un proceso, o modificando la composición física de la molécula tal como complejándola con ella, produciendo así una transformación adicional en los síntomas de un sujeto que se está tratando. Dichos procesos terapéuticos y profilácticos también pueden llevarse a cabo con ayuda de una máquina, por ejemplo, una jeringa u otro dispositivo de inyección, un dispositivo de inhalación dosificador, etc.

El ámbito de la invención es apreciable a partir del siguiente resumen de ejemplos específicos y/o de la descripción detallada de los ejemplos preferidos y/o de las reivindicaciones anexas.

2. Ejemplos específicos de la invención

Un ejemplo de la presente invención proporciona un método de tratamiento del alcoholismo, por ejemplo, del alcoholismo peligroso agudo o del alcoholismo perjudicial agudo o del alcoholismo peligroso crónico o del alcoholismo perjudicial crónico, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o de un agonista del receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para reducir, inhibir o prevenir el consumo de alcohol por parte del sujeto, por ejemplo, hasta un nivel que constituye un comportamiento bebedor moderado o una abstinencia de alcohol, tratando así el alcoholismo en el sujeto. El sujeto puede ser un sujeto cuyo comportamiento constituye un alcoholismo peligroso agudo o un alcoholismo perjudicial agudo o un alcoholismo peligroso crónico o un alcoholismo perjudicial crónico, por ejemplo, según se establece en la Tabla 1 del presente documento, por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto masculino, un sujeto femenino, incluyendo un sujeto femenino que está amamantando a un bebé, un adolescente, un adulto de cualquier edad, un sujeto sin ninguna dependencia aparente del alcohol o un sujeto que padece un síndrome de dependencia del alcohol. La terapia de la invención reduce la autoadministración de alcohol y/o reduce la ingesta de alcohol y/o promueve la abstinencia a medio o a largo plazo, en sujetos que padecen un síndrome de dependencia del alcohol, no trata simplemente la abstinencia.

En un ejemplo relacionado, la presente invención proporciona un método de tratamiento del alcoholismo en un alcohólico no dependiente, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para reducir, inhibir o prevenir el consumo de alcohol por parte del alcohólico no dependiente, por ejemplo, hasta un nivel que constituye un comportamiento bebedor moderado o una abstinencia del alcohol, tratando así el alcoholismo en el alcohólico no dependiente.

En otro ejemplo relacionado, la presente invención proporciona un método de tratamiento del alcoholismo en un alcohólico dependiente del alcohol no abstinentes, comprendiendo dicho método la administración a un sujeto de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para reducir, inhibir o prevenir el consumo de alcohol por parte del alcohólico dependiente del alcohol no abstinentes, por ejemplo, hasta un nivel que constituye un comportamiento bebedor moderado o una abstinencia del alcohol, tratando así el alcoholismo en el alcohólico dependiente del alcohol. Por "no abstinentes" en este contexto se entiende que el sujeto todavía está consumiendo alcohol al comienzo del tratamiento.

Según se usa en este documento, el término "bebida moderada" significa un nivel y/o una frecuencia de consumo de alcohol que es menor que la que constituye el alcoholismo pero mayor que la que constituye la abstinencia.

Por "abstinencia" se entiende un consumo nulo de alcohol en al menos un corto plazo, por ejemplo, durante al menos aproximadamente un mes o dos meses o tres meses o cuatro meses o cinco meses o hasta

aproximadamente seis meses en un sujeto humano. Alternativamente, la abstinencia puede comprender un consumo nulo de alcohol a medio plazo, por ejemplo, en al menos aproximadamente seis meses o siete meses u ocho meses o nueve meses o diez meses u once meses o hasta aproximadamente doce meses en un sujeto humano. Alternativamente la abstinencia puede comprender un consumo nulo de alcohol a largo plazo, por ejemplo, en al menos aproximadamente doce meses o al menos aproximadamente dieciocho meses o al menos aproximadamente dos años o al menos aproximadamente tres años o al menos aproximadamente cuatro años o al menos aproximadamente cinco años para un sujeto humano.

Según se usa en este documento, los términos "inhibir" y "prevenir" no deben ser interpretados como necesariamente indicativos de un 100 % de inhibición o de prevención del consumo de alcohol por parte de un sujeto. Una inhibición parcial o una prevención parcial, por ejemplo, según se determina mediante una reducción en el consumo de alcohol hasta un patrón coherente con una bebida moderada, es suficiente y está claramente englobada por los términos "inhibir" y "prevenir".

En otro ejemplo, la presente invención proporciona un método para promover un comportamiento bebedor moderado en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para producir una ingesta máxima ingesta de alcohol por parte del sujeto que constituya un comportamiento bebedor moderado.

En otro ejemplo, la presente invención proporciona un método para promover un comportamiento bebedor moderado en un sujeto que muestra un comportamiento de alcoholismo, por ejemplo, un alcoholismo peligroso agudo o un alcoholismo perjudicial agudo o un alcoholismo peligroso crónico o un alcoholismo perjudicial crónico, por ejemplo, según se establece en la Tabla 1 del la presente documento, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o de agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para reducir la ingesta de alcohol por parte del sujeto al menos hasta un nivel que constituya un comportamiento bebedor moderado.

En otro ejemplo, la presente invención también proporciona un método para promover la abstinencia de alcohol en un sujeto que muestra un comportamiento de alcoholismo, por ejemplo, un alcoholismo peligroso agudo o un alcoholismo perjudicial agudo o un alcoholismo peligroso crónico o un alcoholismo perjudicial crónico, por ejemplo, según se establece en la Tabla 1 del presente documento, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para detener la ingesta de alcohol por parte del sujeto, por ejemplo, a corto plazo o a medio plazo o a largo plazo, opcionalmente sin unos síntomas adversos de abstinencia. El sujeto puede ser un sujeto masculino, un sujeto femenino, incluyendo un sujeto femenino que está amamantando a un bebé, un adolescente, un adulto de cualquier edad, un sujeto sin ninguna dependencia aparente del alcohol o un sujeto que padece un síndrome de dependencia del alcohol.

En un ejemplo relacionado, la presente invención también proporciona un método para mejorar la abstinencia del alcohol en un sujeto que ha recaído en el alcoholismo, por ejemplo, en un alcoholismo peligroso agudo o en un alcoholismo perjudicial agudo o en un alcoholismo peligroso crónico o en un alcoholismo perjudicial crónico, por ejemplo, según se establece en la Tabla 1 del presente documento, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para prolongar la abstinencia del alcohol por parte del sujeto, opcionalmente sin unos síntomas adversos de abstinencia, por ejemplo, el sujeto puede ser un sujeto que padece un síndrome de dependencia del alcohol.

Según se usa en este documento, el término "síntomas adversos de abstinencia" significa uno o más síntomas asociados normalmente con la abstinencia del alcohol por parte de un sujeto dependiente del alcohol que incluyen ansiedad, temblores, delirium tremens, irritabilidad, excitabilidad, inestabilidad emocional, cambios de humor, depresión, fatiga, confusión, pesadillas, dolor de cabeza, sudoración, por ejemplo, en las palmas de las manos o en la cara, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, insomnio, palidez, palpitaciones, dilatación pupilar, movimientos anormales de los párpados, fiebre, convulsiones o pérdida de conocimiento.

El tratamiento de acuerdo con cualquiera de los ejemplos anteriores puede comprender dosis únicas o múltiples, por ejemplo, en el que las dosis se administran a intervalos regulares y/o a intervalos irregulares.

El tratamiento puede realizarse durante un período de consumo de alcohol o reducido o de abstinencia o de recaída, o durante parte de ese plazo, por ejemplo, en el que el tratamiento comprende dosis múltiples de la composición administradas a intervalos regulares o irregulares tales como antes, durante o después de los periodos de un comportamiento arriesgado agudo o crónico.

Alternativamente, cuando el tratamiento comprende una única dosis, generalmente no se realizará durante un periodo de consumo de reducido alcohol o de abstinencia o de recaída.

La duración del consumo de reducido alcohol o de la abstinencia conseguida llevando a cabo la invención de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento puede ser a corto plazo, por ejemplo, durante al menos aproximadamente un mes o dos meses o tres meses o cuatro meses o cinco meses o de hasta aproximadamente seis meses desde el comienzo del tratamiento. Alternativamente, la duración del consumo reducido de alcohol o de la abstinencia de alcohol puede ser a medio plazo, por ejemplo, de al menos aproximadamente seis meses o siete meses u ocho meses o nueve meses o diez veces u once meses o de hasta aproximadamente doce meses desde el comienzo del tratamiento. Alternativamente, la duración del consumo reducido de alcohol o de la abstinencia de alcohol puede ser a largo plazo, por ejemplo, de al menos aproximadamente doce meses o al menos aproximadamente dieciocho meses o al menos aproximadamente dos años o al menos aproximadamente tres años o al menos aproximadamente cuatro años o al menos aproximadamente cinco años desde el comienzo del tratamiento.

El (los) proceso(s) terapéutico(s) de la invención según se describe(n) de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento puede(n) comprender adicionalmente la administración de al menos otra composición para el tratamiento del alcoholismo junto con oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina. Por ejemplo, la oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina puede(n) administrarse simultáneamente o sucesivamente con acamprosato, naltrexona, topiramato, disulfiram, o una o más benzodiazepinas, por ejemplo, clordiazepóxido. Dicha terapia de combinación puede proporcionar una ayuda adicional a un sujeto que padece un síndrome de dependencia del alcohol, por ejemplo, una combinación de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista de un receptor de la oxitocina y una o más benzodiazepinas puede proporcionar ayuda con los síntomas de la abstinencia, además de reducir la autoadministración y de mejorar la abstinencia. En otro ejemplo, una combinación de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista de un receptor de la oxitocina y acamprosato o naltrexona o topiramato puede mejorar más la abstinencia que un componente individual de la combinación.

Otro ejemplo de la presente invención proporciona un método para la prevención del alcoholismo, por ejemplo, del alcoholismo peligroso agudo o del alcoholismo perjudicial agudo o del alcoholismo peligroso crónico o del alcoholismo perjudicial crónico, en un sujeto en riesgo del mismo, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista de un receptor de la oxitocina durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para prevenir o retrasar la ingesta de alcohol por parte del sujeto, por ejemplo, la ingesta de alcohol a un nivel que constituye un alcoholismo, por ejemplo, un alcoholismo peligroso agudo o un alcoholismo perjudicial agudo o un alcoholismo peligroso crónico o un alcoholismo perjudicial crónico, previniendo así el alcoholismo en el sujeto.

Según se usa en este documento, el término "retrasar" no debe ser interpretado como el retraso indefinido en la ingesta de alcohol por parte del sujeto.

Un sujeto para la terapia preventiva puede no mostrar ningún síntoma de alcoholismo, sin embargo puede tener unos antecedentes familiares de trastorno por uso del alcohol, por ejemplo, alcoholismo o abuso del alcohol, que hace que el sujeto sea susceptible de desarrollar un comportamiento de alcoholismo. De forma similar, un sujeto puede estar expuesto a un entorno de alcoholismo peligroso agudo o crónico o de alcoholismo perjudicial que hace que el sujeto sea susceptible de desarrollar un alcoholismo. Alternativamente, o además, un sujeto en riesgo de volverse alcohólico puede ser un sujeto que ha tenido un bajo peso al nacer, especialmente un varón. Alternativamente, o además, un sujeto en riesgo de volverse un alcohólico puede ser un sujeto que ha tenido varias crisis vitales en la infancia y/o ha sufrido abusos físicos o sexuales en la infancia, especialmente un varón. Alternativamente, o además, un sujeto en riesgo de volverse un alcohólico puede ser un sujeto que ha padecido infelicidad durante la infancia, especialmente un varón. Alternativamente, o además, un sujeto en riesgo de volverse un alcohólico puede ser un sujeto que se ha caracterizado por tener un trastorno de personalidad antisocial en la infancia, especialmente un varón.

El riesgo de que cualquier sujeto desarrolle un comportamiento de alcoholismo crónico, incluyendo un sujeto mencionado en el párrafo anterior, está aumentado si el sujeto ya es un alcohólico agudo, tal como un bebedor compulsivo o un bebedor empedernido.

Debe entenderse que un sujeto para una terapia preventiva no tiene por qué ser un abstemio del consumo de alcohol, y puede ser un bebedor moderado. Alternativamente, o además, un sujeto en riesgo de volverse un alcohólico puede ser un sujeto que tenga antecedentes de alcoholismo peligroso o de alcoholismo perjudicial, tanto agudo como crónico, sin embargo está en un periodo de recaída de dicha(s) afección(es).

El tratamiento profiláctico puede comprender dosis únicas o múltiples de la composición, por ejemplo, en el que las dosis se administran a intervalos regulares y/o a intervalos irregulares.

El tratamiento profiláctico puede llevarse a cabo durante un periodo de riesgo, por ejemplo, la exposición a uno o más factores medioambientales o estresantes que desencadenan o promueven un comportamiento de alcoholismo en el sujeto. En el caso de un sujeto con una predisposición genética a un trastorno por uso del alcohol, por ejemplo, un síndrome de dependencia del alcohol, el tratamiento puede ser un tratamiento a largo plazo que comprende una

terapia durante un año o más.

En los ejemplos anteriores de la invención, la composición administrada puede comprender una cantidad de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina suficiente para estimular la recepción de la oxitocina y/o la señalización cascada abajo de los receptores de la oxitocina *in vivo* cuando se administra a un sujeto en necesidad de la misma. En uno de dichos ejemplos, la dosis eficaz del agente activo, que atraviesa la barrera hematoencefálica del sujeto para ejercer así un efecto, puede ser baja. Esto es, la composición administrada puede ser adecuada para mejorar la producción endógena de oxitocina por parte del sujeto. Alternativamente, la composición administrada puede comprender una cantidad de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina suficiente para ejercer un efecto sin necesidad de la producción endógena de oxitocina cuando es administrada a un sujeto en necesidad de la misma. Esto es, la composición administrada puede ser adecuada para mejorar la recepción de la oxitocina y/o la señalización cascada abajo de los receptores de la oxitocina *in vivo*.

Existen varios modos de administración de una composición de acuerdo con un método de la presente invención para el propósito de la terapia o la profilaxis del alcoholismo. En un ejemplo la composición se administra oralmente, por ejemplo, como cápsulas, geles blandos o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos, no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. En otro ejemplo, la composición se administra mediante inyección o infusión, por ejemplo, una inyección intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, subcutánea, intramuscular, intraocular, intraarterial, intraLCR, intralesional. En otro ejemplo, la composición se administra mediante inhalación, por ejemplo, intranasalmente o mediante un nebulizador pulmonar, por ejemplo, la composición puede solubilizarse y cargarse en un dosificador para su administración (por ejemplo, un atomizador, un nebulizador o un dosificador de aerosol presurizado). En otro ejemplo, la composición se administra tópicamente, por ejemplo, mediante un parche transdérmico. La composición se formulará generalmente con un excipiente, vehículo o diluyente adecuado para su administración a un sujeto, por ejemplo, mediante el uso de una solución que contiene alcohol o una solución que contiene detergente para mejorar la solubilidad del agente activo, es decir, de la oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina. Un detergente adecuado es un detergente no iónico. Un alcohol adecuado es etanol, isopropanol o butanol.

Los modos de administración preferidos permiten o facilitan que una cantidad suficiente de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina atraviese la barrera hematoencefálica, por ejemplo, para estimular la producción de oxitocina o la recepción de oxitocina y la señalización cascada abajo de los receptores de oxitocina.

En estos ejemplos de intervención terapéutica y preventiva, el método puede comprender adicionalmente la desestabilización o la perforación de la barrera hematoencefálica para permitir así que la composición atraviese la barrera hematoencefálica, y administrar después la composición, por ejemplo, en el caso de una composición que no sea fácilmente capaz de atravesar la barrera hematoencefálica cuando se administra en una ubicación remota del sistema nervioso central. En un ejemplo, se aplican ultrasonidos localizados en una región de la barrera hematoencefálica, para permitir así que una composición atraviese la barrera hematoencefálica, y después se administra la composición, por ejemplo, mediante inyección o infusión. Preferiblemente, dicha desestabilización o perforación de la barrera hematoencefálica es temporal y durante un tiempo mínimo que es suficiente para que se produzca la administración de la composición.

En otro ejemplo, la presente invención proporciona indicaciones *ex vivo* para una composición que comprende una cantidad de oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina en el tratamiento y la prevención del alcoholismo, por ejemplo, de un alcoholismo peligroso agudo o de un alcoholismo perjudicial agudo o de un alcoholismo peligroso crónico o de un alcoholismo perjudicial crónico, y/o en el tratamiento de uno o más trastornos de uso del alcohol y/o en el tratamiento de los efectos adversos del alcoholismo, por ejemplo, de una o más enfermedades relacionadas con el alcohol, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su uso en un método de terapia del cuerpo humano para reducir el alcoholismo en un sujeto, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su uso en un método de terapia del cuerpo humano para prevenir el alcoholismo en un sujeto en riesgo del mismo, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su uso en un método de terapia del cuerpo humano para mejorar la abstinencia del alcohol en un sujeto en recaída del alcoholismo, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su uso en un método de terapia del cuerpo humano para promover la abstinencia del alcohol en un sujeto que muestra un comportamiento de alcoholismo, por ejemplo, la presente invención proporciona una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su uso en un método de terapia del cuerpo humano o para promover un comportamiento bebedor moderado en un sujeto que muestra un comportamiento de alcoholismo.

En un ejemplo relacionado, la presente invención proporciona el uso de la oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina en la preparación de un medicamento para la terapia del cuerpo humano para afecciones relacionadas con el alcohol, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención del alcoholismo en un sujeto, por ejemplo, de un alcoholismo peligroso agudo o de un alcoholismo perjudicial agudo o de un alcoholismo peligroso crónico o de un alcoholismo perjudicial crónico y/o en el tratamiento de uno o más trastornos de uso del alcohol y/o en el tratamiento de los efectos adversos del alcoholismo, por ejemplo, de una o más enfermedades relacionadas con el alcohol. La presente invención también proporciona el uso de la oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina en la preparación de un medicamento para promover o mejorar la abstinencia del alcohol en un sujeto, por ejemplo, un alcohólico o un sujeto que ha recaído en el alcoholismo. La presente invención también proporciona el uso de la oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina en la preparación de un medicamento para promover un comportamiento bebedor moderado en un sujeto que muestra un comportamiento de alcoholismo o en riesgo de alcoholismo. Un medicamento preparado de acuerdo con la presente invención puede formularse para su administración oral a un sujeto o para su administración a un sujeto mediante inyección o para su administración a un sujeto mediante inhalación. No se excluyen las formulaciones para otros modos de administración.

El medicamento puede formularse de forma que el nivel de agente activo, tal como de la oxitocina o de un análogo o un derivado de la misma o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina, que atraviesa la barrera hematoencefálica, sea suficiente para proporcionar un efecto beneficioso en términos de reducir el alcoholismo según se determina mediante la mejora de los días sin alcohol por semana y/o la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o la reducción en los episodios de bebedor empedernido o de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte del sujeto cuando se administra en una única dosis o en una pluralidad de dosis. Alternativamente, o además, el medicamento puede formularse de forma que el nivel de agente activo, tal como la oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina, sea suficiente para mejorar la producción endógena de oxitocina por parte de un sujeto que recibe una o más unidades de dosificación del medicamento, por ejemplo, en un mecanismo de alimentación anterógrada. Alternativamente, o además, el medicamento puede formularse de forma que el nivel de agente activo tal como la oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina, sea suficiente para mejorar la recepción de la oxitocina y/o la señalización cascada abajo en el sujeto.

Otro ejemplo de la presente invención proporciona un procedimiento de identificación de un compuesto para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo, por ejemplo, de un alcoholismo peligroso agudo o de un alcoholismo perjudicial agudo o de un alcoholismo peligroso crónico o de un alcoholismo perjudicial crónico, y/o para el tratamiento de uno o más trastornos de uso del alcohol y/o para el tratamiento de los efectos adversos del alcoholismo, por ejemplo, de una o más enfermedades relacionadas con el alcohol, comprendiendo dicho procedimiento la elección de un análogo o derivado de oxitocina o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina que reduce el alcoholismo en un sujeto hasta un nivel obtenido mediante el uso de una concentración equimolar de oxitocina, por ejemplo, determinado mediante la mejora de los días sin alcohol por semana y/o la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o la reducción en los episodios de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte del sujeto cuando se administra en una única dosis o en una pluralidad de dosis. El método puede comprender adicionalmente, por ejemplo, como una primera etapa, la determinación de una reducción en el alcoholismo en presencia y en ausencia del análogo o derivado de oxitocina o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina y, opcionalmente, en presencia y en ausencia de oxitocina, por ejemplo, de una concentración equimolar de oxitocina. Alternativamente, o además, el método puede comprender adicionalmente, por ejemplo, como una primera etapa, proporcionar un análogo o un derivado de oxitocina o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina a un sujeto. Alternativamente, o además, el método puede comprender adicionalmente, por ejemplo, como una primera etapa, obtener un análogo o un derivado de oxitocina o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina.

También se describe un método para el cribado de una colección de compuestos o de una mezcla de compuestos para la identificación o el aislamiento de un compuesto para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo, por ejemplo, del alcoholismo peligroso y/o alcoholismo del perjudicial y/o para el tratamiento de uno o más trastornos de uso del alcohol y/o para el tratamiento de los efectos adversos del alcoholismo, por ejemplo, una o más enfermedades relacionadas con el alcohol, comprendiendo dicho método:

- (i) obtener una mezcla de compuestos o una colección que comprende compuestos que comprende un análogo o un derivado de oxitocina o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina;
- (ii) administrar la mezcla de (i), o uno o más compuestos de la mezcla de (i), a un sujeto que padece un problema de alcoholismo o está en riesgo de desarrollar un comportamiento de alcoholismo;
- (iii) determinar la capacidad de dicha mezcla o de dicho(s) uno o más compuestos al administrarlos en (ii) para reducir, inhibir, prevenir o retrasar el alcoholismo en el sujeto, por ejemplo, determinado por la mejora en los días sin alcohol por semana y/o la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o la reducción en los episodios de bebedor empedernido o de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte del sujeto cuando se administra en una única dosis o en una pluralidad de dosis; y
- (iv) elegir uno o más compuestos de la mezcla o compuestos administrados en (i) que reduce(n), inhibe(n),

previene(n) o retrasa(n) el alcoholismo en el sujeto, por ejemplo, mediante la repetición de (ii) y de (iii) en una alícuota de la mezcla o uno o más compuestos,

identificando o aislando así un compuesto para el tratamiento o la prevención del alcoholismo.

De acuerdo con el ejemplo anterior, la determinación de la capacidad del compuesto para reducir, inhibir, retrasar o prevenir el alcoholismo puede comprender la comparación de los días sin alcohol por semana y/o la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o de los episodios de bebedor empedernido o de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte de un sujeto tratado con la mezcla o la pluralidad con respecto a los días sin alcohol por semana y/o a la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o los episodios de bebedor empedernido o de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte de un sujeto tratado con oxitocina, por ejemplo, una concentración equimolar de oxitocina y/o con respecto a los días sin alcohol por semana y/o a la reducción en la ingesta diaria de alcohol y/o a los episodios de bebedor empedernido o de alcoholismo perjudicial o de alcoholismo peligroso por parte de un sujeto tratado con placebo o de un sujeto no tratado.

Adicionalmente se describe un proceso para el aislamiento de una composición para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo, comprendiendo dicho proceso la realización de un método de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento para identificar así un compuesto para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo y el aislamiento del análogo o derivado de la oxitocina o del derivado o del agonista o del agonista parcial de un receptor de la oxitocina identificado, por ejemplo, a partir de una mezcla de compuestos o de una colección de compuestos. Una mezcla de compuestos puede comprender un producto natural, por ejemplo, en una planta o en un extracto tisular de la misma, en un tejido animal o en un extracto del mismo, o una mezcla puede comprender un compuesto sintético, por ejemplo, en una mezcla de otros compuestos sintéticos o naturales que no tienen la actividad deseada.

En el caso de una colección de compuestos mostrada por separado en la que cada compuesto es sustancialmente puro antes de la realización del método, dicho aislamiento da como resultado la separación del compuesto de los otros compuestos de la colección que no tienen la actividad requerida. En este caso, el término "separar" se extiende a la determinación de la actividad de un componente de la colección con respecto a otro componente de la colección y a la selección de un compuesto con la actividad deseada.

El término "separación" en este contexto se refiere al uso de cualquier proceso de purificación químico o bioquímico conocido en la técnica para fraccionar la mezcla de la pluralidad de compuestos, acoplado con el ensayo de las fracciones producidas para comprobar la actividad con respecto a la reducción, la inhibición, la prevención o el retraso del alcoholismo, y la selección de las fracciones con una o más de dichas actividades.

El término "separación" en este contexto también se refiere a un proceso que comprende el uso repetido de cualquier proceso de purificación químico o bioquímico conocido en la técnica para purificar parcial o completamente un compuesto a partir de una mezcla de una pluralidad de compuestos, y ensayar las fracciones producidas en cada repetición del proceso para comprobar la actividad con respecto a la reducción, la inhibición, la prevención o el retraso del alcoholismo, y seleccionar en cada repetición una o más fracciones con una o más de dichas actividades. Un proceso puede repetirse n veces, en las que n es un número suficiente de repeticiones para alcanzar una pureza deseada del compuesto, por ejemplo, del 50 % o del 60 % o del 70 % o del 80 % o del 90 % o del 95 % o del 99 %, por ejemplo, en el que n es un número entero desde cero hasta aproximadamente diez. Como sabe el artesano experto, dichas repeticiones no requieren la repetición precisa de los mismos procesos de purificación, y de forma más general utilizan diferentes procesos o condiciones de purificación en cada repetición.

Los anteriores ejemplos de métodos y procesos para la identificación o el aislamiento de compuestos terapéuticos / profilácticos pueden comprender adicionalmente:

- (v) opcionalmente, determinar la estructura del compuesto;
- (vi) opcionalmente, proporcionar el nombre o la estructura del compuesto; y
- (vii) proporcionar el compuesto.

Debe entenderse que un compuesto identificado o aislado en una forma sustancialmente pura, es decir, exenta de contaminantes que podrían causar efectos secundarios adversos o contraindicaciones o antagonizar la actividad del compuesto activo, puede formularse en un medicamento adecuado para el tratamiento y/o o la profilaxis del alcoholismo.

También se describe un proceso para la producción de una composición para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo, comprendiendo dicho proceso la realización de un método de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento para identificar así un compuesto para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo y la síntesis de un análogo o un derivado de la oxitocina o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina identificado. Se emplean síntesis químicas estándar.

También se describe un proceso para la producción de una composición para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo, comprendiendo dicho método la realización de un método de acuerdo con cualquier ejemplo del

presente documento para identificar así un compuesto para el tratamiento o la profilaxis del alcoholismo y la formulación de un análogo o un derivado de la oxitocina o de un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina para su administración a un sujeto que padece alcoholismo o en riesgo de padecer alcoholismo.

5 También se describe un método de tratamiento o la profilaxis que comprende:

- (i) la identificación de un alcohólico o en riesgo de desarrollar alcoholismo;
- (ii) la obtención de una formulación que comprende un análogo o un derivado de la oxitocina o un agonista o un agonista parcial de un receptor de la oxitocina de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento; y
- 10 (iii) la administración de dicha formulación a dicho sujeto durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para modificar el comportamiento alcohólico en el sujeto o la recomendación de dicha administración a un sujeto.

2. Definiciones

15 Esta memoria descriptiva contiene información sobre secuencias de nucleótidos y de aminoácidos preparadas mediante el uso de PatentIn Versión 3.5, presentadas en este documento después de las reivindicaciones. Cada secuencia de nucleótidos está identificada en la lista de secuencias por el indicador numérico <210> seguido del identificador de la secuencia (por ejemplo, <210> 1, <210> 2, <210> 3, etc.). La longitud y del tipo de secuencia (ADN, proteína (PRT), etc.), y el organismo de origen de cada secuencia de nucleótidos, están indicados mediante la información proporcionada en los campos indicadores numéricos <211>, <212> y <213>, respectivamente. Las secuencias de nucleótidos mencionadas en la memoria descriptiva están definidas mediante el término "ID. SEC. N°:" seguido del identificador de la secuencia (por ejemplo, ID. SEC. N°: 1 se refiere a la secuencia de la lista de secuencias designada como <400> 1).

25 Según se usa en este documento, debe entenderse que el término "derivado de" indica que un número entero especificado puede obtenerse a partir de una fuente en particular, aunque no necesariamente directamente desde esa fuente.

30 A lo largo de esta memoria descriptiva, salvo que el contexto lo requiera de otra forma, se entiende que la palabra "comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implica la inclusión de una etapa o elemento o un número entero o grupo de etapas o de elementos o de números enteros establecidos, pero no la exclusión de cualquier otra etapa o elemento un número entero o grupo de elementos o de números enteros.

35 A lo largo de esta memoria descriptiva, salvo que se establezca específicamente de otro modo o el contexto lo requiera de otro modo, debe entenderse que la referencia a una etapa individual, composición en cuestión, grupo de etapas o grupo de composiciones en cuestión engloban una y una pluralidad (es decir, una o más) de esas etapas, composiciones en cuestión, grupos de etapas o grupo de composiciones en cuestión.

40 Cada ejemplo descrito en este documento debe aplicarse *mutatis mutandis* a todos y cada uno de los demás ejemplos, salvo que específicamente se establezca de otro modo.

Cada definición o término clarificador descrito en este documento debe aplicarse *mutatis mutandis* a todos y cada uno de los ejemplos de la invención, salvo que el contexto lo requiera de otro modo.

45 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 proporciona una representación gráfica que muestra: (a) la preferencia de las ratas P machos y hembras por el Vodka Cruiser en comparación con una solución de sacarosa al 3 % (p/v) en ausencia de oxitocina (situación inicial), inmediatamente después de su exposición a 0,3 y 1 mg/kg de oxitocina, y 2, 3, 4 y 55 días después de la administración de 1 mg/kg de oxitocina; (b) ingesta de sacarosa por ratas P machos y hembras en ausencia de oxitocina (situación inicial), inmediatamente después de su exposición a 0,3 y 1 mg/kg de oxitocina, y 2, 3, 4 y 55 días después de la administración de 1 mg/kg de oxitocina; y (c) ingesta de Vodka Cruiser por parte de ratas P machos y hembras en ausencia de oxitocina (situación inicial), inmediatamente después de su exposición a 0,3 y 1 mg/kg de oxitocina, y a los 2, 3, 4 y 55 días después de la administración de 1 mg/kg de oxitocina. Los datos son para una muestra representativa de n = 8 ratas P macho y n = 8 ratas P hembra. Los datos indican una sólida ingesta de alcohol en la situación inicial en machos y hembras no tratados, que se redujo en aproximadamente el 50 % en ambos sexos 2 días después del tratamiento, lo que indica una reducción en la preferencia por el alcohol en los animales tratados. La reducción en la preferencia por el alcohol y en la ingesta de alcohol por parte de las ratas P se sostuvo durante al menos aproximadamente 7 - 8 semanas en este modelo animal, lo que se considera a entre medio y largo plazo en ratas. La reducción en el consumo de alcohol era comparable entre ambos sexos.

La Figura 2 proporciona una representación gráfica que muestra las preferencias por el alcohol y las ingestas de alcohol por parte de ratas P macho y de ratas P hembra sin exposición previa al alcohol que se trataron con 10 unidades de dosificación de 1 mg/kg/día de un vehículo de control negativo (barras claras) o de oxitocina (barras oscuras). La preferencia por el alcohol (eje y) se basó en la elección entre una bebida alcohólica premezclada

(Vodka Cruiser, 4,8 % de alcohol) y una solución de sacarosa al 3 % un mes después de cesar el tratamiento. El panel (a) muestra la preferencia por el Vodka Cruiser frente a la solución de sacarosa al 3 % al final de los 4 días de ensayo en un contador de lametones. Las ratas macho pretratadas con oxitocina mostraron una preferencia significativamente reducida por el Cruiser sobre la sacarosa con respecto a los otros grupos del ensayo. El panel (b) muestra que la ingesta de sacarosa era mayor en las ratas macho tratadas con oxitocina en relación con ambos grupos de hembras. El panel (c) muestra que la ingesta de Cruiser era menor de las ratas macho tratadas con oxitocina en cualquiera de los otros 3 grupos. Los datos son para n = 3 ratas P macho y n = 4 ratas P hembra por grupo. En resumen, estos datos muestran la adquisición de una sólida ingesta de alcohol en machos y hembras que reciben un vehículo de control negativo, sin embargo la preferencia por el alcohol se redujo significativamente en ambos sexos después del tratamiento. La preferencia por una adquisición de alcohol reducida era mayor en los machos en comparación con las hembras. Los datos sugieren que la oxitocina es adecuada para la prevención del alcoholismo.

La Figura 3 proporciona unas representaciones gráficas que muestran el efecto ansiolítico de la oxitocina en ratas pretratadas con oxitocina (OXI) en comparación con el vehículo vacío (VEH), determinado por el tiempo que tardan en salir de un pequeño escondite oscuro hacia un campo abierto muy iluminado. Los animales que recibieron oxitocina salieron más rápidamente de su escondite (panel a) e invirtieron significativamente menos tiempo en el escondite (panel b) que los animales que recibieron el vehículo. N = 24 por condición.

La Figura 4 proporciona unas representaciones gráficas que muestran los efectos prosociales de la oxitocina en ratas pretratadas con oxitocina (OXI) en comparación con el vehículo vacío (VEH), determinados por el número de contactos sociales en un ensayo de interacción social de 10 minutos (panel a) y por el tiempo pasado a una distancia de un cuerpo y medio de otra rata (tiempo de proximidad, panel b). Los datos indican unas cifras significativamente mayores de contactos sociales y de tiempos de proximidad en los animales que recibieron oxitocina en comparación con el vehículo.

La Figura 5 proporciona una representación gráfica que muestra la ingesta diaria media de cerveza sin diluir por parte de ratas Wistar macho alojadas individualmente que recibieron un vehículo de placebo (cuadros oscuros; n = 8) o de oxitocina (cuadros claros, n = 8) un mes antes de comenzar (día 0). Los datos se presentan como la ingesta media para cada dos días de ensayo. Los datos indican una reducción significativa en el consumo de alcohol por parte de los animales que recibieron una unidad de dosificación preventiva de oxitocina.

La Figura 6 proporciona unas representaciones gráficas que muestran la ingesta diaria media de cerveza sin diluir (panel A) y de agua (panel B) por parte de ratas Wistar macho sin exposición previa al alcohol alojadas individualmente a las que previamente se les había administrado una inyección diaria intraperitoneal (IP) de un vehículo de placebo (cuadros oscuros; n = 8) o de oxitocina (cuadros claros, n = 8) durante diez días, finalizando tres semanas (día 0) antes de la exposición durante 24 días con un suministro continuo de alcohol o de agua. Los datos se presentan como la ingesta media para cada dos días de ensayo. Los datos indican que el pretratamiento de los animales con oxitocina redujo significativamente un aumento en el consumo de alcohol y/o previno un incremento en el consumo de alcohol o de alcoholismo en los sujetos que recibieron oxitocina como profiláctico, en comparación con los animales que recibieron un vehículo salino. La profilaxis con oxitocina no modificó significativamente el consumo de agua durante el mismo periodo, lo que indica que el beneficio profiláctico de la oxitocina en la prevención del alcoholismo, tal como en la reducción de un incremento en el consumo de alcohol, es selectivo sobre el consumo de alcohol.

La Figura 7 proporciona unas representaciones gráficas que muestran el consumo total (ml) de cerveza sin diluir (panel A) y de agua (panel B) por parte de los animales en la semana final del experimento descrito en la leyenda de la Figura 6. Los datos indican que el tratamiento profiláctico con oxitocina (OXI), pero no con vehículo salino (VEH), redujo significativamente el consumo posterior de alcohol, incluso varias semanas después que hubiera cesado la administración del profiláctico. El asterisco indica un nivel umbral de consumo de alcohol en los animales que habían recibido la profilaxis con oxitocina (OXI) que es significativamente diferente al de los animales que habían recibido el vehículo salino (VEH). Por el contrario, no hubo una diferencia significativa en el consumo de agua total durante este periodo (panel B). Estos datos enfatizan adicionalmente el beneficio preventivo selectivo a largo plazo de la profilaxis que comprende la administración de oxitocina a sujetos que no tienen un patrón establecido de bebedor empedernido o de alcoholismo.

La Figura 8 proporciona unas representaciones gráficas que muestran el consumo total (ml) de cerveza sin diluir (panel A) y de agua (panel B) en ratas con unos patrones establecidos de consumo patológicamente elevado de alcohol durante varios meses, en un periodo de 2,5 h después de una inyección intraperitoneal (IP) de 1 mg/kg de oxitocina (OXI, n = 8) o de vehículo salino (VEH, n = 8). El asterisco indica que el nivel umbral de consumo de alcohol es significativamente diferente al de los animales que recibieron el placebo de vehículo salino. Los datos indican que el tratamiento con oxitocina, pero no con vehículo salino, redujeron significativamente el consumo de cerveza (panel A) en los animales que tenían un alcoholismo establecido durante varios meses. El consumo de alcohol en los animales tratados con oxitocina se redujo a corto plazo en entre aproximadamente un 25 % y entre aproximadamente un 40 % o aproximadamente un 50 % o aproximadamente un 60 %. Por el contrario, el consumo de agua no se modificó en los animales que recibieron oxitocina o placebo de vehículo salino. Estos

datos demuestran que la oxitocina reduce selectivamente el consumo de alcohol en los sujetos dependientes del alcohol.

Descripción detallada de los ejemplos preferidos

Oxitocina y análogos y derivados de la misma y agonistas del receptor de la oxitocina

En un ejemplo, de la presente invención, se emplea un péptido de oxitocina. Según se usa en este documento, el término "oxitocina" significa cualquier péptido que comprenda la secuencia:

Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (ID. SEC. Nº: 1);

o una variante sintética de dicho péptido en la que el grupo amino se elimina del N terminal y/o se añade al C terminal, por ejemplo, mediante el uso de una síntesis peptídica de Fmoc, por ejemplo, debe considerarse que el término "oxitocina" incluye uno o más péptidos naturales de la oxitocina, de la 9-amido-oxitocina y de la 1-hidroxi-desaminoxitocina.

En otro ejemplo de la invención, se emplea un derivado de peptidilo de la oxitocina. Según se usa en este documento, debe considerarse que el término "derivado" significa un péptido que deriva de la oxitocina, por ejemplo, un fragmento o una forma procesada del péptido, por ejemplo, un derivado de oxitocina puede comprender 6 ó 7 u 8 ó 9 residuos contiguos de aminoácidos de la ID. SEC. Nº: 1.

El término "derivado" también incluye proteínas de fusión que comprenden un péptido de la oxitocina de la invención. Por ejemplo, la proteína de fusión comprende un marcador, tal como, por ejemplo, un epítipo, por ejemplo, un epítipo FLAG o un epítipo V5 o un epítipo HA, o un dominio de transducción de proteína, o una o más fracciones conectoras, por ejemplo, un epítipo FLAG es útil para su inclusión en un péptido de fusión que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista del receptor de la oxitocina para facilitar la detección y/o la purificación de la fusión. Alternativamente, o además, para facilitar la entrada peptídica de un péptido que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la misma o un agonista del receptor de la oxitocina en una célula, el péptido puede estar conjugado con (por ejemplo, expresado como una fusión con) un dominio de transducción de proteína, por ejemplo, la secuencia TAT del VIH o la secuencia Penetratin derivada de la proteína de homeodominio Antennapedia, tal y como describen Tamsamani y Vidal, *Drug Discovery Today* 9: 1012 - 1019 (2004); Zhao y Weisleder *Medicinal Research Reviews*, 24: 1 - 12 (2004) o Wagstaff y Jans, *Current Medicinal Chemistry*, 13: 1371 - 1387 (2006). Alternativamente, o además, puede separarse una fracción de peptidilo de un péptido de fusión que comprende una o más moléculas, análogos o derivados de oxitocina, de otra fracción de peptidilo de la fusión, por ejemplo, otra molécula de oxitocina o de un análogo o un derivado de oxitocina o de un dominio de transducción de proteína o un epítipo, mediante un conector que facilite el plegamiento independiente de las fracciones unidas, por ejemplo, un conector que comprenda poliglicina o poliserina o una mezcla de residuos de glicina y serina.

El término "derivado" también incluye un péptido de oxitocina modificado para que contenga uno o más fracciones químicas distintas a un aminoácido, por ejemplo, unidas covalentemente a un residuo de aminoácido amino terminal, a un residuo de aminoácido carboxi terminal, o a un residuo de aminoácido interno de la oxitocina. Dichas modificaciones incluyen la adición de un grupo protector en una fracción reactiva del péptido, la adición de un marcador detectable, la amidación o la esterificación de uno o más residuos del péptido, u otros cambios que no eliminen ni destruyan la actividad del péptido de oxitocina, por ejemplo, una esterificación o una amidación, por ejemplo, en el N terminal o en el C terminal, pueden facilitar la ciclación de un derivado de oxitocina.

En otro ejemplo, un derivado peptídico de la oxitocina tiene la funcionalidad de un péptido de oxitocina o de un derivado de la misma. Por "funcionalidad" se entiende que el derivado posee la misma actividad cualitativa que la oxitocina natural o que un derivado a partir de la cual se ha derivado. Debe entenderse que un derivado de oxitocina no tiene que poseer la misma actividad o una actividad mejorada con respecto a la oxitocina natural a partir de la cual se ha derivado, por ejemplo, un derivado de oxitocina puede poseer una afinidad reducida por un receptor de la oxitocina en comparación con la oxitocina natural, sin embargo posee una estabilidad mejorada después de su administración a un sujeto en necesidad de la misma. Con el fin de clarificar dicha funcionalidad, un péptido de oxitocina es capaz de formar una asociación con un polipéptido de neurofisisina 1 *in vitro*, *in situ* o *in vivo*. Por "asociación" se entiende un complejo dimérico o de mayor orden, por ejemplo, en el que los compañeros de unión interactúan no covalentemente, tal como mediante fuerzas de van der Waals. Alternativamente, o además, un péptido de oxitocina es capaz de unirse a un receptor de la oxitocina *in vitro* o *in situ* o *in vivo* en uno o más sistemas, órganos, tejidos o células del cuerpo humano, por ejemplo: una o más sistemas elegidos de entre el sistema olfativo, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema límbico, el sistema reproductor, el sistema cardiovascular y el sistema neuroendocrino; y/o uno o más órganos elegidos de entre ovario, testículo, útero, glándula adrenal, hígado, glándula mamaria, cerebro, tronco encefálico, médula espinal, cavidad nasal y/o uno o más tejidos elegidos de entre ganglios basales, tálamo, hipotálamo, por ejemplo, hipotálamo ventromedial, núcleo hipotalámico ventromedial, núcleo supraóptico, núcleo paraventricular, núcleo septal lateral, núcleos basales de Meynert, núcleo amigdalino basolateral, stria terminalis (BSNT), núcleo amigdalino central, bulbo

olfatorio del subículo ventral, núcleo olfatorio, miometrio y endometrio; y/o una o más células elegidas de entre células epiteliales, adipocitos y neuronas, por ejemplo, encontrados en, o derivados de, uno o más de los tejidos, órganos o sistemas descritos en este documento. Alternativamente, o además, un péptido de oxitocina es capaz de estimular la producción de oxitocina en uno o más sistemas, órganos, tejidos o células del cuerpo humano (es decir, *in vivo*), por ejemplo, mediante un mecanismo de alimentación anterógrada, para amplificar así un resultado terapéutico obtenido a partir de una dosis baja de oxitocina en un sitio efector. Por "sitio efector" se entiende un órgano, un tejido o una célula del cuerpo humano en el que la oxitocina ejerce su efecto, por ejemplo, una baja concentración de oxitocina que atraviesa la barrera hematoencefálica después de la administración de una o más unidades de dosificación de oxitocina en el núcleo supraóptico y/o en el núcleo paraventricular, mejorando así la estimulación de los receptores de oxitocina en el (los) sitio(s) efector(es), por ejemplo, en el sistema nervioso central o en el sistema olfatorio. Un derivado funcional de la oxitocina preferido para su uso en la presente invención es capaz de unirse al menos a un receptor de la oxitocina *in vitro* o *in situ* o *in vivo* y desencadenar la transducción de la señal, por ejemplo, a través de un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio, para mimetizar así la función de la oxitocina.

En otro ejemplo de la invención, se emplea un análogo peptídico de la oxitocina. Según se usa en este documento, debe entenderse que el término "análogo" significa un péptido de oxitocina o un derivado del mismo que está modificado para que comprenda uno o más aminoácidos naturales y/o o aminoácidos no naturales, generalmente sin la eliminación o la destrucción de la actividad del péptido de oxitocina ni del derivado. Como con los derivados, los análogos no tienen por qué poseer la misma actividad o una actividad mejorada con respecto a la oxitocina natural o un derivado de la misma partir del cual se ha derivado.

En un ejemplo, se emplea en la presente invención un análogo peptídico que comprende una o más sustituciones conservativas de aminoácidos con respecto a la oxitocina natural o a un derivado de la misma. Una "sustitución conservativa de aminoácidos" es aquella en la que el residuo de aminoácido es sustituido por un residuo de aminoácido con una cadena lateral similar. Las familias de residuos de aminoácidos con cadenas laterales similares se han definido en la técnica, incluyen cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparragina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales con ramificaciones en β (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). De acuerdo con este ejemplo, un análogo adecuado de oxitocina puede comprender los siguientes aminoácidos en cada posición del péptido:

- Posición 1: glicina, asparragina, glutamina, serina, treonina o tirosina;
- Posición 2: glicina, asparragina, glutamina, serina, treonina o cisteína;
- Posición 3: alanina, valina, leucina, prolina, metionina, triptófano;
- Posición 4: glicina, asparragina, serina, treonina, tirosina, cisteína;
- Posición 5: glicina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína;
- Posición 6: glicina, asparragina, glutamina, serina, treonina, tirosina;
- Posición 7: alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, metionina, triptófano;
- Posición 8: alanina, valina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano;
- Posición 9: asparragina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína.

En otro ejemplo, un análogo de oxitocina o un derivado de oxitocina comprende una sustitución conservativa de aminoácidos definida en la posición 3 y/o en la posición 5 y/o en la posición 8 con respecto a la ID. SEC. N^o: 1, por ejemplo, Gln5Thr o Gln5Ser solas o junto con Leu8Ile y/o Ile3Phe, por ejemplo, el análogo puede ser 4-serina, 8-isoleucina-oxitocina u oxipresina, es decir, 3-fenilalanina-oxitocina.

En otro ejemplo, un análogo de oxitocina o un derivado de oxitocina comprende cisteína-1 y/o cisteína-6 y/o leucina-7 de la oxitocina natural, por ejemplo, el análogo puede elegirse de entre el grupo que consiste en: 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina; 4-serina, 8-isoleucina-oxitocina; 9-desamidooxitocina; 7-D-prolina-oxitocina; (2,4-diisoleucina)-oxitocina; carbetocina, por ejemplo, Manning y col., Prog. Brain Res. 170: 473 - 512 (2005); 4-treonina, 7-glicina-oxitocina (TG-OT); oxipresina; y desamino-6-carba-oxitocina(dC60), todos los cuales conservan la Cys-1 y/o la Cys-6 y/o la Leu-8.

En otro ejemplo, se emplea en la presente invención un análogo peptídico que comprende una o más sustituciones no conservativas de aminoácidos con respecto a la oxitocina natural o a un derivado de la misma. Una "sustitución no conservativa de aminoácidos" es aquella en la que el residuo de aminoácido es sustituido por un residuo de aminoácido con una cadena lateral distinta, o por un aminoácido no natural, por ejemplo, la tirosina de la posición 2 y/o la glutamina de la posición 4 de la oxitocina pueden sustituirse por un residuo con una cadena lateral no polar, por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano, y especialmente en la que la Tyr-2 y/o la Glu-4 es/son sustituida(s) por 8-isoleucina-oxitocina o por 4-serina, 8-isoleucina-oxitocina o por (2,4-diisoleucina)-oxitocina. En otro ejemplo, la prolina de la posición 7 y/o la leucina de la posición 8 de la oxitocina pueden estar sustituidas por un residuo con una cadena lateral polar sin carga, por ejemplo, glicina, asparragina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, y especialmente en la que la Pro-7 está sustituida por Gly como en 7-

glicina-oxitocina o en 4-treonina, 7-glicina-oxitocina (TG-OT).

En otro ejemplo, se emplea en la presente invención un análogo peptídico que comprende uno o más aminoácidos no naturales con respecto a la oxitocina o a un derivado de la misma, por ejemplo, la oxitocina o el derivado de la misma pueden ser modificados mediante la sustitución de uno o más aminoácidos de la secuencia peptídica natural por uno o más L-aminoácidos o D-enantiómeros sintéticos de un aminoácido, por ejemplo, un análogo puede comprender o uno o más D-aminoácidos. Los D-aminoácidos pueden producirse a partir de cualquier aminoácido con un centro quiral, por ejemplo, cualquiera de los aminoácidos naturales distintos a la glicina. Los análogos que comprenden dichos D-aminoácidos son generalmente más resistentes a la ruptura proteolítica y/o tienen una semivida más larga que los péptidos que comprenden L aminoácidos y, como consecuencia, pueden ser más adecuados para una intervención terapéutica, por ejemplo, el análogo 7-D-prolina-oxitocina comprende D-prolina en la posición 7 en lugar de la L-prolina presente en la molécula de oxitocina natural. Además de los D aminoácidos, los aminoácidos no naturales pueden elegirse de entre el grupo que consiste en: hidroxiprolina, β -alanina, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido α -aminoisobutírico, N-metilglicina (sarcosina), ornitina, citrulina, t-butilalanina, t-butilglicina, N-metilsóleucina, fenilglicina, ciclohexilalanina, norleucina, naftilalanina, piridilalanina 3-benzotienilalanina 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, penicilamina, ácido 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-3-carboxílico β -2-tienilalanina, sulfóxido de metionina, homoarginina, N-acetil lisina, ácido 2,4-diamino butírico, p-aminofenilalanina, N-metilvalina, homocisteína, homoserina, ácido ϵ -amino hexanoico, ácido δ -amino valérico, ácido 2,3-diaminobutírico. Otros residuos de aminoácidos que son útiles para la elaboración de los análogos peptídicos descritos en este documento pueden encontrarse, por ejemplo, en Fasman, 1989, CRC Practical Handbook of Biochemistry and Molecular Biology, CRC Press, Inc., y en las referencias mencionadas en el mismo.

En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma es un análogo retropeptídico, por ejemplo, según describen Goodman y col., Accounts of Chemical Research, 12: 1 - 7 (1979). Un análogo retropeptídico comprende una secuencia invertida de un aminoácido de la oxitocina o de un derivado de la misma de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento.

En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma es un análogo retroinvertido, por ejemplo, según describen Sela y Zisman, FASEB J. 11: 449 (1997). Los análogos peptídicos retroinvertidos son isómeros de péptidos lineales en los que la dirección de la secuencia de aminoácidos está invertida (retro) y la quiralidad, D o L, de uno o más aminoácidos de la misma está invertida (inverso), por ejemplo, mediante el uso de D-aminoácidos en lugar de L-aminoácidos, por ejemplo, Jameson y col., Nature, 368, 744 - 746 (1994); Brady y col., Nature, 368, 692 - 693 (1994). El resultado neto de la combinación de D-enantiómeros y una síntesis inversa es que las posiciones de los grupos carbonilo y amino de cada enlace amida están intercambiadas, mientras que la posición de los grupos de la cadena lateral de cada carbono alfa está conservada. Una ventaja de los péptidos retroinvertidos es una mejora en la resistencia a la degradación proteolítica, es decir, el péptido tiene una estabilidad mejorada, por ejemplo, Chorev y col., Trends Biotech. 13, 438 - 445 (1995). Los análogos peptídicos retroinvertidos pueden ser completos o parciales. Los péptidos retroinvertidos completos son aquellos en los que una secuencia completa de la oxitocina o de un derivado de la misma está invertida, y la quiralidad de cada aminoácido distinto a la glicina-9 esta modificada por la sustitución de L-aminoácidos por D-aminoácidos. Los análogos peptídicos retroinvertidos parciales son aquellos en los que sólo algunos de los enlaces peptídicos están invertidos, y sólo está invertida la quiralidad de aquellos residuos de aminoácidos de la porción invertida, por ejemplo, uno o dos o tres o cuatro o cinco o seis o siete u otros residuos de aminoácidos son D-aminoácidos.

En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o de un derivado de la misma comprende una sustitución N terminal y/o una sustitución C terminal y/o una sustitución interna de un aminoácido de la oxitocina, o de un derivado de la misma, por un ácido orgánico no amino, por ejemplo, ácido butanoico. Para producir dicho análogos se emplea una síntesis peptídica en fase sólida en la que el (los) residuo(s) invariable(s) es/son protegido(s) mediante el uso de una química de Fmoc estándar para proteger los grupos Na durante la síntesis y/o un grupo trifenilmetilo para proteger el (los) residuo(s) de cisteinil sulfhidrilo durante la síntesis, y se introduce ácido 1-cloro-butanoico en la(s) ubicación(es) deseada(s) en lugar del (los) residuo(s) natural(es) que se van a sustituir, y el péptido sintetizado es escindido del soporte sólido mediante procedimientos estándar, por ejemplo, mediante el uso de ácido trifluoroacético, por ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma puede ser carbetocina (dCOMOT) es decir, 1-desamino-1-monocarba-[2-O-metiltirosina]-oxitocina, o desamino-6-carbaoxitocina (dC60) es decir, 1-desamino-6-monocarba-[2-O-metiltirosina]-oxitocina o desamino-di-carba-oxitocina es decir, 1-desamino-1,6-dicarba-[2-O-metiltirosina]-oxitocina.

En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma es un péptido cíclico. Los péptidos cíclicos pueden proporcionar una mejora en la unión al receptor de la oxitocina, por ejemplo, una mayor afinidad de unión que la del correspondiente péptido de oxitocina, análogo o derivado no ciclado. Alternativamente, o además, los péptidos cíclicos pueden ser más resistentes a una proteólisis, y como consecuencia, tener unas semividas más largas que sus homólogos lineales. La ciclación puede ser a través de la formación de un enlace intramolecular, es decir, entre residuos de la secuencia primaria de una molécula de oxitocina o entre residuos de la secuencia primaria de una molécula de un análogo o de un derivado de la oxitocina, por ejemplo, dos residuos de cisteína, por ejemplo, entre las posiciones 1 y 6, de una única molécula de oxitocina son capaces de formar un puente de

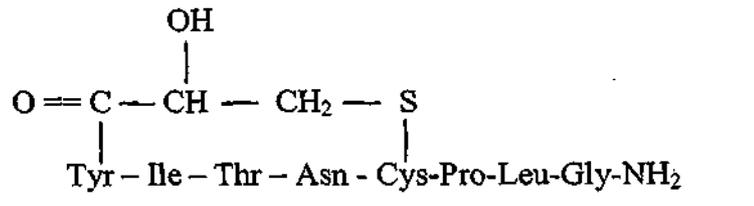
disulfuro, ciclando así el péptido de oxitocina. De forma similar, los derivados o los análogos de la oxitocina que conservan estos residuos de cisteína pueden formar enlaces intramoleculares mediante este mecanismo. Alternativamente, puede emplearse N-etildiisopropilamina (DIEA) para producir formas cíclicas de análogos desamino-carba de oxitocina, por ejemplo, carbetocina o desamino-6-carba-oxitocina o desamino-di-carba-oxitocina. Algunos ejemplos de péptidos cíclicos, derivados y análogos de la oxitocina se eligen de entre el grupo que consiste en:

1. oxitocina:

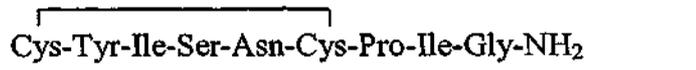


10

2. 4-treonina-1-hidroxi-desaminooxitocina:

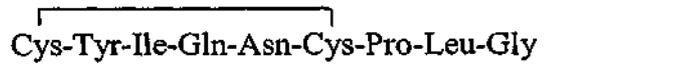


3. 4-serina, 8-isoileucina-oxitocina:



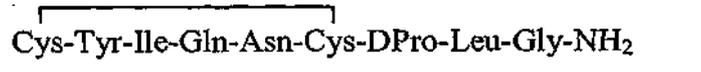
15

4. 9-desamidooxitocina:

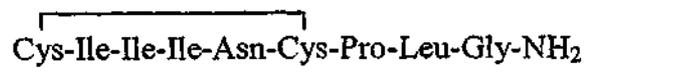


20

5. 7-D-prolina-oxitocina:

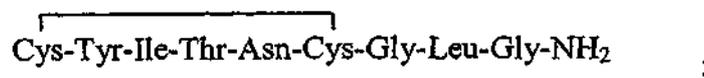


6. (2,4-diisoleucina)-oxitocina:

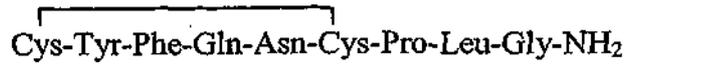


25

7. 4-treonina, 7-glicina-oxitocina (TG-OT):

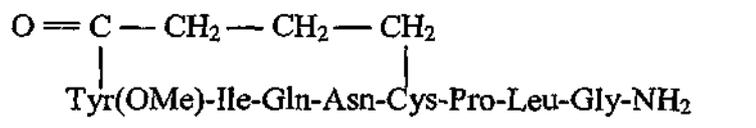


8. 3-fenilalanina-oxitocina (oxipresina):



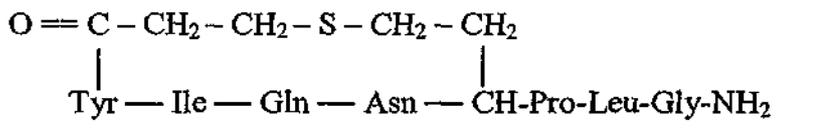
30

9. carbetocina:



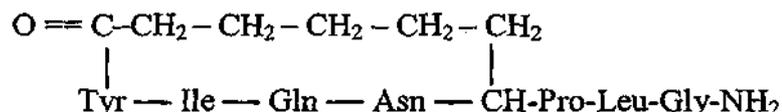
35

10. desamino-6-carba-oxitocina(dC60):



y

5 11. desamino-di-carba-oxitocina:



10 En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma es un peptidomimético, por ejemplo, un análogo peptídico que es estéricamente similar a la oxitocina a pesar de que comprende una secuencia con una secuencia de aminoácidos no relacionada. Por "no relacionada" se entiende una secuencia de aminoácidos en la que se han conservado menos aminoácidos con respecto a la ID. SEC. N°: 1 de los que se esperaría aleatoriamente, por ejemplo, un peptidomimético puede comprender una secuencia que sea idéntica en menos de aproximadamente el 20 % o el 30 % o el 40 % o el 50 % a la ID. SEC. N°: 1. Los medios para producir dichos peptidomiméticos son conocidos en la técnica, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 7.270.969 a favor de Phylogica Limited. En otro ejemplo, el peptidomimético es un isómero de la oxitocina o de un derivado de la oxitocina, en el que se ha modificado el esqueleto peptídico de la oxitocina o de un derivado de peptidilo de la misma, por ejemplo, una modificación del nitrógeno amido, del carbono α o del grupo carbonilo del grupo amida, o una sustitución de un enlace amida, o una extensión del esqueleto de peptidilo, la delección de parte del esqueleto de peptidilo o la reticulación del esqueleto, por ejemplo, para producir lactamas y otras estructuras cíclicas. Las modificaciones en el esqueleto peptídico son conocidas, incluyendo ψ [CH₂S], ψ [CH₂NH], ψ [CSNH₂], ψ [NH-CO], ψ [COCH₂], ψ [(E) o (Z) CH=CH] o ψ [CONR], en los que ψ indica la ausencia de un enlace amida y en los que la estructura que sustituye al grupo amida está especificada entre los corchetes.

25 En otro ejemplo, un análogo peptídico de la oxitocina o un derivado de la misma es un derivado hidroximetil C terminal, un derivado modificado en O, por ejemplo, hidroximetil bencil éter C terminal, o un derivado modificado N terminalmente, por ejemplo, una amida sustituida tal como una alquilamida o una hidrazida.

30 En otro ejemplo, un análogo de la oxitocina o un derivado de la oxitocina tiene la funcionalidad de un péptido de oxitocina o de un derivado del mismo. Por "funcionalidad" se entiende que el análogo posee la misma actividad cualitativa que la oxitocina natural o el derivado a partir del cual se ha derivado, por ejemplo, según se describe en este documento anteriormente. Un análogo funcional preferido para su uso en la presente invención es capaz al menos de unirse a un receptor de la oxitocina *in vitro* o *in situ* o *in vivo* y desencadenar una transducción de la señal, por ejemplo, a través de un sistema de segundo mensajero de fosfatidilinositol-calcio, para mimetizar así la función de la oxitocina.

35 En otro ejemplo de la presente invención se emplea un agonista de un receptor de la oxitocina, por ejemplo, un agonista selectivo del receptor de la oxitocina. Según se usa en este documento, el término "agonista" se refiere a un agente, por ejemplo, un ligando de un receptor de la oxitocina, que en virtud de la unión al receptor lo activa, para desencadenar una respuesta intracelular, incluyendo un agonista parcial. Debe entenderse que el término "agonista parcial" significa un agonista que desencadena una respuesta intracelular más débil que la oxitocina. Un agonista puede comprender un anticuerpo, un péptido o una molécula pequeña. En un ejemplo, un agonista de un receptor de la oxitocina comprende un derivado o un análogo de la oxitocina, por ejemplo, uno o más de: 9-desamidooxitocina, carbetocina, 4-treonina, 7-glicina-oxitocina (TG-OT), 2-D-tirosina-oxitocina, 5-D-asparragina-oxitocina o 1-hemi-D-cisteína-oxitocina, por ejemplo, la carbetocina desencadena una actividad de larga duración en comparación con la oxitocina natural. Uno o más de otros análogos de la oxitocina descritos en este documento también pueden funcionar como análogos de la oxitocina. Un agonista del receptor de peptidilo puede ser lineal o cíclico.

50 En un ejemplo, un agonista de un receptor de la oxitocina comprende WAY-267.464, un agonista no peptídico de alta afinidad potente y selectivo del receptor de la oxitocina, con una afinidad despreciable por el receptor de la vasopresina. Se ha demostrado que el WAY-267.464 atraviesa la barrera hematoencefálica en un grado significativamente mayor que la oxitocina aplicada exógenamente, y en ensayos con animales produce unas acciones oxitocinérgicas mediadas centralmente tales como afectos ansiolíticos, aunque con ningún efecto antidepresivo aparente. Estos atributos sugieren la utilidad del WAY-267,464 o de una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o de una forma enantiomérica del WAY-267,464, o de una mezcla racémica de estereoisómeros, en el tratamiento o en la prevención del alcoholismo, especialmente en sujetos ansiosos tales

como aquellos con abstinencia del alcohol o que beben a unos niveles perjudiciales o peligrosos para combatir la ansiedad.

En otro ejemplo, un agonista del receptor de la oxitocina comprende uno o más carbamatos de bencilo o ureas, por ejemplo, elegidos de entre el grupo que consiste en: 4-metil-1-(N-(2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzodiazepin-4-on-1-ilcarbonyl)-bencilcarbamoil)-L-tioprolil) perhidro-1,4-diacepina, yoduro de 4-metil-1-(N-(2-metil-4-(1-metil-4,10-dihidropirazolo [5,4-b] [1,5] benzodiazepin-5-il-carbonyl)bencilcarbamoil)-L-tioprolil)perhidro-1,4-diacepina, 4,4-dimetil-1-(N-(2-metil-4-(1-metil-4,10-dihidropirazolo[5,4-b][1,5]benzodiazepin-5-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-L-tioprolil)perhidro-1,4-diacepina, 4-metil-1-(N-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidrotien[3,2-b]acepin-4-ilcarbonyl)bencil-carbamoil)-L-tioprolil) perhidro-1,4-diacepina, 4-metil-1-(N-(2-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidrotien[3,2-b]acepin-4-ilcarbonyl)benciloxycarbonyl)-L-prolil) perhidro-1,4-diacepina, (4R)-N'-(2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidrotien[3,2-b]acepin-4-ilcarbonyl)bencil-carbamoil)-4-metoxi-L-prolina-N-metil-N-(2-picolil) amida, 1-((4R)-N'-(2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidrotien[3,2-b]acepin-4-ilcarbonyl)bencilcarbamoil)-4-metoxi-L-prolil)-4-(1-pirrolidinil) piperidina, y mezclas de los mismos. Estos compuestos pueden prepararse mediante manipulaciones químicas estándar según se describe, por ejemplo, en el documento WO/2003/000692.

En otro ejemplo, un derivado o un análogo de la oxitocina, o un agonista de un receptor de la oxitocina, es un antagonista o un agonista inverso de un receptor de la vasopresina, o no tiene afinidad por un receptor de la vasopresina, por ejemplo, es distinto a la vasopresina, es decir, la (3-fenilalanina, 8-arginina) oxitocina o distinto a la vasotocina, es decir, la (8-arginina) oxitocina, o distinto a la oxipresina, es decir, la (3-fenilalanina) oxitocina.

Según se usa en este documento, debe entenderse que el término "antagonista" significa un agente que se une, por ejemplo, competitivamente o no competitivamente a un receptor de la vasopresina, sin embargo no activa una respuesta intracelular iniciada por la forma activa de un receptor de la vasopresina, y por lo tanto puede inhibir la respuesta intracelular mediada por el receptor, y/o inhibir a un agonista o un agonista parcial de un receptor de la vasopresina. Un antagonista normalmente no disminuye una respuesta intracelular de situación inicial en ausencia de un agonista o de un agonista parcial de un receptor de la vasopresina. Por el contrario, un "agonista inverso" de un receptor de la vasopresina es un agente que se une a cualquiera de las formas endógenas de un receptor de la vasopresina o a una forma activada constitutivamente de un receptor de la vasopresina, e inhibe una respuesta intracelular de situación inicial iniciada por la forma activa del receptor por debajo de la actividad normal en la situación inicial detectada en ausencia de un agonista o de un agonista parcial del receptor.

En otro ejemplo de la presente invención se emplea una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento, por ejemplo, puede emplearse una sal de acetato, por ejemplo, acetato de oxitocina hidratado. En otro ejemplo, las sal es una sal de cloruro. Algunos ejemplos de solvatos comprenden el compuesto activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable u otro adecuado, por ejemplo, agua, un alcohol tal como etanol o butanol, o una solución tamponada. Pueden emplearse también agentes mejoradores de la solubilidad, por ejemplo, uno o más detergentes.

En otro ejemplo de la presente invención, se emplea una mezcla racémica que comprende diferentes estereoisómeros, por ejemplo, enantiómeros, de un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina, de acuerdo con cualquiera de los ejemplos del presente documento.

En otro ejemplo de la presente invención, se emplea un estereoisómero, por ejemplo, un enantiómero, de un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina de acuerdo con cualquiera de los ejemplos del presente documento.

El péptido de oxitocina o un derivado un análogo del mismo, o un agonista de peptidilo de un receptor de la oxitocina puede ser un producto natural o producido mediante medios sintéticos o recombinantes. Los procesos para la producción de la oxitocina se describen, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 2.938.891 o en la Patente de EE.UU. N° 3.076.797. La oxitocina y muchos análogos de la misma, incluyendo la carbetocina, están disponibles comercialmente, por ejemplo, un péptido descrito en este documento puede prepararse mediante síntesis química, mediante el uso de tecnologías sintéticas automatizadas o manuales en fase sólida conocidas en la técnica.

La oxitocina también está aprobada por la Food and Drug Administration de EE.UU. para su uso intravenoso en la inducción del parto en mujeres embarazadas, así como para el tratamiento de las hemorragias postparto.

Cribado para la identificación de derivados y análogos de la oxitocina y de agonistas del receptor de la oxitocina

Los nuevos derivados y análogos de la oxitocina, y los nuevos agonistas del receptor de la oxitocina pueden ser identificados y/o aislados mediante el cribado de compuestos, anticuerpos, moléculas pequeñas, péptidos y proteínas naturales para una o más funcionalidades de la oxitocina, tales como una funcionalidad descrita en este documento, por ejemplo, dichos compuestos se ensayan en cribados primarios para comprobar su capacidad de formar una asociación con la neurofisisina 1 *in vitro*, *in situ* o *in vivo*, y/o una capacidad para unirse a un receptor de la oxitocina *in vitro* o *in situ* o *in vivo*, y/o una capacidad para desencadenar la transducción de señales desde un

receptor de la oxitocina *in vitro*, *in situ* o *in vivo*, y/o una capacidad para estimular la producción de la oxitocina *in vivo*. Entonces se realiza un cribado secundario para determinar su idoneidad en el tratamiento y/o la prevención del alcoholismo, por ejemplo, en ensayos basados en animales y/o en ensayos con seres humanos, tal como de acuerdo con cualquier procedimiento ejemplificado en este documento.

5 Los productos previamente aislados pueden ser cribados directamente, es decir, sin una purificación ni aislamiento adicional.

10 Para el aislamiento de los derivados y análogos de la oxitocina o de los agonistas del receptor de la oxitocina, los compuestos derivan de una fuente compleja, por ejemplo, un animal, un vegetal, un microorganismo tal como una bacteria, un hongo, o una combinación de dichas fuentes, o de un extracto de un organismo, de un órgano, de un tejido o de una célula derivado de dichas fuentes. Alternativamente, los derivados y análogos de la oxitocina o los agonistas del receptor de la oxitocina pueden aislarse a partir de una o más fuentes sintéticas o recombinantes, por ejemplo, una o más colecciones de péptidos, por ejemplo, colecciones de péptidos cíclicos, y/o una o más colecciones de anticuerpos, y/o una o más colecciones de moléculas pequeñas.

15 Por ejemplo, puede identificarse una molécula pequeña de un análogo o de un agonista del receptor de la oxitocina a partir de una colección de moléculas pequeñas de acuerdo con cualquier ejemplo según se describe en este documento. Las técnicas para la síntesis de compuestos orgánicos pequeños variarán considerablemente dependiendo del compuesto, sin embargo, dichos métodos son bien conocidos por los expertos en la técnica. En un ejemplo se usa la informática para elegir los bloques químicos de construcción adecuados procedentes de compuestos conocidos, para la producción de una colección combinatoria y/o la elección de una colección que sea adecuada como material de origen, por ejemplo, la metodología de modelado de QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) usa regresiones lineales o árboles de regresión de estructuras de compuestos para determinar su idoneidad, por ejemplo, basándose en estructuras de derivados, análogos y agonistas de receptores conocidos. El programa informático de Chemical Computing Group, Inc. (Montreal, Canadá) utiliza datos experimentales de cribado de alto rendimiento sobre compuestos tanto activos como inactivos, para crear un modelo probabilístico de QSAR, que posteriormente se usa para elegir los compuestos principales. El método de QSAR Binario se basa en tres propiedades características del compuesto que forman un "descriptor" de la probabilidad de que ese compuesto en particular realice o no una función requerida: carga parcial, refractividad molar (interacciones de enlace) y logP (lipofilia de la molécula). Cada átomo tiene un área superficial en la molécula y tiene estas tres propiedades asociadas con ella. Se determinan todos los átomos de un compuesto con una carga parcial en un cierto intervalo y se suman las áreas superficiales (descriptor del Área de Superficie de Van der Waals). Entonces se usan los modelos de QSAR binarios para elaborar modelos de actividad o modelos ADMET, que se usan para construir una colección combinatoria. Consecuentemente, los compuestos principales identificados en los cribados iniciales pueden usarse para expandir la lista de compuestos para aplicaciones de cribado.

20 En otro ejemplo, puede identificarse un análogo o un agonista de un receptor basado en un anticuerpo a partir de una colección de anticuerpos. Los anticuerpos útiles en la presente invención se producen y se criban de acuerdo con los procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. Nº 5.541.101. Según se usa en este documento, el término "anticuerpo" se refiere a anticuerpos monoclonales o policlonales intactos, a fracciones de inmunoglobulinas (IgA, IgD, IgG, IgM, IgE), a anticuerpos humanizados o a anticuerpos recombinantes de cadena única, así como a fragmentos de los mismos, tales como, por ejemplo, fragmentos Fab, F(ab)₂ y Fv. En el presente contexto, un anticuerpo con la funcionalidad requerida de un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina puede elegirse a partir de un material de origen que comprende un anticuerpo antiidiotípico preparado contra un anticuerpo que se une a la oxitocina o a un derivado o un análogo funcional de la oxitocina, y/o que comprende un anticuerpo preparado contra el receptor de la oxitocina o un fragmento del mismo que forma parte del sitio de interacción entre la oxitocina y el receptor. Los anticuerpos se preparan mediante cualquiera de diversas técnicas conocidas por los expertos habituales en la técnica, y que se describen, por ejemplo, en Harlow y Lane (en: *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988). En una de dichas técnicas se inyecta inicialmente un inmunógeno que comprende el polipéptido antigénico en uno cualquiera de una gran diversidad de animales (por ejemplo, ratones, ratas, conejos, ovejas, seres humanos, perros, cerdos, pollos y cabras). Los inmunógenos derivados de péptidos o de proteínas pueden ser producidos convenientemente mediante medios de expresión recombinante, o generados artificialmente, tal como mediante una síntesis química (por ejemplo, química BOC o química FMOC). Los anticuerpos pueden prepararse como moléculas pequeñas, péptidos y fragmentos de polipéptidos de baja inmunogenicidad mediante la conjugación previa con un hapteno, por ejemplo, albúmina sérica bovina, hemocianina de lapa californiana o polilisina, y después inmunizarse con el conjugado. El inmunógeno, opcionalmente conjugado con un hapteno, se inyecta en un animal hospedador de acuerdo con un programa predeterminado, incorporando generalmente una o más inmunizaciones de refuerzo, y se recoge sangre del (los) animal(es). Opcionalmente, el inmunógeno se inyecta en presencia de un coadyuvante, por ejemplo, coadyuvante completo o incompleto de Freund, lisolecitina o dinitrofenol, para mejorar la respuesta inmunitaria del inmunógeno. Entonces se purifican los anticuerpos monoclonales o policlonales específicos para el polipéptido a partir de la sangre aislada de un animal mediante, por ejemplo, cromatografía de afinidad, mediante el uso del polipéptido acoplado a un soporte sólido adecuado. Los anticuerpos monoclonales específicos para el polipéptido antigénico de interés se preparan, por ejemplo, mediante el uso de la técnica de Kohler y Milstein, Eur. J. Immunol. 6: 511 - 519 (1976) y las mejoras de la misma. Alternativamente, se produce un anticuerpo monoclonal

mediante el uso de una técnica de hibridoma de linfocitos B humanos, por ejemplo, Kozbar y col., *Immunol. Today* 4: 72, (1983), o la técnica de hibridoma EBV, por ejemplo, Cole y col. *Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy*, (1985) Allen R. Bliss, Inc., páginas 77 - 96. También se describen métodos para el cribado de colecciones combinatorias de anticuerpos, por ejemplo, Huse y col., *Science* 246: 1275 (1989).

En otro ejemplo, puede identificarse un derivado, un análogo o un agonista del receptor de peptidilo a partir de una o más colecciones de péptidos, por ejemplo, una o más colecciones de péptidos o de aptámeros aleatorios, y/o una o más colecciones de péptidos restringidos conformacionalmente, por ejemplo, en los que los péptidos están ciclados, y/o una o más colecciones de péptidos capaces de formar estructuras secundarias o superestructuras secundarias con o sin ciclación, por ejemplo, la producción de un péptido mediante la inclusión de un bucle de tiorredoxina o de filómeros. Dichos péptidos serán generalmente peptidomiméticos de la oxitocina, es decir, no se conoce que los péptidos cribados tengan una funcionalidad de la oxitocina antes del cribado, y se demuestra mediante el cribado para mimetizar una funcionalidad de la oxitocina, por ejemplo, se describe un medio para la producción de peptidomiméticos capaces de formar estructuras secundarias o superestructuras secundarias con o sin ciclación, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. N° 7.270.969 a favor de Phylogica Limited. Las técnicas de ciclación de péptidos son bien conocidas en la química de péptidos, por ejemplo, la formación de un enlace amida a través de la unión de los grupos amino N terminal y ácido carboxílico C terminal para formar péptidos cíclicos de cabeza a cola, la formación de un enlace amida a través de la unión de un grupo γ -amino o δ -amino o ϵ -amino y un grupo ácido carboxílico C terminal para formar un péptido cíclico de cabeza a cola o una lactama o un bucle peptídico que comprende únicamente una parte del péptido, mediante la formación de puentes de disulfuro a través de la incorporación de cisteínas y una subsiguiente oxidación, mediante una unión de aril-arilo a través del acoplamiento oxidativo de residuos aromáticos tales como tirosina, o mediante reacciones de acoplamiento cruzado de Stille o de Negishi o de Suzuki entre intermedios de O-tirosina, o mediante una unión aril-éter a través del acoplamiento de grupos aromáticos mediante el uso de un enlace éter o el acoplamiento oxidativo del C-O fenólico de derivados halogenados de tirosina y tiramina. La producción de péptidos cíclicos de cabeza a cola, de lactamas, de ciclodipeptidos, de tripéptidos cíclicos, de tetrapéptidos cíclicos y de pentapéptidos cíclicos la describen, por ejemplo, Spatola y col., en: *Combinatorial peptide and nonpeptide libraries: a handbook*, (ed. Jung, G), VCH Verlagsgesellschaft mbH, Alemania (1996), capítulo 11, y en Feliu y col. *Int. J. Peptide Res. The.* 11, 53 - 97 (2005).

Puede cribarse una cualquiera o más de las fuentes complejas anteriores de compuestos mediante un ensayo funcional para aislar a partir de ellas un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina. Esto puede requerir el cribado repetido de los denominados "compuestos de prueba" para purificar finalmente el compuesto exento o sustancialmente exento de contaminantes. Debe apreciarse que los siguientes ensayos pueden utilizarse por separado o conjuntamente y en cualquier orden determinado empíricamente para identificar o aislar el producto deseado con un nivel de pureza y con una actividad atribuida al mismo adecuados para su uso en los métodos de la invención. La actividad y la pureza de los compuestos, determinadas mediante estos ensayos, hacen que el compuesto sea adecuado para formulaciones, por ejemplo, medicamentos orales, inyectables y/o inhalables para tratamiento y/o profilaxis.

Los ensayos de derivados funcionales de la oxitocina, análogos y agonistas del receptor de la oxitocina se describen en este documento y pueden ser derivados fácilmente a partir de las desvelaciones de dichos ensayos en la técnica, por ejemplo, en Hasbi y col., *Mol. Endocrin.* 18, 1277 - 1286 (2004), en la Patente de EE.UU. N° 5.541.101 o en la Patente de EE.UU. N° 5.466.584.

En un ensayo funcional ejemplar se realiza la unión de un compuesto de prueba a células que expresan el receptor humano de la oxitocina, por ejemplo, pueden producirse y emplearse células HEK-293 o células COS-7 o células de ovario de hámster chino (CHO) o melanocitos transfectados de forma estable con el receptor humano de la oxitocina, por ejemplo, Patente de EE.UU. N° 5.466.584 a favor de Rohto Pharmaceutical Co. Ltd., Osaka, Japón. En resumen, se cultivan células transfectadas con un receptor humano de la oxitocina mediante la realización de ciclos de crecimiento hasta confluencia, la recolección, el lavado, la tripsinización y la siembra en medio reciente. Las células adherentes se recogen, se lavan, se separan, por ejemplo, mediante el uso de un medio de disociación exento de enzimas, y se recogen mediante centrifugación. Las células recogidas se homogeneizan después, el homogeneizado se clarifica mediante centrifugación y la fracción soluble se ultracentrifuga, por ejemplo, a 100.000 x g hasta formar sedimentos de membranas celulares. Las membranas celulares se suspenden en un tampón adecuado, por ejemplo, Tris / HCl 50 mM, a pH 7,4 que contiene BSA al 0,1 % (p/v) y PMSF 0,1 mM. Para los ensayos de unión con radioligando de derivados, análogos o agonistas del receptor de la oxitocina, se combinan diferentes concentraciones de uno o más de los compuestos de ensayo con suspensiones de las membranas y [3 H]oxitocina. Las reacciones de control pueden comprender oxitocina sin marcar o carbetocina sin marcar (control positivo), o tampón o DMSO (control negativo). Después de una incubación durante un tiempo y en unas condiciones suficientes para que se produzca la unión de la oxitocina al receptor de la oxitocina, las reacciones se detienen, por ejemplo, mediante la filtración de las reacciones con papel de filtro, por ejemplo, mediante el uso de un cosechador celular tal como Tomtek y un papel de filtro impreso filtermat-B. El papel de filtro se seca, se impregna con líquido de centelleo, por ejemplo, MeltiLex B/H fundido en una lámina de cera de centelleo, y se determina la radioactividad mediante el uso de un contador de centelleo betaplate. Se realizan reacciones de alto rendimiento mediante el uso de una placa de microtitulación en un formato de 96 pocillos. La funcionalidad del derivado de la

oxitocina, del análogo o del análogo de la oxitocina se determina mediante una reducción en la unión de la [³H]oxitocina en comparación con el control negativo.

Alternativamente, o además, la fosforilación inducida por el agonista del receptor de la oxitocina se determina, por ejemplo, en células, por ejemplo, en células CHO o en células COS-7 o en células HEK-293 transfectadas con el receptor de la oxitocina marcado con hemaglutinina (HA) incubadas con [³²P] y tratadas después con el compuesto de prueba sin marcar o con oxitocina sin marcar. Los receptores marcados con HA son inmunoprecipitados a partir de los homogeneizados celulares o de otro extracto celular mediante el uso de un anticuerpo anti-HA, los complejos inmunitarios se resuelven, por ejemplo, mediante SDS-PAGE, y se determina la incorporación del fosfato marcado en el receptor. Las células pueden ser transfectadas sólo con vector, e incubarse con o sin compuesto de prueba como un control negativo. Las células que expresan el receptor marcado con hemaglutinina pueden ser incubadas con oxitocina o con carbetocina o con otro derivado o análogo de la oxitocina o con un agonista del receptor de la oxitocina, como un control positivo. La incorporación del fosfato en el receptor puede ser expresada como el aumento inducido por el agonista en el receptor marcado con [³²P]. Los compuestos de prueba que producen un aumento en el receptor marcado con [³²P] con respecto al control negativo son funcionales.

Alternativamente, o además, pueden ensayarse las interacciones inducidas por el agonista de una cinasa del receptor acoplado proteínas G (GRK) con el receptor de la oxitocina en presencia y en ausencia de un compuesto de prueba, por ejemplo, en tiempo real, tal como mediante transferencia de energía por resonancia de bioluminescencia con resolución temporal (BRET). La asociación física entre la GRK y el receptor de la oxitocina también puede ser demostrada por la coimmunoprecipitación de la GRK endógena con el receptor activado por el agonista, por ejemplo, en células, por ejemplo, en células HEK-293 o en células CHO o en células COS-7, transfectadas tanto con una proteína de fusión que comprende un receptor de la oxitocina y luciferasa, por ejemplo, luciferasa Renilla (RL), como con una proteína de fusión que comprende β -arrestina y una proteína fluorescente amarilla (YFP), la adición de la oxitocina o de un derivado un análogo funcional de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina produce un aumento en la transferencia de energía entre el donante de luciferasa y el receptor de la YFP, determinado por un aumento en la proporción de la BRET, indicativo de una asociación inducida por el agonista entre el receptor de la oxitocina y la β -arrestina. Debido a que la internalización inducida por el agonista del receptor de la oxitocina está mediada por la arrestina, una asociación inducida por el agonista entre el receptor de la oxitocina y la β -arrestina en células intactas es indicativa de la activación de la señalización a través del receptor.

Alternativamente, o además, pueden ensayarse uno o más compuestos de prueba para analizar la funcionalidad en un sistema basado en animales en el que se determina la capacidad del compuesto para desencadenar una funcionalidad conocida de la oxitocina, por ejemplo, los sistemas basados en animales permiten la determinación *in vivo* de una capacidad de un compuesto de prueba para estimular la contracción del músculo liso uterino durante el parto, y/o para desencadenar el reflejo de eyección de leche en las células mioepiteliales mamarias durante la lactancia, y/o para producir un efecto ansiolítico, por ejemplo, en un modelo de ansiedad de campo abierto, por ejemplo, Uvnas-Moberg y col., Pharmacol. Biochem. Behav. 49, 101 - 106 (1994) o "punished crossing test", tal como el realizado en un aparato de cuatro placas, por ejemplo, Aron y col. Neuropharmacol. 10: 459 - 469 (1971), y/o para revertir una deficiencia en la inhibición prepulso del reflejo de sobresalto auditivo (PPI) después de la administración de un fármaco psicóticomimético, por ejemplo MK801 o anfetamina, por ejemplo, Rahman y col., Publicación de Patente de EE.UU. N° 20070117794. Para dichos ensayos basados en animales son particularmente adecuados los animales murinos, por ejemplo, ratas y ratones, incluyendo animales salvajes y animales con el gen de la oxitocina inactivado, por ejemplo, Young y col., Adv. Exp. Med. Biol. 449, 231 - 240 (1998). Una ventaja del uso de animales con el gen de la oxitocina inactivado es una menor actividad de fondo de la activación del receptor, y una competición reducida por la activación receptor por parte de la oxitocina endógena. Dichos animales deficientes en oxitocina no permiten la evaluación del (los) efecto(s) de los compuestos de prueba sobre los mecanismos de alimentación anterógrada que de otro modo aumentarían la producción endógena de oxitocina.

Los compuestos de prueba que han sido identificados o aislados mediante el uso de uno o más cribados primarios, son validados mediante un cribado subsiguiente para comprobar su capacidad de reducir el alcoholismo en uno o más modelos animales de comportamiento de alcoholismo. Dichos métodos están ejemplificados en este documento, por ejemplo, puede determinarse una capacidad de un compuesto de prueba para reducir la autoadministración de alcohol mediante la administración del compuesto a un animal bovino con preferencia por el alcohol, por ejemplo, el modelo de rata sarda con preferencia por el alcohol o rata P, o un animal que ha desarrollado una preferencia por el alcohol después de la exposición al alcohol en el útero. El animal puede no tener una exposición previa al alcohol o ser un animal al que previamente se le ha suministrado etanol u otro alcohol de forma regular. La administración puede realizarse convenientemente mediante inyección o mediante digestión oral en dichos modelos animales. Las ratas sardas sin preferencia por el alcohol pueden emplearse como controles negativos en dichos experimentos. También puede administrarse un placebo como control negativo. Puede emplearse oxitocina o carbetocina u otro análogo o derivado funcional conocido, o un agonista del receptor de la oxitocina, conocido como control positivo. Algunas revisiones de la rata P se proporcionan en Crabbe y col., Science 264: 1715 - 1723 (1994) y Li y col., Alcohol and Alcoholism 29: 697 - 700 (1994). Véase también Brodie y col., Alcohol & Alcoholism 32: 19 - 22 (1997). Los compuestos de prueba que reducen la autoadministración de alcohol y/o promueven la abstinencia, o que alternativamente, reducen la adopción de una preferencia por el alcohol en

animales sin exposición previa al alcohol, son identificados o aislados a partir de dichos cribados.

Puede emplearse un método analítico *in silico* o *in vitro* y/o un proceso industrial para llevar un compuesto de prueba aislado o identificado en un método de cribado de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento, a una producción a escala experimental o a una producción a escala industrial.

Esta invención también incluye las competencias profesionales que conciernen a los derivados y análogos de la oxitocina y a los agonistas del receptor de la oxitocina preparados o aislados mediante el método descrito de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento. En este documento se describe un proceso para la identificación o el aislamiento de un derivado o un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina, comprendiendo dicho proceso:

- (i) llevar a cabo un método según se describe en este documento de acuerdo con cualquier ejemplo para identificar así un compuesto con funcionalidad como derivado o análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina;
- (ii) opcionalmente, determinar la cantidad del compuesto;
- (iii) opcionalmente, determinar la estructura del compuesto; y
- (iv) proporcionar el compuesto o el nombre o la estructura del compuesto tal como, por ejemplo, en forma de papel, en una forma legible por máquina o en una forma legible por ordenador.

Según se usa en este documento, debe entenderse que el término "proporcionar el compuesto" incluye cualquier medio sintético químico o recombinante para la producción de dicho compuesto (con o sin una derivatización) o como alternativa, la provisión de un compuesto que ha sido previamente sintetizado por cualquier persona o medio.

En un ejemplo se proporciona el compuesto o el nombre o la estructura del compuesto con una indicación para su uso, por ejemplo, según se determina mediante un cribado descrito en este documento.

También se describe un proceso para la producción de un compuesto con funcionalidad como derivado o como análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina o para la identificación o el aislamiento de dicho compuesto, comprendiendo dicho proceso:

- (i) llevar a cabo un método de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento para identificar o aislar así un compuesto con funcionalidad como derivado o como análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina;
- (ii) opcionalmente, determinar la cantidad del compuesto;
- (iii) opcionalmente, determinar la estructura del compuesto;
- (iv) opcionalmente, proporcionar el nombre o la estructura del compuesto tal como, por ejemplo, en forma de papel, en una forma legible por máquina o en una forma legible por ordenador; y
- (v) proporcionar el compuesto.

En un ejemplo se proporciona el compuesto o el nombre o la estructura del compuesto con una indicación para su uso, por ejemplo, según se determina mediante un cribado descrito en este documento.

También se describe un proceso de elaboración con funcionalidad como derivado o como análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina para su uso en el tratamiento o en la prevención del alcoholismo en un sujeto, comprendiendo dicho proceso:

- (i) llevar a cabo un método de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento para identificar o aislar así un compuesto con funcionalidad como derivado o como análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina; y
- (ii) usar el compuesto en la elaboración de un compuesto terapéutico para el tratamiento o la prevención del alcoholismo en un sujeto.

En un ejemplo, un proceso o método de acuerdo con cualquier ejemplo del presente documento comprende adicionalmente el aislamiento de un compuesto de prueba.

Formulaciones

La oxitocina, u otro compuesto con funcionalidad como derivado o análogo de la oxitocina o como agonista del receptor de la oxitocina, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier estereoisómero aislado o mezcla racémica, se formula para su uso con al menos un vehículo o excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, adecuado para su inhalación o su administración oral o para su inyección.

Los excipientes estarán normalmente incluidos en la forma de dosificación, por ejemplo, para mejorar la solubilidad y/o la bioadhesión. Algunos excipientes adecuados incluyen disolventes, cosolventes, emulsionantes, plastificantes,

tensioactivos, espesantes, modificadores del pH, emolientes, antioxidantes y agentes quelantes, agentes humectantes y agentes de absorción de agua. Las formulaciones también pueden incluir uno o más aditivos, por ejemplo, colorantes, pigmentos coloreados, agentes perlescentes, desodorantes y enmascaradores del olor.

5 Los diluyentes o los agentes de relleno aumentan el volumen de una forma de dosificación sólida, de forma que se proporciona un tamaño práctico para su compresión en comprimidos o en la formación de microesferas y gránulos. Algunos diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicón, óxido de titanio, silicato aluminomagnésico y azúcar en polvo.

10 Las formulaciones también pueden comprender uno o más dispersantes, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución salina, glucosa, lauril sulfato de sodio (SLS), polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG) e hidroxipropilmetil celulosa (HPMC).

15 Las formulaciones también pueden comprender uno o más aglutinantes para impartir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida, y asegurar así que un comprimido, una microesfera o un gránulo permanece intacto después de la formación de las formas de dosificación. Algunos materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetil celulosa ("HPMC"), celulosa microcristalina ("MCC"), hidroxipropil celulosa, etil celulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de ácido metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico / ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona (PVP).

20 Las formulaciones también pueden comprender uno o más lubricantes para facilitar la elaboración o la ingestión de una unidad de dosificación sólida, por ejemplo, un comprimido. Algunos ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

25 Las formulaciones también pueden comprender uno o más disgregantes para facilitar la disgregación de la forma de dosificación después de su administración, y generalmente incluyen, pero no se limitan a, almidón, glucolato sódico de almidón, carboximetil almidón sódico, carboximetil celulosa de sodio, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulada.

30 Las formulaciones también pueden comprender uno o más estabilizantes y/o conservantes (por ejemplo, E216, E218, y clorobutanol hemihidratado) para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco, por ejemplo, mediante oxidación o por la acción bacteriana.

35 Las formulaciones también pueden comprender uno o más tensioactivos. Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Algunos tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Algunos ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, sulfonatos de alquilamonio de cadena larga y sulfonatos de alquilarilo tales como dodecilsulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilsulfonato de sodio; dialquilsulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y sulfatos de alquilo tales como lauril sulfato de sodio. Algunos tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-00, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfenil éter, PEG-1000 cetil éter, polioxietileno tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, estearoil monoisopropanolamida y polioxietileno amida de sebo hidrogenado. Algunos ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil- β -alanina de sodio, N-lauril- β -iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaína.

40 Si se desea, las formulaciones sólidas, por ejemplo, comprimidos, microesferas, gránulos o partículas, también pueden contener una cantidad de una sustancia auxiliar no tóxica tal como un agente humectante o emulsionante, un colorante o un agente tamponante del pH.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitaria que contienen una cantidad predeterminada de un agente activo, es decir, de oxitocina, o de un derivado o un análogo de la misma, o de un agonista del receptor de la oxitocina, por dosis unitaria. La concentración del agente activo puede variar dependiendo de si la formulación es o no para prevención o para terapia, de la vía de administración, de la semivida del compuesto después de su administración a través de la ruta elegida, y de la edad, el peso y el estado del paciente, incluyendo, por ejemplo, la gravedad del alcoholismo que se va a tratar. Por ejemplo, una dosis unitaria puede comprender desde aproximadamente 1 mg hasta 10 μ g, o desde 0,01 mg hasta 1.000 mg, o desde 0,1 mg

hasta 250 mg, de la oxitocina, o de un derivado o un análogo de la misma, o de un agonista del receptor de la oxitocina, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyendo cualquier estereoisómero aislado o mezcla racémica. En otro ejemplo, la oxitocina, o un derivado o análogo de la misma, o un agonista del receptor de la oxitocina, o una sal, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen cualquier estereoisómero aislado o mezcla racémica, pueden formularse de forma que la concentración del agente activo sea de al menos aproximadamente el 1 % (p/p) o de al menos aproximadamente el 5 % (p/p) o de al menos aproximadamente el 10 % (p/p) o de al menos aproximadamente el 25 % (p/p) basado en el peso total de la composición farmacéutica.

Para preparar las formulaciones farmacéuticas, se mezclan uno o más de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina, con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, mezclándolos con vehículos, excipientes o estabilizantes fisiológicamente aceptables en forma de, por ejemplo, polvos liofilizados, suspensiones, soluciones o suspensiones acuosas (véase, por ejemplo, Hardman, y col. (2001) *The Pharmacological Basis of Therapeutics* de Goodman y Gilman, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams y Wilkins, Nueva York, N.Y.; Avis, y col. (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, y col. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman, y col. (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner y Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y.).

La formulación de un compuesto farmacéutico variará dependiendo de la vía de administración elegida (por ejemplo, solución, emulsión, cápsula). Para las soluciones o las emulsiones, algunos vehículos adecuados incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas o alcohólicas / acuosas, emulsiones o suspensiones, incluyendo medios salinos y tamponados. Los vehículos parenterales pueden incluir solución de cloruro de sodio, solución de dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, solución de lactato de Ringer o aceites no volátiles, por ejemplo. Los vehículos intravenosos pueden incluir diversos aditivos, conservantes o fluidos, nutrientes o regeneradores de electrolitos, y similares (véase, de forma general, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª Edición, Mack Publishing Co., Pa., 1985). Para inhalación, el agente puede ser solubilizado y cargado en un dispensador adecuado para su administración (por ejemplo, un atomizador, un nebulizador o un dispensador de aerosol presurizado).

Las formulaciones farmacéuticas pueden estar adaptadas para su administración mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de Farmacia, por ejemplo, llevando el principio activo a una asociación con el (los) vehículo(es), diluyente(s) o excipiente(s).

En un ejemplo, las formulaciones farmacéuticas están adaptadas para su administración oral, por ejemplo, en forma de cápsulas, geles blandos o comprimidos; polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite. Una formulación oral puede comprender una fase intragranular que comprende una cantidad eficaz de un agonista o de un compuesto de la presente invención y al menos un alcohol de carbohidrato y un aglutinante acuoso. La formulación farmacéutica puede estar sustancialmente exenta de lactosa. Algunos alcoholes de carbohidratos preferidos para dichas formulaciones se eligen de entre el grupo que consiste en manitol, maltitol, sorbitol, lactitol, eritritol y xilitol. Preferiblemente, el alcohol de carbohidrato está presente a una concentración de desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 90 %. Un aglutinante acuoso preferido se elige de entre el grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidonas, almidones, gelatinas y similares. Un aglutinante está generalmente presente en el intervalo de desde aproximadamente el 1 % hasta aproximadamente el 15 % en peso. La fase intragranular también puede comprender uno o más diluyentes, tales como, por ejemplo, un diluyente elegido de entre el grupo que consiste en excipientes de celulosa microcristalina, celulosa en polvo, fosfato dibásico de calcio, sulfato de calcio, dextratos, dextrinas, alginatos y dextrosa. Dichos diluyentes también están presentes en el intervalo de desde aproximadamente el 15 % hasta aproximadamente el 90 % en peso. La fase intragranular también puede comprender uno o más disgregantes, tales como, por ejemplo, un disgregante elegido de entre el grupo que consiste en una hidroxipropil celulosa poco sustituida, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, glucolato sódico de almidón, crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón, celulosa cristalina, hidroxipropil almidón y almidón parcialmente pregelatinizado. Un disgregante está presente generalmente en el intervalo de desde aproximadamente el 5 % hasta aproximadamente el 20 % en peso. Dicha formulación también puede comprender uno o más lubricantes tales como, por ejemplo, un lubricante elegido de entre el grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados, behenato de glicerilo, polietilenglicoles y derivados de los mismos, lauril sulfato de sodio y estearil fumarato de sodio. Un lubricante está generalmente presente en el intervalo de desde aproximadamente el 0,5 % hasta aproximadamente el 5 % en peso. Dichas formulaciones se elaboran en un comprimido, una cápsula o un gel blando, por ejemplo, mediante un proceso que comprende la mezcla de un agonista o de un compuesto de la invención y al menos un alcohol de carbohidrato alcohol para formar una mezcla seca, granulando en húmedo la mezcla seca con un aglutinante acuoso de forma que se obtenga una fase intragranular, y formular adicionalmente la fase intragranular resultante de forma que se proporcione la formulación. Normalmente, el comprimido o las cápsulas se preparan para que contengan una

dosis unitaria apropiada, por ejemplo, desde 0,001 mg hasta 1.000 mg.

Alternativamente, puede prepararse una formulación farmacéutica líquida o semisólida para su administración oral, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura o de gelatina blanda, que comprende uno o más de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina, que comprende:

(a) un primer componente vehículo que comprende desde aproximadamente el 10 % hasta aproximadamente el 99,99 % en peso de uno o más de oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina;

(b) un segundo componente vehículo opcional que comprende, cuando está presente, hasta aproximadamente el 70 % en peso de uno o más de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina;

(c) un componente emulsionante / solubilizante opcional que comprende, cuando está presente, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 30 % en peso de uno o más de oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina;

(d) un componente anticristalización / solubilizante opcional que comprende, cuando está presente, desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 30 % en peso de uno o más de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina; y

(e) un agente farmacológico activo que comprende desde aproximadamente el 0,01 % hasta aproximadamente el 80 % de uno o más de la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina en una forma cristalina anhidra.

El primer componente vehículo y el segundo componente vehículo opcional comprenden generalmente, independientemente, uno o más de glicéridos de lauroil macrogel, glicéridos de caprilcaproil macrogel, glicéridos de estearoil macrogel, glicéridos de linoleoil macrogel, glicéridos de oleoil macrogel, polialquilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, alcohol graso, éter de alcohol graso de polioxietileno, ácido graso, éster de ácido graso polietoxilado, éster de ácido graso de propilenglicol, éster graso, glicéridos de ácido graso, éster graso de polioxietileno-glicerol, éster graso de polioxipropileno-glicerol, glicéridos poliglucolizados, éster de ácido graso de poliglicerol, éster de sorbitano, éster de sorbitano polietoxilado, colesterol polietoxilado, aceite de ricino polietoxilado, esteroil polietoxilado, lecitina, glicerol, ácido sórbico, sorbitol o aceite vegetal polietoxilado.

El componente emulsionante / solubilizante comprende uno o más de un alquilsulfato metálico, compuestos de amonio cuaternario, sales de ácidos grasos, sulfosuccinatos, tauratos, aminoácidos, glicéridos de lauroil macrogel, macroglicéridos de caprilcaproil, glicéridos de estearoil macrogel, glicéridos de linoleoil macrogel, glicéridos de oleoil macrogel, polialquilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, éter de alcohol graso de polioxietileno, ácido graso, éster de ácido graso polietoxilado, éster de ácido graso de propilenglicol, éster graso de polioxietileno-glicerol, glicéridos poliglucolizados, éster de ácido graso de poliglicerol, éster de sorbitano, éster de sorbitano polietoxilado, colesterol polietoxilado, aceite de ricino polietoxilado, esteroil polietoxilado, lecitina o aceite vegetal polietoxilado.

El componente anticristalización / solubilizante, cuando está presente, comprende generalmente uno o más de un alquilsulfato metálico, polivinilpirrolidona, glicéridos de lauroil macrogel, glicéridos de caprilcaproil macrogel, glicéridos de estearoil macrogel, glicéridos de linoleoil macrogel, glicéridos de oleoil macrogel, polialquilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, alcohol graso, éter de alcohol graso de polioxietileno, ácido graso, éster de ácido graso polietoxilado, éster de ácido graso de propilenglicol, éster graso, glicéridos de ácido graso, éster graso de polioxietileno-glicerol, glicéridos poliglucolizados, éster de ácido graso de poliglicerol, éster de sorbitano, éster de sorbitano polietoxilado, colesterol polietoxilado, aceite de ricino polietoxilado, esteroil polietoxilado, lecitina o aceite vegetal polietoxilado.

Mediante la formulación apropiada de la oxitocina, de un derivado de la oxitocina, de un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina para su administración oral, puede mejorarse la concentración eficaz en un fluido corporal tal como el plasma o el líquido cefalorraquídeo, con respecto a una concentración en el tejido adiposo, por ejemplo, la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina pueden formularse con un polímero hidrófobo, preferiblemente un polímero bioadhesivo y opcionalmente encapsulado en o dispersado completamente en una micropartícula o en una nanopartícula. El polímero bioadhesivo mejora la retención gastrointestinal a través de la adherencia de la formulación a las paredes del tracto gastrointestinal. Algunos polímeros bioadhesivos adecuados incluyen ácido poliláctico, poliestireno, anhídrido poli(bis carboxi fenoxi propano-co-sebácico) (20:80) (poli (CCP:SA)), alginato (recién preparado); y anhídrido poli(anhídrido fumárico-co-sebácico) (20:80) (poli (FA:SA)), de los tipos A (que contiene el colorante rojo de Sudán) y B (sin colorante). Otros polímeros de elevada adhesión incluyen p(FA:SA) (50:50) y poliacrilatos y poliacrilamidas no solubles en agua. Los polímeros bioadhesivos preferidos son normalmente lo suficientemente hidrófobos como para no ser solubles en agua, pero contienen una cantidad suficiente de grupos carboxilo superficiales expuestos para promover la adhesión, por ejemplo, poliacrilatos y polimetacrilatos no solubles en agua; polímeros de hidroxiacidos, tales como polilactida y poliglicólido; polianhidruros; poliortoésteres; mezclas que comprenden estos polímeros; y copolímeros que comprenden los monómeros de estos polímeros. Los biopolímeros

preferidos son bioerosionables, con unos pesos moleculares preferidos que varían entre 1.000 y 15.000 kDa, y lo más preferiblemente entre 2.000 y 5.000 Da. Son particularmente preferidos los polianhídridos, por ejemplo, anhídrido poliadípico ("p(AA)"), anhídrido polifumárico, anhídrido polisebácico, anhídrido polimaleico, anhídrido polimálico, anhídrido poliftálico, anhídrido polioftálico, anhídrido poliaspártico, anhídrido politereftálico, anhídrido polioftálico, anhídrido policarboxifenoxipropano y copolímeros con otros polianhídridos a diferentes proporciones molares. También pueden emplearse mezclas de polímeros hidrófilos y polímeros hidrófobos. Algunos polímeros hidrófilos adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, carboximetil celulosa, alcoholes de polivinilo, polivinilpirolidonas y polietilenglicoles. Otros polímeros mucoadhesivos incluyen copolímero de DOPA-anhídrido maleico, polímero de anhídrido isoftálico, polímeros de DOPA-metacrilato, polímeros celulósicos basados en DOPA y polímeros de DOPA-ácido acrílico.

Alternativamente, la oxitocina, o un derivado o un análogo de la misma, o un agonista del receptor de la oxitocina pueden ser encapsulados o dispersados molecularmente para su administración oral en un polímero para reducir el tamaño de partícula y aumentar la disolución. Los polímeros pueden incluir poliésteres tales como ácido poliláctico o P(LA), policaprilactona, polilactida-coglicólido o P(LGA), polihidroxibutirato poliácido β málico); polianhídridos tales como anhídrido poliadípico o P(AA), anhídrido polifumárico-co-sebácico o P(FA:SA), anhídrido polisebácico o P(SA); polímeros celulósicos tales como polímeros etil celulosa, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etc; polímeros de acrilato y de metacrilato tales como Eudragit RS 100, RL 100, E100 PO, L100-55, L100, S100 (distribuidos por Rohm America) u otros polímeros usados habitualmente para la encapsulación con fines farmacéuticos y conocidos por los expertos en la técnica. También son adecuados los polímeros hidrófobos tales como poliimidaz. Una mezcla o una copolimerización suficiente para proporcionar una cierta cantidad de carácter hidrófilo puede ser útil para mejorar la humectabilidad de los materiales, por ejemplo, entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 20 % de los monómeros pueden ser monómeros hidrófilos. Los polímeros hidrófilos tales como hidroxipropil celulosa (HPC), hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), carboximetil celulosa (CMC) se usan habitualmente con este fin.

Las formulaciones orales pueden ser unas formulaciones de "liberación inmediata", por ejemplo, que liberan al menos el 85 % (p/p) de la oxitocina, o de un derivado o un análogo de la misma, o de un agonista del receptor de la oxitocina, en 60 minutos *in vitro*. Alternativamente, la formulación puede ser una formulación de "liberación controlada" que libera el fármaco más lentamente que una formulación de liberación inmediata, es decir, tarda más de 60 minutos en liberar al menos el 85 % (p/p) del fármaco *in vitro*. Para prolongar el periodo de tiempo de liberación puede aumentarse la proporción entre el agente activo y el polímero. Se cree que el aumento en la concentración relativa de fármaco tiene el efecto de aumentar el tamaño del dominio del compuesto eficaz dentro de la matriz polimérica, ralentizando así la disolución. En el caso de una matriz polimérica que contenga ciertos tipos de polímeros hidrófobos, el polímero actuará como un material mucoadhesivo y aumentará el tiempo de retención del compuesto activo en el tracto gastrointestinal. Unas tasas de disolución del fármaco aumentadas combinadas con las propiedades mucoadhesivas de la matriz polimérica aumentan la captación del compuesto activo y reducen las diferencias encontradas entre los estados de ayuno y de nutrición para los compuestos.

En otro ejemplo, una formulación que comprende uno o más de oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina está adaptada para su administración mediante inhalación. De acuerdo con este ejemplo, el agente activo está formulado para producir una partícula fina, un polvo o una bruma, que puede ser generada mediante un inhalador, un nebulizador o un insuflador dosificador. Las composiciones para pulverización pueden formularse como aerosoles administrados desde envases presurizados, tales como un inhalador dosificador, con el uso de un propelente licuado adecuado. Las cápsulas y los cartuchos que comprenden, por ejemplo, gelatina, pueden producirse para su uso en un inhalador o en un insuflador en los que la oxitocina, el derivado de la oxitocina, el análogo de la oxitocina o el agonista del receptor de la oxitocina comprende un polvo contenido en la cápsula o en el cartucho. El polvo puede producirse mediante el uso de una base pulverulenta adecuada, por ejemplo, lactosa o almidón. Las formulaciones en aerosol se preparan preferiblemente de forma que cada dosis medida o golpe de aerosol contenga entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 2.000 mg de oxitocina, del derivado de oxitocina, del análogo de oxitocina o del agonista del receptor de la oxitocina.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para su administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso con un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de entre 20 y 500 micrómetros, que se administra de la forma en la que se toma la aspiración, es decir, mediante una inhalación rápida través de las fosas nasales desde un recipiente de polvo que se mantiene cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como una pulverización nasal o como unas gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

La dosis diaria global y la dosis dosificada suministrada por las cápsulas y los cartuchos de un inhalador o de un insuflador serán generalmente el doble que las de las formulaciones en aerosol.

En otro ejemplo, una formulación que comprende uno o más de oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina, está adaptada para su administración parenteral, por ejemplo, mediante una inyección subcutánea o intravenosa. Dichas formulaciones incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes así como tampones, bacteriostáticos y solutos

que hacen que la formulación sea isotónica con respecto a la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales precintados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que únicamente requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles. En un ejemplo, la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina se fórmula como una emulsión lipídica intravenosa o una micela tensioactiva o una micela polimérica (véase, por ejemplo, Jones y col., Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics 48, 101 - 111, 1999; Torchilin J. Clin, release 73, 137 - 172, 2001 para su administración parenteral.

Las formulaciones inyectables de liberación sostenida se producen, por ejemplo, mediante la encapsulación de la oxitocina, de un derivado de la oxitocina, de un análogo de la oxitocina o de un agonista del receptor de la oxitocina en micropartículas porosas que comprenden un agente farmacéutico y un material de matriz con un diámetro medio en volumen de entre aproximadamente 1 µm y 150 µm, por ejemplo, de entre aproximadamente 5 µm y 25 µm de diámetro. En un ejemplo, las micropartículas porosas tienen una porosidad media de entre aproximadamente el 5 % y el 90 % en volumen. En otro ejemplo, las micropartículas porosas comprenden adicionalmente uno o más tensioactivos, tales como un fosfolípido. Las micropartículas pueden estar dispersadas en un vehículo para inyección acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Los materiales de matriz adecuados para dichas formulaciones comprenden un polímero sintético biocompatible, un lípido, una molécula hidrófoba o una combinación de los mismos, por ejemplo, el polímero sintético puede comprender, por ejemplo, un polímero elegido de entre el grupo que consiste en polihidroxiácidos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico y ácido poliláctico-co-ácido glicólico, polilactida, poliglicólido, polilactida-co-glicólido), polianhídridos, polioésteres, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos tales como polietileno y polipropileno, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, óxidos de polialquileno tales como óxido de polietileno, tereftalatos de polialquileno tales como tereftalato de polietileno, alcoholes polivinílicos, éteres de polivinilo, ésteres de polivinilo, alumnos de polivinilo tales como cloruro de polivinilo, polivinilpirrolidona, polisiloxanos, alcoholes de polivinilo, acetato de polivinilo, poliestireno, poliuretanos y copolímeros de los mismos, celulosa derivatizadas tales como alquil celulosa, hidroxialquil celulosas, éteres de celulosa, ésteres de celulosa, nitrocelulosas, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, celulosa acetato, propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboxiletil celulosa, triacetato de celulosa y sal de sulfato sódico de celulosa (denominados conjuntamente en este documento como "celulosa sintéticas"), polímeros de ácido acrílico, de ácido metacrílico o copolímeros o derivados del mismo incluyendo ésteres, metacrilato de polimetilo, metacrilato de polietilo, metacrilato de polibutilo, metacrilato de poliisobutilo, metacrilato de polihexilo, metacrilato de poliisodecilo, metacrilato de polilaurilo, metacrilato de polifenilo, metacrilato de polimetilo, acrilato de poliisopropilo, acrilato de poliisobutilo y acrilato de polioctadecilo (denominados conjuntamente en este documento como "ácidos poliacrílicos"), ácido polibutírico, ácido polivalérico y polilactida-co-caprolactona, copolímeros, derivados y mezclas de los mismos. En un ejemplo preferido, el polímero sintético comprende un ácido poliláctico, un ácido poliglicólico, un ácido poliláctico-co-glicólico o una poli(lactida-co-glicólido).

Dosificación y administración

La elección de un régimen de administración para una composición terapéutica o profiláctica depende de varios factores, incluyendo si la formulación es o no para prevención o para terapia, la vía de administración, la semivida del compuesto después de la administración por la vía elegida, y la edad, el peso y el estado del paciente incluyendo, por ejemplo, la gravedad del alcoholismo que se va a tratar. Un buen régimen de administración optimiza la concentración eficaz de la cantidad de oxitocina, del derivado de la oxitocina, del análogo de la oxitocina o del agonista del receptor de la oxitocina administrada en el sitio de acción, por ejemplo, un receptor de la oxitocina con unas contraindicaciones o efectos secundarios aceptables mínimos. Las formulaciones producidas según se describe en este documento pueden ser administradas a un sujeto en necesidad de las mismas a través de una vía aceptable que transporte de forma eficaz la oxitocina, el derivado de la oxitocina, el análogo de la oxitocina o el agonista del receptor de la oxitocina a un sitio de acción apropiado o deseado, por ejemplo, oral, nasal, pulmonar, transdérmica, por ejemplo, mediante una administración pasiva o iontoforética, parenteral, por ejemplo, rectal, una inyección *depot*, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular o intranasal, o tópica, por ejemplo, mediante la aplicación de una solución oftálmica o de un ungüento.

Una formulación se administra generalmente mediante su dosificación a unos intervalos predeterminados, por ejemplo, una unidad de dosificación al día, una unidad de dosificación por semana, o unidades de dosificación diarias durante hasta 7 días por semana.

Una unidad de dosificación adecuada comprende la oxitocina, un derivado de la oxitocina, un análogo de la oxitocina o un agonista del receptor de la oxitocina a una concentración de al menos aproximadamente 0,05 µg/kg de peso corporal, o de al menos aproximadamente 0,2 µg/kg, o de al menos aproximadamente 0,5 µg/kg, o de al menos aproximadamente 1 µg/kg, o de al menos aproximadamente 10 µg/kg, o de al menos aproximadamente 100 µg/kg, o de al menos aproximadamente 0,2 mg/kg, o de al menos aproximadamente 1,0 mg/kg, o de al menos aproximadamente 2,0 mg/kg, o de al menos aproximadamente 10 mg/kg, o de al menos aproximadamente 25 mg/kg,

o de al menos aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo, Yang, y col. New Engl. J. Med. 349: 427 - 434 (2003) o Herold y col. New Engl. J. Med. 346: 1692 - 1698 (2002). La dosis óptima está sometida a uno o más factores, por ejemplo, la gravedad del comportamiento alcohólico, la salud global del paciente, el método, la vía y la dosis de administración, y la gravedad de los efectos secundarios. La determinación de la dosis apropiada puede ser realizada por un profesional sanitario, por ejemplo, mediante el uso de parámetros o factores conocidos o sospechosos en la técnica que afecten al tratamiento o que se pronostique que afectan al tratamiento. Generalmente, la dosis puede comenzar con una cantidad algo inferior a la dosis óptima y ser aumentada en pequeños incrementos a continuación hasta que se consiga el efecto deseado u óptimo con respecto a cualquier efecto secundario negativo. Las medidas diagnósticas importantes incluyen aquellas de los síntomas de la enfermedad y/o del trastorno que se va a tratar. Dichos parámetros se describen en general, por ejemplo, en Maynard, y col, In: A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, Fla. (1996) o Dent en: Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., Londres, Reino Unido (2001).

Puede esperarse que un régimen de dosificación terapéutico eficaz disminuya la ingesta de alcohol en al menos aproximadamente un 10 % o en un 20 % o en un 30 % o en un 40 % o en un 50 %, o más, y en una proporción de pacientes, dé como resultado la abstinencia del alcohol. Dicha abstinencia puede ser de hasta 6 meses o de hasta 12 meses o de hasta 2 años o durante periodos más largos.

Puede esperarse que un régimen de dosificación profiláctico eficaz retrase o prevenga la ingesta de alcohol en un sujeto expuesto anteriormente al alcohol a entre corto y largo plazo, por ejemplo, durante hasta varios años.

La presente invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes:

EJEMPLO 1

Efectos agudos de la oxitocina sobre el consumo y la preferencia por el alcohol

Este ejemplo demuestra la eficacia de la terapia con oxitocina sobre el consumo y la preferencia por el alcohol en un modelo animal de alcoholismo.

Sujetos

Las ratas P (8 ratas P hembra y 8 ratas P macho) fueron proporcionadas por el Profesor Andrew Lawrence del Howard Florey Institute, Melbourne, Australia. Los animales eran adolescentes (es decir, de 28 días de edad) a su llegada al alojamiento animal. Los animales se alojaron en jaulas divididos por sexos a una densidad de 3 - 4 ratas por jaula. Durante los siguientes 2 meses, los animales recibieron una exposición intermitente a varias bebidas alcohólicas en sus propias jaulas, por ejemplo, vino blanco, vino tinto, cerveza, Vodka Cruiser, Bacardi Breezer, pero no bebieron alcohol durante el mes anterior al ensayo.

Procedimiento general

Los ensayos se realizaron con un contador de lametones. Las ratas se ubicaron en una pequeña jaula metálica donde tenían la elección de dos tubos para el suministro de líquidos, en la que el tubo está diseñado de forma que cada tercer lametón en un tubo se suministraba una pequeña gota (0,07 ml) de una solución de sacarosa al 3 % (p/v), y cada tercer lametón en el otro tubo se suministraba una pequeña cantidad de una bebida que contenía alcohol, en particular Vodka Cruiser (con sabor a frambuesa), que contenía un 5,0 % (p/v) de etanol. Las ratas se expusieron diariamente a sesiones de 70 min en el contador de lametones hasta que su ingesta de sacarosa y/o de alcohol y sus preferencias por estas bebidas se habían estabilizado.

Procedimiento de ensayo

A la mitad de las ratas del ensayo se les inyectó intraperitonealmente (I/P) una única dosis de 0,3 mg/kg de oxitocina, administrada 10 min antes de su sesión diaria de bebida. Al día siguiente estos animales recibían una sesión de ensayo normal de situación inicial sin ninguna dosificación adicional de oxitocina. Al día siguiente, a la mitad de los animales se les administró I/P 1 mg/kg de oxitocina 10 min antes de la sesión de ensayo. Después se continuaron las sesiones de bebida normal durante 4 días adicionales. Durante el mismo periodo, la otra mitad de las ratas recibió un placebo (vehículo) sin oxitocina. Los animales que recibieron el placebo se trataron con oxitocina exactamente en la misma secuencia que el grupo de tratamiento, comenzando una semana después del inicio del ensayo. Se llevó a cabo un ensayo final para determinar la ingesta de alcohol y la preferencia por el alcohol después de 55 días, para determinar si la oxitocina inducía o no unos cambios duraderos en el comportamiento alcohólico.

Resultados

Los datos de la Figura 1 (a), (b) y (c) indican que la preferencia de la situación inicial por el Vodka Cruiser alcanzaba el 50 % en ratas P expuestas al alcohol. La administración aguda de oxitocina (0,3 y 1 mg/kg) produjo una reducción significativa en la ingesta tanto de la solución de Cruiser y como de sacarosa, coherente con el efecto anorexígeno

del fármaco. Importantemente, la ingesta de la bebida alcohólica permaneció suprimida durante al menos 55 días después de la oxitocina, con un correspondiente cambio hacia una preferencia por la solución sin alcohol, y la ingesta de una solución sin alcohol.

5 EJEMPLO 2

Uso de oxitocina en la prevención del alcoholismo

10 Este ejemplo demuestra la capacidad de la oxitocina para prevenir o retrasar la ingesta de alcohol en sujetos sin exposición previa al alcohol en un modelo animal de alcoholismo.

Sujetos

15 En este estudio se usaron ratas P (8 ratas P hembra y 6 ratas P macho) adultas (es decir, con 150 días). Los animales fueron mantenidos según se describió en el ejemplo 1, sin embargo no recibieron nada de alcohol antes del ensayo.

Tratamiento farmacológico

20 A la mitad de las ratas (n = 4 hembras y n = 3 machos) se les administraron 10 inyecciones de 1 mg/kg de oxitocina (una única inyección I/P al día durante un total de 10 días). La otra mitad de las ratas recibieron inyecciones equivalentes de placebo / vehículo sin oxitocina. Dos semanas después se ensayaron las preferencias por el alcohol en ambos conjuntos de animales sin exposición previa al alcohol. Se emplearon las mismas soluciones con alcohol y exentas de alcohol que en el ejemplo 1, y las condiciones de ensayo eran con el mismo aparato contador de lametones. El ensayo en el contador de lametones (1 x 70 min de sesión al día) continuó durante un total de 10 días, tiempo durante el cual se midió la ingesta de sacarosa y de Vodka Cruiser.

Resultados

30 Los datos de la Figura 2 muestra la proporción entre la ingesta de bebida total consumida como Vodka Cruiser durante los últimos 4 días del ensayo para ambos grupos de animales. Los animales macho, pero no los animales hembra, que habían sido pretratados con oxitocina mostraron una ingesta de alcohol menor durante el periodo ensayado.

35 EJEMPLO 3

El tratamiento con oxitocina previene la subsiguiente preferencia y consumo de alcohol

40 Este ejemplo demuestra que la oxitocina es una eficaz terapia preventiva frente al alcoholismo en sujetos que no están necesariamente predispuestos a un comportamiento de alcoholismo, mediante el uso de un modelo animal que comprende una variedad de rata de laboratorio común de ratas Wistar, que muestra unos niveles relativamente altos de ingesta de alcohol pero que no están seleccionadas genéticamente para una preferencia por el alcohol.

Sujetos

45 Se obtuvieron ratas Wistar macho (n = 48) del Animal Resource Centre (ARC), Perth, Australia occidental, Australia. Los animales eran adolescentes tempranos (es decir, de 21 días de edad) a su llegada y eran adultos jóvenes (es decir, de 33 días de edad) cuando comenzó la terapia con oxitocina. Los animales se alojaron y se mantuvieron como se describió en los ejemplos precedentes, excepto porque los animales fueron trasladados a alojamientos individuales durante la exposición crónica al alcohol.

Régimen de dosificación

50 A la mitad de las ratas (n = 24) se les administraron 10 inyecciones de 1 mg/kg de oxitocina (1 x inyección I/P al día durante un total de 10 días). La otra mitad de las ratas (n = 24) recibieron inyecciones equivalentes de placebo / vehículo sin oxitocina.

Determinación de la ansiedad y el comportamiento social

60 A los 7 días después de la inyección final de oxitocina, se ensayaron todas las ratas en un ensayo de ansiedad por salir. Este ensayo de 5 min mide el deseo de las ratas de abandonar una pequeña caja escondida en la oscuridad y salir a un campo abierto muy iluminado. Las ratas normalmente evitan la luz brillante y los espacios abiertos. Tres días después los animales se ensayaron en ensayos de interacción social que miden el deseo de las ratas de implicarse en un comportamiento social durante una sesión de 10 min en una arena oscurecida en la que conocían a una rata desconocida que había recibido el mismo tratamiento farmacológico.

65

Inducción con alcohol y ensayos de preferencia en animales tratados

Se expuso un subconjunto de las ratas tratadas (n = 8 por condición) a alcohol en el aparato contador de lametones durante un periodo de 10 días. El primer día del ensayo los animales fueron expuestos a una sesión de 70 min en el aparato contador de lametones durante el cual se proporcionó una cerveza ligera baja en alcohol en ambos tubos para lamer (Birell's Premium, que contenía un 0,5 % alcohol). Los días subsiguientes los animales fueron expuestos a sesiones adicionales de ensayo de 70 min durante las cuales se proporcionó una cerveza ligera complementada con cantidades crecientes de etanol absoluto en ambos tubos para lamer, es decir, para producir una cerveza que comprende un 1,5 %, un 2,5 %, un 3,5 % y finalmente un 4,5 % de etanol. Entonces se mantuvo la concentración de etanol al 4,5 % durante todos los ensayos posteriores.

Después de 9 días de ensayos en el aparato contador de lametones, a las ratas se les proporciona acceso libre a una cerveza que contenía un 4,5 % de etanol durante un periodo de 24 días en sus propias jaulas. También había disponible en sus propias jaulas pienso estándar de rata y agua corriente. Se midieron diariamente las ingestas de alcohol y los pesos corporales.

Resultados

1. Ensayo de salida

Los datos mostrados en la Figura 3 confirman la actividad ansiolítica de la oxitocina en los animales del ensayo. Las ratas que habían recibido un curso de tratamiento con oxitocina que finalizaba 7 días antes de la realización del ensayo de salida mostraban una ansiedad reducida con respecto a las ratas de control, determinada por una mayor probabilidad de salida a campo abierto y un menor tiempo de ocultación.

2. Ensayo de interacción social

Los datos mostrados en la Figura 4 confirman la actividad ansiolítica de la oxitocina al demostrar que la terapia con oxitocina mejoraba la socialización en los animales del ensayo, determinada por el aumento en el número de contactos sociales y el aumento del tiempo pasado en proximidad cercana de un animal desconocido. En resumen, la terapia con oxitocina aumentó los niveles de interacción social y disminuyó la ansiedad social en los animales del ensayo.

3. Inducción de la ingesta de alcohol

Los datos mostrados en las Figuras 5 - 7 indican que las ratas a las que se les administraron una o más dosis preventivas de oxitocina y después se les proporciona acceso libre a cerveza normal en sus propias jaulas consumieron coherentemente menos alcohol que los animales a los que se les había proporcionado placebo durante el mismo periodo y mantenido en las mismas condiciones.

En el experimento descrito en la leyenda de la Figura 5, los animales que no recibieron nada de oxitocina antes de ser expuestos a un suministro continuo de alcohol consumieron después aproximadamente 60 - 75 ml de cerveza al día (Figura 5), que equivale a aproximadamente 5 - 6 g/kg de etanol puro al día. Por el contrario, los animales que habían recibido una profilaxis de oxitocina, es decir, en los que la inyección final de oxitocina se había administrado aproximadamente 30 días antes de la exposición al alcohol, mostraron coherentemente una ingesta de alcohol menor. Las ratas pretratadas con oxitocina parecían sanas y tenían el mismo peso corporal e ingesta de alimentos que los controles.

En el experimento descrito en la leyenda de la Figura 6, los animales que no recibieron nada de oxitocina antes de ser expuestos a un suministro continuo de alcohol consumieron después unos niveles crecientes de alcohol, comenzando aproximadamente con 120 ml de cerveza al día o aproximadamente 10 g/kg de etanol puro al día, aumentando gradualmente durante 24 días hasta aproximadamente 160 ml cerveza al día o aproximadamente 13,3 g/kg de etanol puro al día (Figura 6, panel A, cuadrados oscuros). Por lo tanto, en ausencia de una profilaxis con oxitocina, los animales desarrollaron un patrón de alcoholismo caracterizado por un consumo progresivo de alcohol. Por el contrario, los animales que habían recibido una profilaxis diaria de oxitocina durante un periodo de 10 días, en los que la inyección final de oxitocina se había administrado aproximadamente 21 días antes de la exposición al alcohol, mostraron coherentemente una ingesta de alcohol menor. En los animales que recibieron la profilaxis de oxitocina, el consumo inicial de alcohol se redujo aproximadamente en un 10 % hasta sólo aproximadamente 110 ml de cerveza al día o aproximadamente 9 g/kg de etanol puro al día, aumentando marginalmente hasta sólo aproximadamente 120 ml cerveza al día o 130 ml cerveza al día o aproximadamente 10 - 10,8 g/kg de etanol puro al día (Figura 6, panel A, cuadros claros). La ingesta de agua en ambos grupos de animales no se modificó en el mismo periodo, lo que indica que el efecto de la profilaxis con oxitocina en la reducción de un incremento del consumo de alcohol es selectivo.

Los datos de la Figura 7 también indican que el beneficio profiláctico de la oxitocina en la prevención del alcoholismo, por ejemplo, mediante la prevención o la reducción de una preferencia por el alcohol y/o mediante la

prevención del consumo creciente de alcohol, se extienden más allá del corto plazo. Los datos presentados en la Figura 7 indican claramente que, incluso después de varias semanas después del cese de la profilaxis con oxitocina, el consumo de alcohol en los sujetos pretratados se reduce significativamente en comparación con los animales que reciben un placebo de solución salina, por ejemplo, el consumo de alcohol se reduce en aproximadamente un 10 % o en un 20 % o en un 30 % o en un 40 % a entre medio y largo plazo después del cese de la profilaxis.

Los ensayos realizados en estos ejemplos son ensayos particularmente rigurosos sobre el efecto de la oxitocina en la reducción del alcoholismo, debido a que el tratamiento farmacológico se realizó varias semanas antes de los ensayos, y los animales fueron sometidos al estresante de ser alojados individualmente, y no se proporcionaron recompensas alternativas significativas a los animales.

EJEMPLO 4

Efecto profiláctico de la oxitocina en la reducción del consumo de alcohol a corto plazo en sujetos con patrones establecidos de alcoholismo

A animales dependientes de alcohol se les proporcionó una única inyección i/p de oxitocina (1 mg/kg de peso corporal) y se determinaron sus niveles de consumo de alcohol en el período de 2,5 h posterior a la terapia. Según se muestra en la Figura 8, el consumo de alcohol en sujetos con patrones establecidos de alcoholismo, o de dependencia del alcohol, se reduce significativamente después de la terapia con oxitocina. Por el contrario, el consumo de agua no se vio afectado, lo que indica que la oxitocina es selectiva en la reducción del consumo de alcohol con respecto al de agua.

EJEMPLO 5

Eficacia de una unidad de dosificación aguda de recuerdo de oxitocina en la reducción del consumo de alcohol

En este ejemplo, a los animales que habían sido tratados previamente con oxitocina, y que mostraban una reducción demostrable en la preferencia y la ingesta de alcohol resultante de ese tratamiento, se les proporcionó una inyección de recuerdo de oxitocina, por ejemplo, al final de los 24 días de consumo crónico de alcohol siguiendo un protocolo descrito en el ejemplo precedente del presente documento. El consumo de alcohol se determina para establecer la eficacia de la terapia con oxitocina para prolongar la reducción en el consumo de alcohol conseguida por la terapia primaria, por ejemplo, en virtud de un efecto aditivo o sinérgico del régimen de dosificación.

EJEMPLO 6

Eficacia de una unidad de dosificación aguda de oxitocina en la reducción de un consumo de alcohol reanudado después de una abstinencia

En este ejemplo los animales que habían sido tratados previamente con oxitocina, y que mostraban una abstinencia demostrable de alcohol resultante de ese tratamiento, se les proporcionó un estresante y/o se expusieron a una dosis aguda de alcohol y/o se expusieron a dosis crónicas de alcohol con o sin una o más inyecciones de recuerdo de los siguientes protocolos descritos en los ejemplos precedentes del presente documento. Dichos protocolos de reanudación son modelos animales aceptados de procesos de recaída en individuos alcohólicos, por ejemplo, en el alcoholismo humano, por ejemplo, McGregor y col., Alcohol & Alcoholism 40, 35 (2005). El consumo de alcohol, y opcionalmente, la ansiedad y/o la interacción social, son determinados para establecer la eficacia de la oxitocina en la prevención de la recaída y para proporcionar un efecto ansiolítico y una mejora en la socialización durante la recaída en individuos alcohólicos.

EJEMPLO 7

Eficacia de los análogos y los derivados de la oxitocina y de los análogos del receptor de la oxitocina

Se siguieron los protocolos de los ejemplos 1 hasta 6 empleando uno o más derivados de la oxitocina, análogos de la oxitocina y análogos del receptor de la oxitocina, incluyendo, por ejemplo, 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina y/o 4-serina, 8-isoleucina-oxitocina y/o 9-desamidooxitocina y/o 7-D-prolina-oxitocina y/o (2,4-diisoleucina)-oxitocina y/o carbetocina y/o 4-treonina, 7-glicina-oxitocina (TG-OT) y/o oxipresina y/o desamino-6-carba-oxitocina(dC60) y/o desamino-di-carba-oxitocina. Como controles negativos también se determinan los efectos de uno o más antagonistas del receptor de la oxitocina, por ejemplo, [1-(3-ácido mercaptopropanoico)-2-(O-etil-D-tirosina)-4-treonina-8-ornitina] oxitocina y/o 1-(β-ácido mercapto-β,β-ciclopentametileno-propiónico, 2-O-metil-tirosina,4-treonina, 8-ornitina,9-tirosilamida] vasotocina y/o [1-(S)Pmp,2-DTrp,6-Pen,8-Arg] oxitocina (OTA), administrados en lugar de la oxitocina o de un derivado o de un análogo de la misma o de un agonista del receptor de la oxitocina. El antagonista [1-(3-ácido mercaptopropanoico)-2-(O-etil-D-tirosina)-4-treonina-8-ornitina] oxitocina también se conoce como atosiban. El antagonista 1-(β-ácido mercapto-β,β-ciclopentametileno-propiónico, 2-O-metil-tirosina,4-treonina, 8-ornitina,9-tirosilamida] vasotocina también se conoce como [1-D(CH2)5,Tyr(ME)2,Thr4,Tyr-NH2(9)] ornitina vasotocina. El antagonista [1-(S)Pmp,2-DTrp,6-Pen,8-Arg] oxitocina (OTA) es un oxitocina modificada que

comprende ácido β,β -(3-tiapentametileno)- β -mercaptopropiónico en la posición 1, D-Trp en la posición 2, penicilamina en la posición 6 y arginina en la posición 8 de la oxitocina. El consumo de alcohol y el comportamiento de búsqueda de alcohol, y opcionalmente, la ansiedad y/o la interacción social, son determinadas para establecer la eficacia de dichas moléculas.

5

EJEMPLO 8

Consumo de alcohol en ratones con el gen de la oxitocina desactivado no tratados y tratados con oxitocina

10 En este ejemplo, se someten animales con el gen de la oxitocina desactivado al (los) protocolo(s) descrito(s) en el (los) ejemplo(s) precedente(s) del presente documento y se determina el consumo y la preferencia por el alcohol, y opcionalmente, la ansiedad y la socialización. Los ratones que carecen de la expresión de un gen que codifica para la oxitocina se han descrito, por ejemplo, Pedersen y col., Genes, Brain Behavior 5, 274 (2006). Los ratones con una predisposición en la situación inicial hacia el alcohol mayor que los correspondientes, por ejemplo, por lo demás isogénicos, ratones naturales, se tratan con oxitocina para establecer la eficacia de la oxitocina en la reducción del consumo de alcohol, para promover y/o extender un periodo de abstinencia, para prevenir la recaída y para proporcionar un beneficio ansiolítico y una mejora en la socialización durante la recaída.

15

EJEMPLO 9

20

Mecanismos neurales subyacentes en el (los) efecto(s) de la terapia con oxitocina

En este ejemplo, se evalúan las vías neurales afectadas por la terapia con oxitocina en individuos alcohólicos en los modelos animales descritos en los ejemplos precedentes. Se determinan los niveles de oxitocina y del receptor de la oxitocina, y los índices de ocupación del receptor cada hora o cada 4 - 6 horas o cada 12 horas en los primeros 1 - 7 días después del inicio de la terapia, y diariamente a continuación, por ejemplo, se determina el efecto de la terapia con oxitocina en individuos alcohólicos sobre los niveles de la oxitocina y de los receptores de la oxitocina mediante el registro de los niveles de oxitocina y del receptor de la oxitocina y de la ocupación del receptor de la oxitocina con el tiempo en uno o más del sistema nervioso central, por ejemplo, ganglios basales, tálamo, hipotálamo incluyendo el hipotálamo ventromedial y el núcleo hipotalámico ventromedial, núcleo supraóptico, núcleo paraventricular, núcleo septal lateral, núcleos basales de Meynert, núcleo amigdalino basolateral, stria terminalis (BSNT), núcleo amigdalino central, bulbo olfatorio del subículo ventral, núcleo olfatorio y/o en el sistema reproductor, incluyendo miometrio y endometrio, y/o en la sangre, se establece la información de la semivida sobre los productos terapéuticos, la penetrabilidad de la barrera hematoencefálica, la ocupación del receptor y la regulación de la expresión de la oxitocina después de la administración, por ejemplo, un mecanismo de alimentación anterógrada. Estos análisis proporcionarán información sobre la expresión génica en el hipotálamo de la oxitocina y del receptor de la oxitocina, y pueden señalar los mecanismos subyacentes en los efectos agudos y a largo plazo de la oxitocina sobre la ingesta de alcohol.

25

30

35

EJEMPLO 10

Estudios preclínicos y clínicos en seres humanos

En este ejemplo se demuestra la eficacia de la terapia con oxitocina según se ha descrito en modelos animales, por ejemplo, en uno o más de los Ejemplos 1 hasta 6, en una muestra de población humana.

45

1. Estudio 1

En un primer estudio clínico en seres humanos se determinan los efectos de la terapia con oxitocina intranasal sobre el estrés y en pautas relacionadas con el alcohol en una población de adultos dependientes del alcohol y en una población de individuos alcohólicos no dependientes, por ejemplo, individuos alcohólicos con una puntuación mayor de 8 en la Prueba de Identificación de Trastornos de Uso del Alcohol (AUDIT), que sin embargo no cumplen los criterios diagnósticos de dependencia del alcohol. Se determinan los mecanismos subyacentes de la oxitocina intranasal durante la exposición al estrés y a las pautas relacionadas con el alcohol en adultos dependientes del alcohol y en individuos alcohólicos no dependientes del alcohol.

50

55

En particular, se incluyen al menos 20 adultos varones y mujeres de la sociedad que refieren una dependencia del alcohol de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) según se determina mediante la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-IV) para que participen en una investigación basada en laboratorio sobre el papel de la oxitocina en el estrés relacionado con el ansia por el alcohol. Todos los participantes dependientes del alcohol tienen un diagnóstico actual de dependencia del alcohol de acuerdo con el SCID-IV, una puntuación mayor de 8 en la Prueba de Identificación de Trastornos de Uso del Alcohol (AUDIT) y una puntuación de al menos 10 en el Cuestionario de Control sobre la Afectación (ICQ).

60

Se incluyen adicionalmente veinte adultos varones y mujeres no dependientes con una puntuación mayor de 8 en la Prueba de Identificación de Trastornos de Uso del Alcohol (AUDIT).

65

Los criterios de exclusión para la participación en todos los estudios son como sigue:

1. sujetos con un diagnóstico de enfermedad médica grave;
 2. sujetos con ideas actuales de suicidio o de homicidio;
 3. sujetos mujeres que están actualmente o han estado recientemente embarazadas o en periodo de lactancia;
 4. sujetos con alergia comprobada al E216, al E218, o al clorobutanol hemihidratado como conservantes;
 5. sujetos con obstrucción o hemorragia nasal o rinores;
 6. sujetos con un problema cardiovascular diagnosticado, por ejemplo, enfermedad cardíaca, antecedentes de apoplejía;
 7. sujetos que habitualmente deben grandes volúmenes de agua; y
 8. sujetos que actualmente están bajo cualquier tratamiento farmacológico / conductual para el cese del hábito tabáquico o del alcohol, por ejemplo, vareniclina, naltrexona, psicoterapia y que no desean cesar este tratamiento antes de participar en el estudio.
- Para confirmar la idoneidad del sujeto para el ensayo, se confirma el uso reciente de sustancias mediante una toxicología de orina, se realiza una prueba de embarazo a todas las mujeres menores de 50 años de edad, se determina el ciclo menstrual y el uso de anticonceptivos por parte de las mujeres, y se evalúan las funciones cardíacas mediante un electrocardiograma (ECG).
- Los participantes realizan una primera entrevista telefónica para determinar su idoneidad basándose en los criterios de inclusión y de exclusión, *supra*. Los participantes que son considerados adecuados, y proporcionan su consentimiento para participar, acuden al BMRI para una entrevista clínica y médica que comprende la evaluación mediante el SCID-IV, la AUDIT, el Cuestionario de Alcoholismo (PDQ), un seguimiento retrotemporal de 90 días (TLFB), toxicología en orina, prueba de embarazo y ECG.
- Los participantes que son considerados adecuados para su participación después de la evaluación clínica y médica son evaluados adicionalmente para determinar los parámetros de la situación inicial de acuerdo con la Escala De Estrés, Ansiedad y Depresión 21 (DASS-21), la Escala de Afectación Positiva y Negativa (PANAS), y el Cuestionario Urge de Alcohol (AUQ).
- También se lleva a cabo una prueba neuropsicológica mediante la realización de un conjunto de pruebas que tardan 90 min en completarse, evaluando un amplio abanico de ámbitos cognitivos, por ejemplo, las tareas de lápiz y papel son administradas de acuerdo con las instrucciones estandarizadas según, por ejemplo, Lezak, en: *Neuropsychological Assessment* (3ª ed), Nueva York, Oxford University Press (1995). En otro ejemplo, se administran pruebas informatizadas del Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) de acuerdo con los protocolos del manual CANTAB, en un ordenador personal equipado con un monitor en color de pantalla táctil. Estas pruebas se describen, por ejemplo, en Owen y col., *Neuropsychologia* 33, 1 - 24 (1995) y en Young y col., *Psychopharmacology*, 145, 260 - 266 (1999). Algunos ejemplos de las pruebas CANTAB incluyen una o más de las siguientes:
1. Pruebas de aprendizaje y memoria (visuoespaciales) de aprendizaje de pares asociados, en las que los sujetos aprenden y después reproducen el emparejamiento de estímulos complejos en ubicaciones espaciales específicas en la pantalla del ordenador en diez intentos, en las que el número de pares de estímulo-ubicación aumenta desde dos hasta ocho en cada ronda.
 2. Pruebas de patrones de reconocimiento, en las que los sujetos aprenden una serie de doce patrones complejos y después se les presentan pares de patrones en dos conjuntos a partir de los que se les requiere que identifiquen uno familiar.
 3. Pruebas de reconocimiento espacial, en las que se requiere a los sujetos que aprendan la posición espacial en la pantalla de cinco cuadrados presentados sucesivamente, con un subsiguiente reconocimiento de elección forzada entre dos ubicaciones, en cuatro intentos.
 4. Pruebas de emparejamiento simultáneo / retardado con la muestra, en las que los sujetos deben reconocer un elemento de estímulo presentado previamente de entre cuatro estímulos muy similares después de un retraso de, por ejemplo, 0, 4 ó 12 segundos.
 5. Pruebas de memoria de trabajo espacial, en las que los sujetos deben ubicar duplicados ocultos en cajas y evitar aprendizajes repetitivos de las ubicaciones.
 6. Una prueba de la torre de Londres en la que se desafía la función ejecutiva requiriendo a los sujetos que reorganicen un conjunto de esferas para que concuerde con una disposición objetivo en un número mínimo de movimientos especificado, y se registra la precisión y la latencia.
- El sujeto también proporciona una muestra de saliva para el análisis de cortisol y es equipado con un monitor de la frecuencia cardíaca (HR) y de la presión sanguínea (BP) para la monitorización regular de su frecuencia cardíaca y de la presión sanguínea en unos puntos específicos de ensayo a lo largo del estudio. Dado que el comportamiento tabáquico está estrechamente relacionado con el uso del alcohol, los participantes también proporcionan información relativa a su patrón tabáquico de acuerdo con la Prueba de Fagerstrom de Dependencia de la Nicotina (FTND). Los participantes también proporcionan sangre para la determinación de los niveles plasmáticos de oxitocina y de cortisol en la situación inicial.

A los sujetos incluidos se les administra placebo u oxitocina intranasalmente (80 UI al día: 40 UI a las 9:00 am y 40 UI a las 9:00 pm) durante un periodo de 7 días, tras finalizar las mediciones de la situación inicial. A los sujetos se les instruye sobre los procedimientos de autoadministración. La administración del fármaco comienza la tarde del día de la entrevista clínica y médica, y finaliza por la mañana una semana después, después de que se hayan administrado 14 dosis. Los sujetos se distribuyen aleatoriamente en grupos que reciben oxitocina o en grupos que reciben placebo, y los grupos se estratifican de acuerdo con el género, la edad y el comportamiento bebedor.

Los sujetos que vuelven al Brain and Mind Research Institute la tarde del día final del ensayo son evaluados. Se toman muestras de sangre y saliva y se determinan los niveles plasmáticos de oxitocina y cortisol y los niveles de cortisol en la saliva, y se comparan con los niveles en la situación inicial antes del inicio de la terapia. También se realiza una prueba de toxicología en orina y una prueba con un alcoholímetro, para determinar si los sujetos han estado sin alcohol y sin fármacos en el momento del ensayo. Los sujetos son ensayados de acuerdo con la DASS-21, la PANAS, un TLFB de 7 días y el AUQ, y se realizan evaluaciones neuropsicológicas, por ejemplo, de acuerdo con el CANTAB. Se evalúan los cambios en el humor, en el comportamiento bebedor y en la neuropsicología para ambos grupos mediante una comparación con las evaluaciones en la situación inicial. Los cambios en el comportamiento tabáquico se evalúan mediante una prueba de FTND y la comparación de las evaluaciones en la situación inicial. También se determinan los registros de la HR y de la BP durante el periodo y en el cese, y se comparan con los niveles en la situación inicial antes del inicio de la terapia.

Los sujetos también llevan a cabo una tarea de discurso improvisado que se sabe que induce ansiedad, para confirmar la acción ansiolítica de la terapia con oxitocina. En particular, los sujetos realizan un discurso de 5 minutos sobre un asunto conocido ampliamente divulgado para la mayoría de las personas, por ejemplo, el cambio climático, sobre el que han sido previamente erróneamente informados que será emitido mediante teleconferencia a un público en directo. Un seguimiento ocular (Tobii Technology) frente a los participantes determina donde se fija la mirada durante la tarea del discurso para evaluar la tendencia del sujeto a centrarse en las pautas negativas presentadas por los miembros del público. Para evaluar los cambios en el afecto, el ansia por el alcohol y la fisiología después de la tarea del discurso, los participantes se someten a una segunda ronda de pruebas de PANAS, AUQ y pruebas de cortisol en saliva, y se determinan sus frecuencias cardíacas y sus presiones sanguíneas.

Después de la tarea del discurso, a los participantes se les presentan pautas relacionadas con el alcohol. En particular, los sujetos eligen su bebida alcohólica más preferida entre varios licores, vinos y cerveza, vierten una bebida, se la llevan a los labios y la huelen, pero no la beben. Para determinar la motivación de los sujetos por beber tras la presentación de las pautas alcohólicas, los participantes presionan uno de los dos contadores de votos de los que se les ha informado que proporcionan permiso para beber una bebida alcohólica de elección cuando se alcance un número lo suficientemente elevado, o para recibir 5,00 AUD al final del experimento. Después de la exposición a las pautas alcohólicas, los participantes son sometidos a una tercera ronda de PANAS, AUQ, y pruebas de cortisol en saliva, y se determinan sus frecuencias cardíacas y sus presiones sanguíneas.

Los datos son analizados mediante el uso de mediciones repetitivas de MANOVA, para proporcionar comparaciones entre los niveles referidos individualmente de ansiedad, estrés y ansia, antes y después del tratamiento en el grupo que recibe la oxitocina y en el grupo que recibe el placebo, además de que se realizan comparaciones entre los indicios fisiológicos y bioquímicos antes y después del tratamiento en el grupo que recibe la oxitocina y en el grupo que recibe el placebo.

Por ejemplo, dichas pruebas indican que los sujetos que reciben la terapia con oxitocina tienen unos niveles plasmáticos de oxitocina mayores y unos niveles plasmáticos de cortisol menores, y refieren un ansia subjetiva por el alcohol menor, menor ansiedad y estrés, menor cortisol en saliva, frecuencia cardíaca y presión arterial durante la presentación de las pautas alcohólicas en comparación con los sujetos que reciben placebo.

1. Estudio 2

En un segundo estudio clínico en seres humanos se determinan los efectos de la terapia con oxitocina intranasal sobre la autoadministración de alcohol en una población de adultos dependientes del alcohol y en una población de individuos alcohólicos no dependientes.

Se incluyen al menos cuarenta adultos varones y mujeres de la población para que participen en el Brain and Mind Research Institute (BMRI) en una investigación basada en laboratorio que estudiará el impacto de la oxitocina sobre el ansia por el alcohol. Los participantes tienen un diagnóstico actual de dependencia del alcohol de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) según se determina mediante la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-IV) o son sujetos no dependientes con una puntuación mayor de 8 en la AUDIT. Los participantes varones y mujeres son alcohólicos crónicos peligrosos que consumen más de 20 (mujeres) o de 25 (varones) bebidas estándar por semana (es decir, mujeres: más de 200 g de alcohol por semana; varones más de 250 g de alcohol por semana), respectivamente, y no han sido abstinentes más de 3 días por semana en los 30 días que preceden al inicio del ensayo, según se determina mediante una AUDIT.

Los criterios de exclusión de participación son según se describió en este documento para el Estudio 2, excepto porque los sujetos también son excluidos si presentan una enfermedad médica grave que contraindique el uso de alcohol, por ejemplo, unos niveles séricos de enzimas hepáticas mayores o iguales a 3 veces el valor normal.

5 En todos los sujetos se realizan pruebas de SCID-IV, AUDIT, PDQ, TLFB de 90 días, DASS-21, PANAS, AUQ, FTND, toxicología en orina, oxitocina y cortisol plasmáticos en la situación inicial, pruebas de funcionamiento hepático, frecuencia cardíaca (HR), presión sanguínea (BP) y ECG, y a las mujeres se les realizan pruebas de embarazo y se determinan sus ciclos menstruales, según se describió anteriormente en este documento para el Estudio 2. También se realizan evaluaciones neuropsicológicas, por ejemplo, de acuerdo con el CANTAB.
10 Adicionalmente, los sujetos se someten a una prueba de tarea de evaluación sesgada de la atención, en la que se determinan los sesgos en la atención relacionados con pautas alcohólicas mediante el uso de, por ejemplo, la metodología *stroop* y *dot-probe*. Los sujetos también participan en una tarea de aprendizaje informático con recompensa, para evaluar la motivación para su consumo de alcohol. Basándose en sus resultados de las pruebas, los sujetos son elegidos para incluirlos en el estudio.

15 A los sujetos incluidos se les administra placebo u oxitocina intranasalmente (80 UI al día: 40 UI a las 9:00 am y 40 UI a las 9:00 pm) durante un periodo de 7 días, tras finalizar las mediciones de la situación inicial. A los sujetos se les instruye sobre los procedimientos de autoadministración. La administración del fármaco comienza la tarde del día de la entrevista clínica y médica, y finaliza por la mañana una semana después, después de que se hayan administrado 14 dosis. Los sujetos se distribuyen aleatoriamente en grupos que reciben oxitocina o en grupos que reciben placebo, y los grupos se estratifican de acuerdo con el género, la edad y el comportamiento bebedor. Los sujetos son contactados por teléfono diariamente para confirmar el cumplimiento terapéutico y determinar los acontecimientos adversos.

25 Los sujetos que vuelven al BMRI la tarde del día final del ensayo son evaluados. Se recogen muestras de sangre para evaluar los niveles plasmáticos de oxitocina y de cortisol antes del inicio. También se realiza una prueba de toxicología en orina y una prueba con un alcoholímetro, para determinar si los sujetos han estado sin alcohol y sin fármacos en el momento del ensayo. Los sujetos son ensayados de acuerdo con la DASS-21, la PANAS, un TLFB de 7 días y el AUQ, y se realizan evaluaciones neuropsicológicas, por ejemplo, de acuerdo con el CANTAB. Se evalúan los cambios en el humor, el comportamiento bebedor y la neuropsicología en ambos grupos mediante una comparación con las evaluaciones en la situación inicial. Los cambios en el hábito tabáquico son evaluados mediante la prueba de FTND y una comparación con las evaluaciones en la situación inicial. También se determinan los registros de la HR y de la BP durante el periodo y en el cese, y se comparan con los niveles en la situación inicial antes del inicio de la terapia.

35 A los sujetos también se les proporciona una bebida de sensibilización al alcohol (3 g/kg) que es 1:3 (v/v) del licor de elección con un grado alcohólico de 80:diluyente, por ejemplo, una bebida no carbonatada equicalórica sin cafeína tal como se describe en O'Malley y col., *Psychopharmacol.* 160, 19 (2002), al completar la prueba, y se les deja consumirla. A los 50 min y a los 120 min después de la sensibilización, los sujetos experimentan dos sesiones de bebida *ad libitum*, cada una de 1 hora de duración, tiempo durante el cual consumen hasta cuatro bebidas alcohólicas (15 g/kg), o alternativamente reciben un refuerzo monetario para no consumir alcohol, por ejemplo, 3,00 AUD por bebida no consumida, según se describe en O'Malley y col., *Psychopharmacol.* 160, 19 (2002). Los participantes permanecen bajo supervisión hasta que la lectura de su alcoholímetro cae por debajo de un 0,05 % de alcohol. Se evalúan la concentración de alcohol en sangre (BAC), la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca 15 min antes y cada 10 - 30 min durante un periodo de aproximadamente 3 horas después de la sensibilización, por ejemplo, a los 10 min, a los 20 min, a los 30 min, a los 40 min, a los 80 min, a los 110 min, a los 150 min y a los 180 min después del consumo de la bebida de sensibilización. Los efectos subjetivos del alcohol, por ejemplo, la media de alto, igual, subidón, buena sensación, intoxicado y el estado de ánimo, y los potenciales efectos adversos, por ejemplo, náuseas, mareos, nerviosismo, son evaluados antes de la sensibilización y 20 min, 40 min, 110 min y 180 min después de la sensibilización con alcohol, véase, por ejemplo, Schuckit y col., *Arch. Gen., Psychiatry* 41, 879 (1984), y Russell J. *Personality Soc. Psychol.* 39, 1161 (1980).

Los datos son analizados mediante el uso de mediciones repetitivas de MANOVA, para proporcionar comparaciones entre el alcohol consumido, el estado de ánimo y los procesos fisiológicos durante las sesiones de bebida del grupo que recibe la oxitocina y del grupo que recibe el placebo, además de realizar comparaciones entre dichos indicios antes y después del tratamiento en el grupo que recibe la oxitocina y en el grupo que recibe el placebo.

60 Por ejemplo, dichas pruebas indican que los sujetos que reciben la terapia con oxitocina tienen unos niveles plasmáticos de oxitocina mayores y unos niveles plasmáticos de cortisol menores, y refieren un ansia subjetiva por el alcohol menor, muestran unos niveles menores de respuestas positivas hacia el sensibilizador de alcohol, consumen menos alcohol, muestran un sesgo menor en las pautas alcohólicas y muestran una motivación por la recompensa reducida para el consumo de alcohol que los sujetos que reciben placebo.

3. Estudio 3

En un tercer estudio clínico en seres humanos se lleva a cabo un estudio controlado por placebo con enmascaramiento doble y aleatorizado para determinar los efectos de la terapia con oxitocina intranasal sobre la autoadministración de alcohol en una población de adultos dependientes del alcohol y en una población de individuos alcohólicos no dependientes. Este estudio determina la seguridad y la eficacia de la terapia con oxitocina intranasal crónica para el alcoholismo.

Se incluyen al menos 30 adultos varones y mujeres dependientes del alcohol y alcohólicos no dependientes de acuerdo con los protocolos descritos en los ejemplos precedentes del presente documento, para que participen en un ensayo que investiga la terapia crónica con oxitocina intranasal (4 semanas) para el alcoholismo, por ejemplo, sujetos dependientes del alcohol con un diagnóstico actual de dependencia del alcohol de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV) según se determina mediante la Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-IV), y sujetos no dependientes con una puntuación mayor de 8 en la AUDIT. Los criterios de exclusión son como se ha indicado en los ejemplos precedentes.

En todos los sujetos se realizan pruebas de la situación inicial de SCID-IV, AUDIT, PDQ, TLFB de 90 días, DASS-21, PANAS, AUQ, FTND, índice de masa corporal (BMI), toxicología en orina, niveles sanguíneos en la situación inicial de oxitocina y cortisol, pruebas de funcionamiento hepático, frecuencia cardíaca (HR), presión sanguínea (BP) y ECG, y a las mujeres se les realizan pruebas de embarazo y se determinan sus ciclos menstruales, según se describió anteriormente en este documento para el Estudio 2. También se realizan evaluaciones neuropsicológicas, por ejemplo, de acuerdo con el CANTAB. Adicionalmente, los sujetos se someten a una prueba de tarea de evaluación sesgada de la atención, en la que se determinan los sesgos en la atención relacionados con pautas alcohólicas mediante el uso de, por ejemplo, la metodología *stroop* y *dot-probe*. Los sujetos también participan en una tarea de aprendizaje informático con recompensa, para evaluar la motivación para su consumo de alcohol. Basándose en sus resultados de las pruebas, los sujetos son elegidos para incluirlos en el estudio.

A los sujetos incluidos se les administra placebo u oxitocina intranasalmente (80 UI al día: 40 UI a las 9:00 am y 40 UI a las 9:00 pm) durante un periodo de 28 días, tras finalizar las mediciones de la situación inicial. A los sujetos se les instruye sobre los procedimientos de autoadministración y se les proporciona un suministro inicial de medicación de 14 días. Los participantes acuden a una evaluación de punto intermedio en la que recibirán el resto del suministro para 14 días de medicación. La administración del fármaco comienza la tarde del día de la entrevista clínica y médica, y finaliza por la mañana 28 días después, después de que se hayan administrado 56 dosis. Los sujetos se distribuyen aleatoriamente en grupos que reciben oxitocina o en grupos que reciben placebo, y los grupos se estratifican de acuerdo con el género, la edad y el comportamiento bebedor.

A los sujetos incluidos se les equipa con un reloj actigráfico y completan un diario de sueño durante el siguiente periodo de dos semanas. Los relojes actigráficos proporcionan información sobre los ciclos de sueño / vigilia y la exposición a la luz, que juegan un papel importante en la psicopatología del abuso del alcohol. Los participantes también completan diariamente autoevaluaciones sobre su comportamiento alcohólico (AUQ), su estado de ánimo (PANAS) e informan sobre los efectos adversos de la medicación. Todos los participantes son contactados semanalmente comenzando 3 días después del inicio de la terapia, para determinar el cumplimiento terapéutico y los acontecimientos adversos.

Los sujetos que vuelven al BMRI la tarde del día 14 del ensayo son evaluados, es decir, la evaluación del punto intermedio. Se recogen muestras de sangre para evaluar los niveles plasmáticos de oxitocina y de cortisol así como la patología básica, que incluye la función hepática, y se compara con los niveles en la situación inicial antes del inicio de la dosificación del fármaco. También se realiza una prueba de toxicología en orina y una prueba con un alcoholímetro, para determinar si los sujetos han estado sin alcohol y sin fármacos en el momento del ensayo. Los sujetos son ensayados de acuerdo con la DASS-21, la PANAS, un TLFB de 14 días y el AUQ, y se realizan evaluaciones neuropsicológicas, por ejemplo, de acuerdo con el CANTAB. Se evalúan los cambios en el humor, en el comportamiento bebedor y en la neuropsicología para ambos grupos mediante una comparación con las evaluaciones en la situación inicial. Los cambios en el comportamiento tabáquico se evalúan mediante una prueba de FTND y la comparación de las evaluaciones en la situación inicial. Se registra la HR y la BP, el ECG y el BMI y se comparan con los niveles en la situación inicial antes del inicio de la terapia.

Una vez completada la evaluación del punto intermedio, a los sujetos se les proporciona un suministro adicional de 14 días de oxitocina o de placebo, y se repite el procedimiento, *supra*.

Los sujetos acuden a unas entrevistas de seguimiento clínico y médico a los tres meses, a los seis meses y a los doce meses después de finalizar el régimen de dosificación de 28 días, y se determinan los mismos índices.

Los datos son descodificados y evaluados para el régimen de dosificación de 28 días, y para los periodos de seguimiento de tres meses, de seis meses y de doce meses, por ejemplo, tanto para alcohólicos dependientes como no dependientes que muestran una disminución en la impulsividad y una mejora en la función de memoria a corto plazo y en el estado de ánimo en general, así como una reducción en la ingesta de alcohol, por ejemplo, hasta un

nivel inferior al que se considera problemático o abusivo. Alternativamente, o además, los sujetos a los que se les administra oxitocina en el estudio con enmascaramiento doble también refieren menos días de bebedor empedernido a lo largo del periodo de dosificación con oxitocina y en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses que antes de la terapia; y/o refieren un periodo más largo del tiempo entre los días de bebedor empedernido durante el período de dosificación con oxitocina y en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses que antes de la terapia y/o refieren más días de abstinencia durante el periodo de dosificación con oxitocina y en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses que antes de la terapia y/o muestran gradualmente una mejora en la función hepática, en el BMI y en la función cardíaca durante el periodo de dosificación con oxitocina en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses, y/o no cumplen los criterios de alcoholismo, por ejemplo, dependencia del alcohol o bebedor empedernido en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses, y/o muestran un comportamiento de sueño mejorado durante el período de dosificación de la medicación y/o muestran un sesgo cognitivo reducido en pautas relacionadas con el alcohol durante el periodo de dosificación con oxitocina y en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses, y muestran una motivación dirigida por recompensa reducida hacia el consumo de alcohol durante el periodo de dosificación con oxitocina y en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses. Por el contrario, los sujetos que recibieron el placebo muestran poca o ninguna mejora estadística durante el periodo de dosificación o en el seguimiento a los tres meses y/o en el seguimiento a los seis meses y/o en el seguimiento a los doce meses, y muestran unos periodos de recaída mayores que los sujetos que recibieron la terapia con oxitocina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la oxitocina establecido en la ID. SEC. N°: 1 o un agonista del receptor de la oxitocina para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la prevención del alcoholismo en un sujeto mediante la reducción del consumo de alcohol por parte del sujeto hasta un nivel que constituye un comportamiento bebedor moderado o una abstinencia del alcohol, o para inhibir o prevenir el consumo de alcohol por parte de un sujeto, en la que:
- (a) dicho derivado de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: un péptido que comprende entre 6 y 9 residuos contiguos de aminoácidos de la ID. SEC. N°: 1; una proteína de fusión que comprende la ID. SEC. N°: 1; y un péptido que comprende la ID. SEC. N°: 1 y una o más fracciones químicas distintas a un aminoácido;
- (b) dicho análogo de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: 4-serina,8-isoleucina-oxitocina; 3-fenilalanina-oxitocina (sinónimo, oxipresina); 4-treonina-1-hidroxi-desaminooxitocina; 4-serina,8-isoleucina-oxitocina; 9-desamidooxitocina; 7-D-prolina-oxitocina; (2,4-diisoleucina)-oxitocina; carbetocina (sinónimo, 1-desamino-1-monocarba-[2-O-metiltirosina]-oxitocina); 7-glicina-oxitocina; 4-treonina,7-glicina-oxitocina (sinónimo, TG-OT); desamino-6-carbaoxitocina (sinónimo, dC60); y desamino-di-carba-oxitocina (sinónimo, 1-desamino-1,6-dicarba-[2-Ometiltirosina]-oxitocina); y
- (c) dicho agonista del receptor de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: 2-D-tirosina-oxitocina; 5-D-asparagina-oxitocina; y 1-hemi-D-cisteína-oxitocina.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método de tratamiento comprende la promoción de un comportamiento bebedor moderado.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sujeto está en una recaída del alcoholismo y el método de tratamiento comprende mejorar la abstinencia del alcohol.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para su administración oral.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para su administración mediante inyección.
6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición es para su administración mediante inhalación.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende un vehículo o un excipiente o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
8. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sujeto con un comportamiento de alcoholismo es un sujeto varón con una ingesta de alcohol mínima elegida de entre el grupo que consiste en:
- (i) 250 gramos o más de alcohol consumidos al día durante 7 días en cualquier período de una semana;
- (ii) 490 gramos o más de alcohol consumidos al día durante entre 4 y 6 días en cualquier período de una semana;
- (iii) 240 gramos o más de alcohol consumidos al día durante entre 2 y 3 días en cualquier período de una semana;
- (iv) menos de dos días sin alcohol en cualquier período de una semana;
- (v) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en dos o más días consecutivos en cualquier período de una semana;
- (vi) dos o más pautas de comportamiento bebedor compulsivo o de comportamiento bebedor empedernido en cualquier período de dos semanas, en donde dicho comportamiento bebedor compulsivo comprende una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un período de una semana, y en donde dicho comportamiento de bebedor empedernido comprende una ingesta de alcohol equivalente de al menos 250 gramos de alcohol en un día en un período de una semana;
- (vii) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un período de una semana;
- (viii) una ingesta de alcohol equivalente a al menos 250 gramos de alcohol en un día en un período de una semana; y
- (ix) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en un día en un período de una semana.
9. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el sujeto con un comportamiento de alcoholismo es un sujeto femenino con una ingesta mínima de alcohol elegida de entre el grupo que consiste en:

- (i) 160 gramos o más de alcohol consumidos al día durante 4 días o más en cualquier período de una semana;
- (ii) 250 gramos o más de alcohol consumidos al día durante entre 2 y 3 días en cualquier período de una semana;
- (iii) 360 gramos o más de alcohol consumidos al día durante 2 o más días en cualquier período de una semana;
- (iv) menos de dos días sin alcohol en cualquier período de una semana;
- (v) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en dos o más días consecutivos en cualquier período de una semana;
- (vi) cualquier consumo regular de alcohol durante dos o más días consecutivos cuando está embarazada o en periodo de lactancia;
- (vii) dos o más pautas de comportamiento bebedor compulsivo o de comportamiento bebedor empedernido en cualquier período de dos semanas, en donde dicho comportamiento bebedor compulsivo comprende una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un período de una semana, y en donde dicho comportamiento bebedor empedernido comprende una ingesta de alcohol equivalente de al menos 90 gramos de alcohol en un día en un período de una semana;
- (viii) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,08 % en al menos un día en un período de una semana;
- (ix) una ingesta de alcohol suficiente para alcanzar un nivel de alcohol en sangre del 0,05 % en un día en un período de una semana; y
- (x) cualquier consumo de alcohol en un día cuando está embarazada o en periodo de lactancia.

10. Uso de una composición que comprende oxitocina o un análogo o un derivado de la oxitocina establecido en la ID. SEC. Nº: 1 o un agonista del receptor de la oxitocina, en la preparación de un medicamento para la terapia o la profilaxis del alcoholismo o para promover un comportamiento bebedor moderado en un sujeto mediante la reducción del consumo de alcohol por parte del sujeto hasta un nivel que constituye un comportamiento bebedor moderado, o para inhibir o prevenir el consumo de alcohol por parte del sujeto, en el que:

- (a) dicho derivado de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: un péptido que comprende entre 6 y 9 residuos contiguos de aminoácidos de la ID. SEC. Nº: 1; una proteína de fusión que comprende la ID. SEC. Nº: 1; y un péptido que comprende la ID. SEC. Nº: 1 y una o más fracciones químicas distintas a un aminoácido;
- (b) dicho análogo de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: 4-serina,8-isoleucina-oxitocina; 3-fenilalanina-oxitocina (sinónimo, oxipresina); 4-treonina-1-hidroxi-desaminooxitocina; 4-serina,8-isoleucina-oxitocina; 9-desamidooxitocina; 7-D-prolina-oxitocina; (2,4-diisoleucina)-oxitocina; carbetocina (sinónimo, 1-desamino-1-monocarba-[2-O-metiltirosina]-oxitocina); 7-glicina-oxitocina; 4-treonina,7-glicina-oxitocina (sinónimo, TG-OT); desamino-6-carbaoxitocina (sinónimo, dC60); y desamino-di-carba-oxitocina (sinónimo, 1-desamino-1,6-dicarba-[2-Ometiltirosina]-oxitocina); y
- (c) dicho agonista del receptor de la oxitocina se elige de entre el grupo que consiste en: 2-D-tirosina-oxitocina; 5-D-asparagina-oxitocina; y 1-hemi-D-cisteína-oxitocina.

11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento está formulado para su administración oral a un sujeto.

12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento está formulado para su administración a un sujeto mediante inyección.

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el medicamento está formulado para su administración a un sujeto mediante inhalación.

50

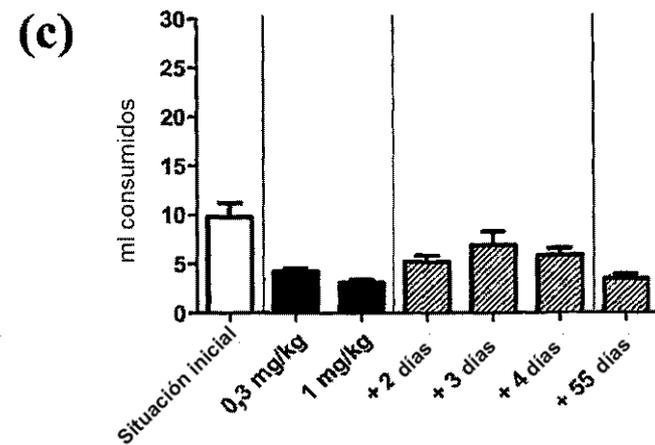
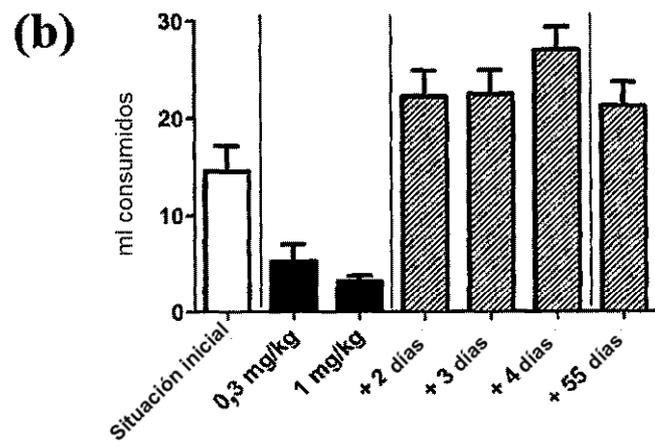
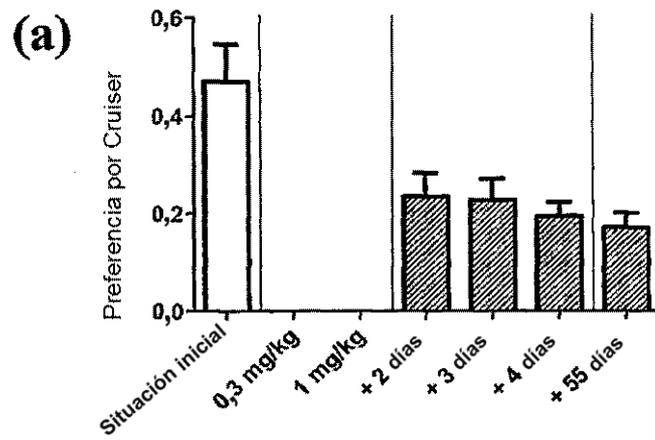


Figura 1

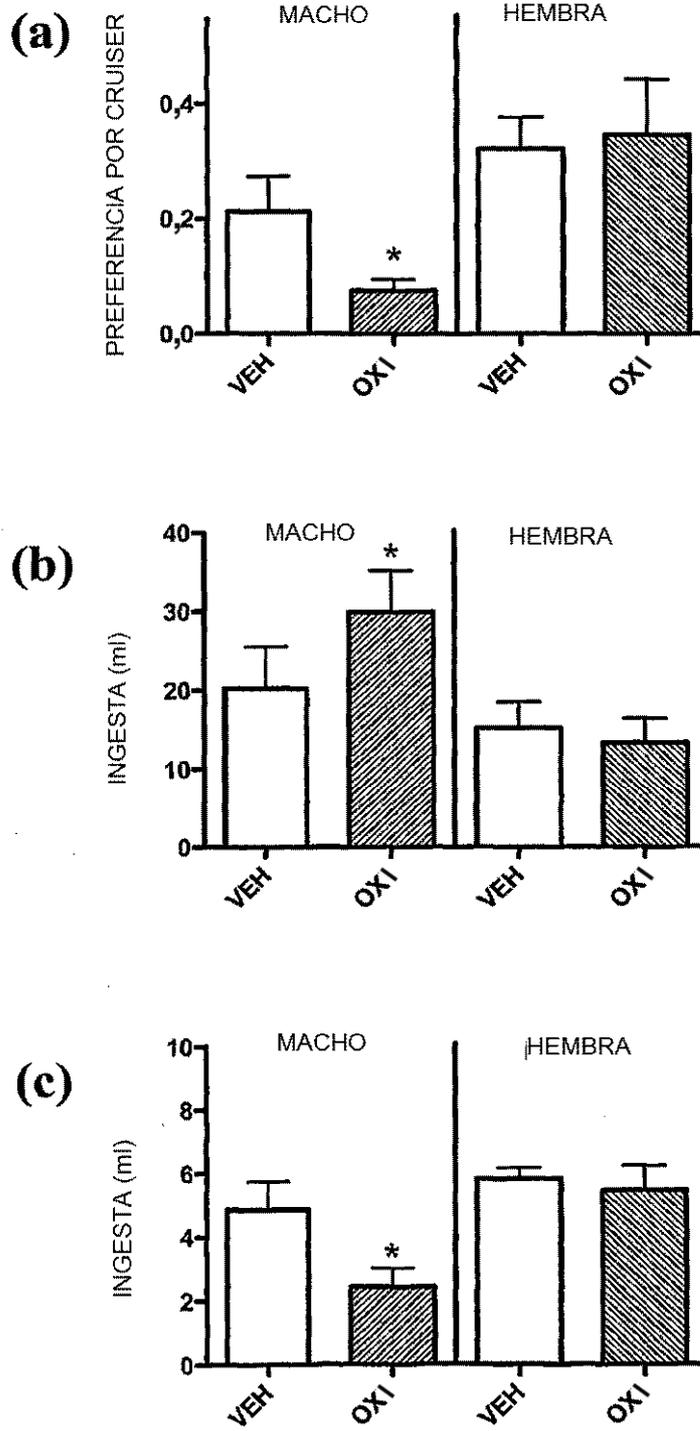


Figura 2

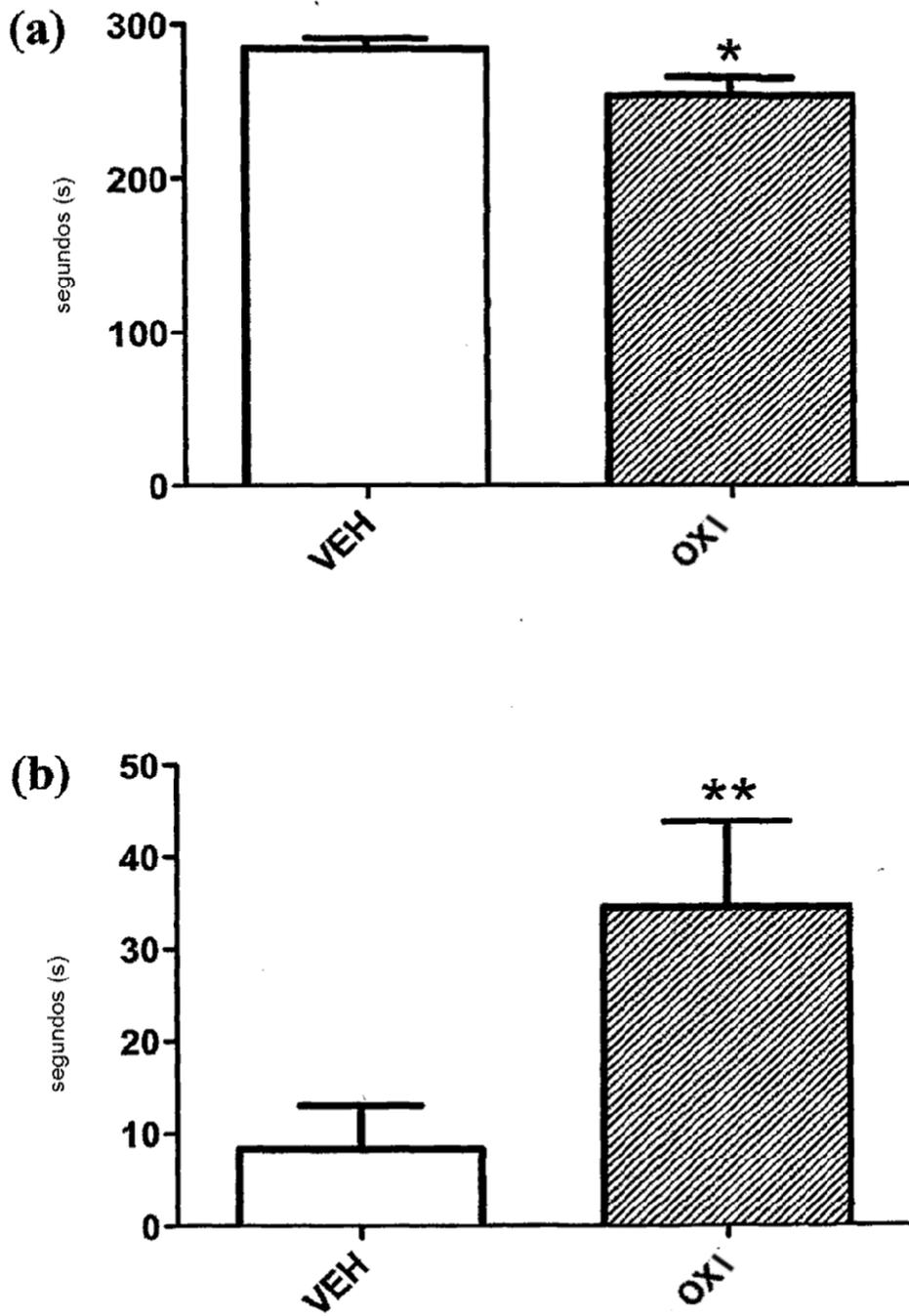


Figura 3

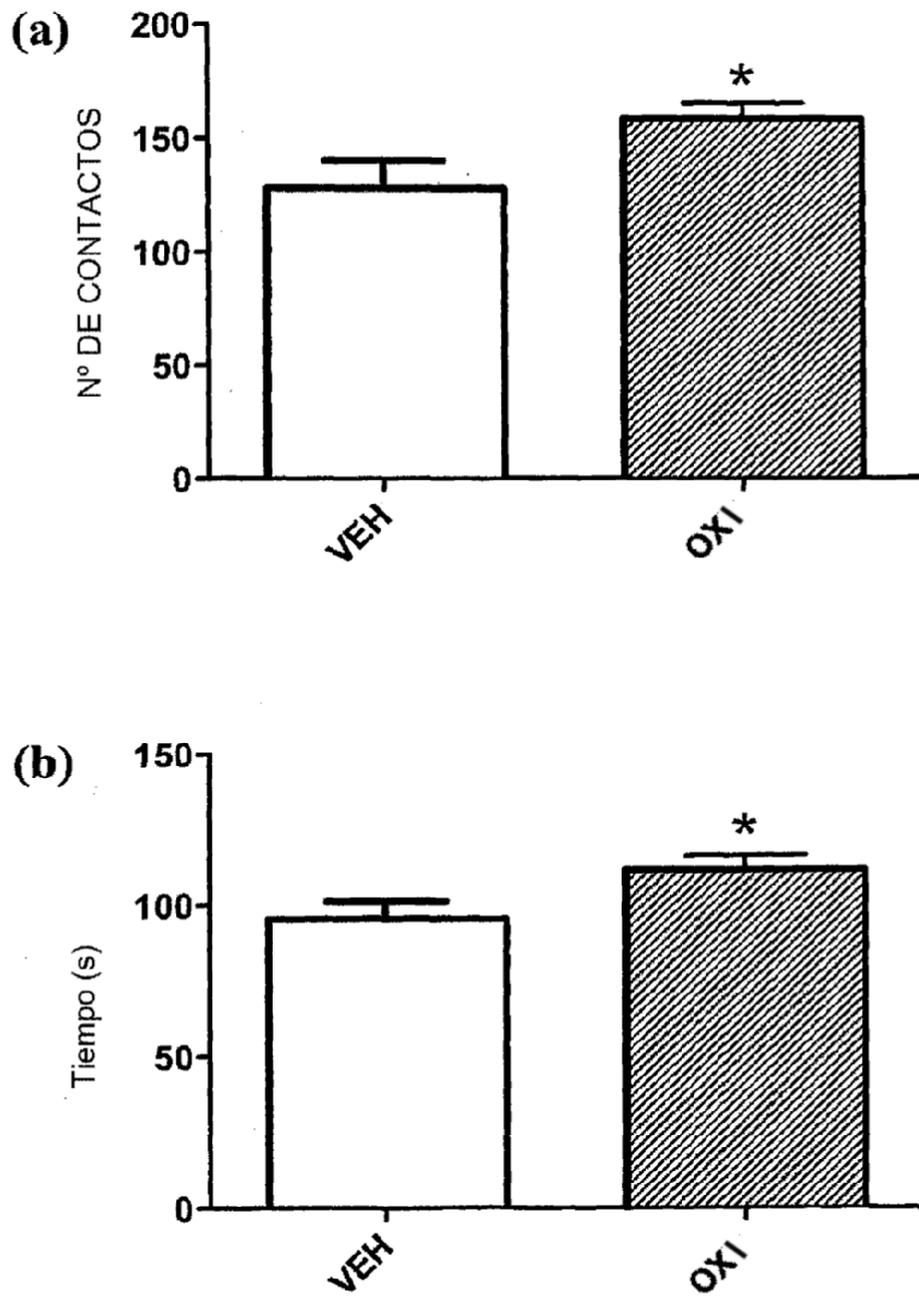


Figura 4

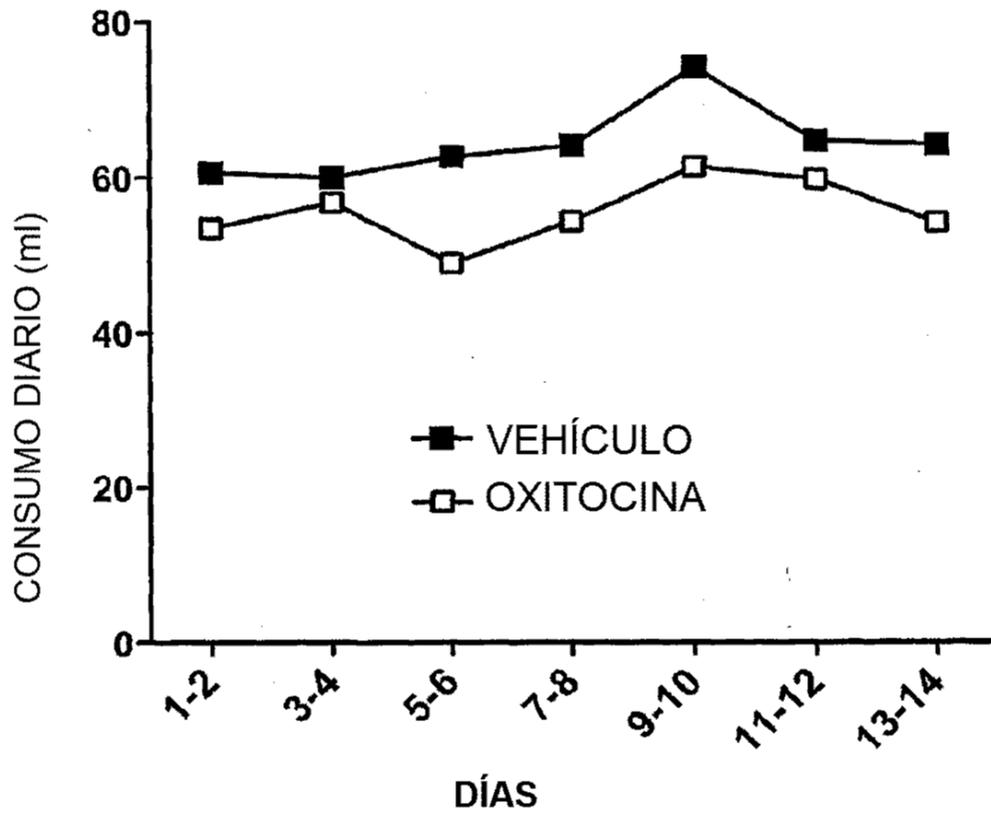


Figura 5

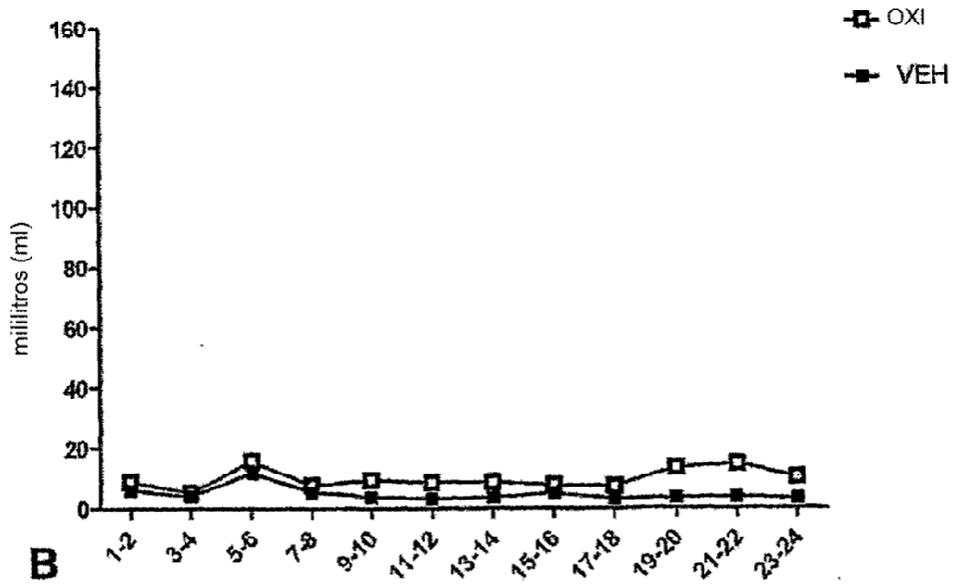
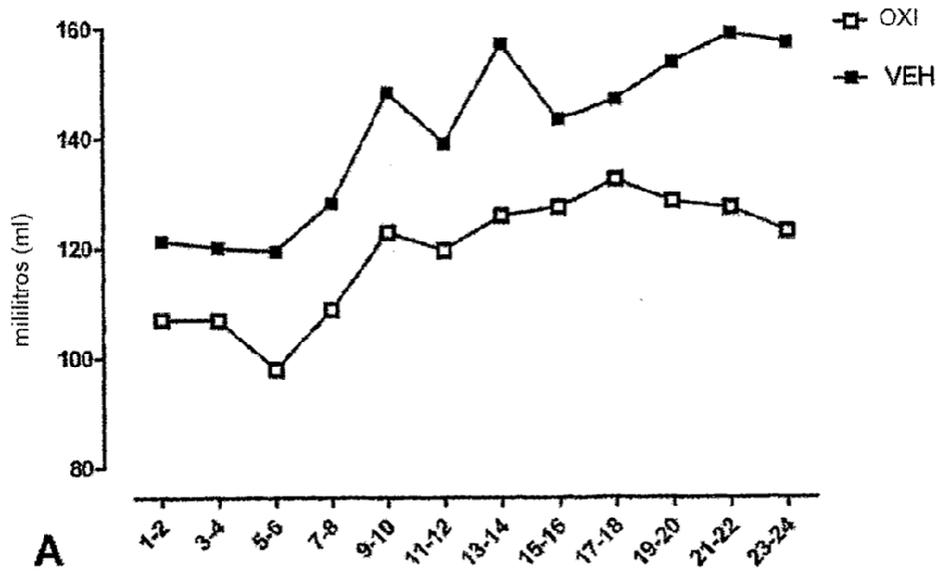


Figura 6

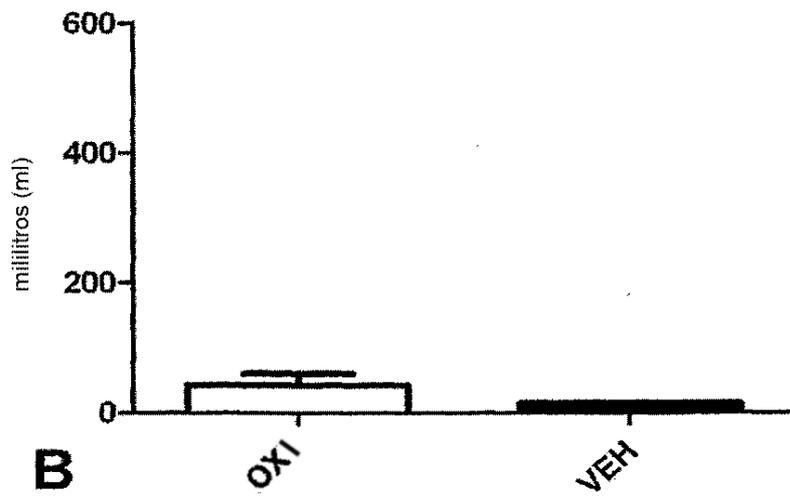
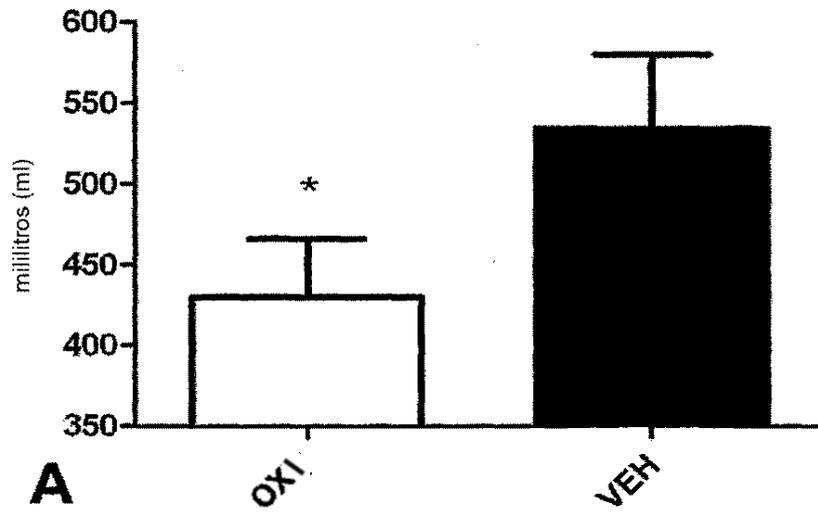


Figura 7

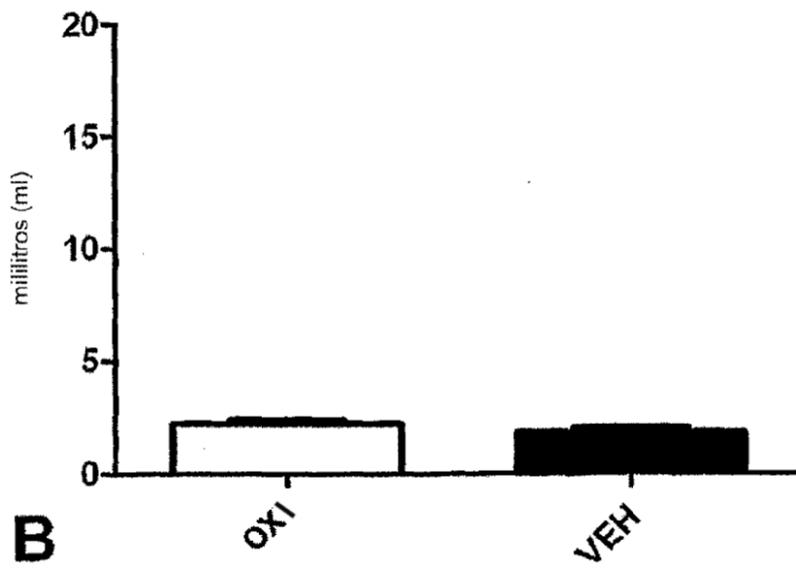
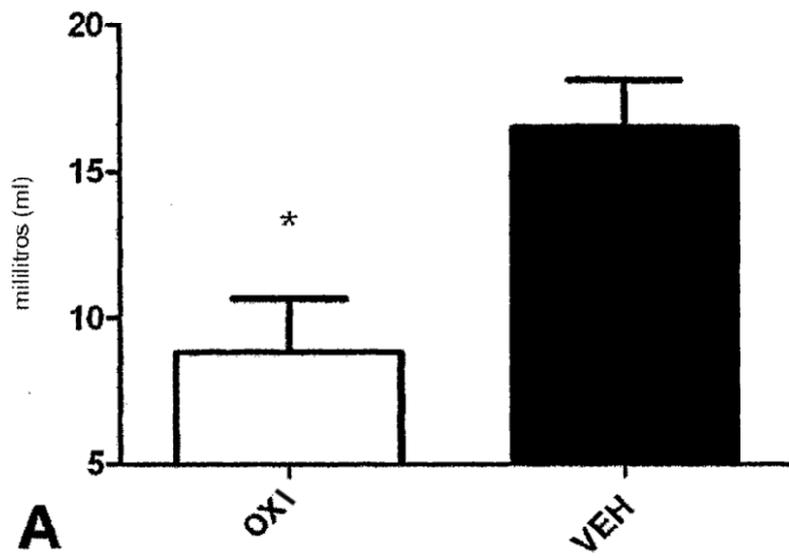


Figura 8