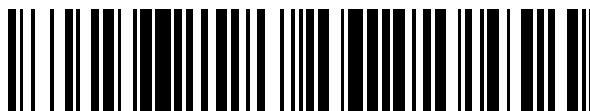


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 425**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01)
A61P 5/10	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)
A61K 47/02	(2006.01)
A61K 38/095	(2009.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2015 PCT/US2015/049911**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16044131**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2015 E 15772107 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3193907**

54 Título: **Procedimiento de tratamiento del síndrome de Prader-Willi**

30 Prioridad:

19.09.2014 US 201462052957 P

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

27.07.2020

73 Titular/es:

**FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**DANGLAS, PASCAL;
REIDY, MICHAEL;
KORNER, PAUL y
ALAGARSAMY, SUDARKODI**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 775 425 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

Procedimiento de tratamiento del síndrome de Prader-Willi

Antecedentes

5 La presente divulgación se refiere a procedimientos para tratar el Síndrome de Prader-Willi, así como a composiciones relacionadas.

El síndrome de Prader-Willi (PWS) es un trastorno genético que ocurre en aproximadamente uno de cada 16.000 nacimientos. Este raro trastorno genético complejo y multisistémico es causado por la falta de expresión de genes con huella heredados por vía paterna en el cromosoma 15q11-q13 que puede ocurrir a través de uno de los tres mecanismos principales: microdelección paterna, disomía uniparental materna y defecto de huella genética.

10 El curso y la historia natural de PWS se han descrito clásicamente como consistentes en dos etapas clínicas distintas, aunque el conocimiento actual indica que estos son más matizados de lo que se pensaba originalmente. La primera etapa ocurre durante el período neonatal y de la primera infancia, y se caracteriza por diversos grados de hipotonía, llanto débil, reflejo de succión deficiente, dificultades de alimentación (fallo del medro), retraso del desarrollo, inestabilidad de la temperatura y órganos sexuales subdesarrollados (hipogonadismo). Los retrasos en el desarrollo motor y del lenguaje también son notables durante esta primera etapa. Los síntomas neonatales generalmente mejoran a los 9-25 meses de edad, junto con un tono muscular mejorado, el niño se vuelve más alerta y con un apetito más apropiado.

15 La segunda etapa de PWS (a partir de los ~2-4 años de edad) se caracteriza por un aumento de peso más rápido, aparición y escalada de hiperfagia, y crecimiento continuo y retrasos en el desarrollo. Además, a medida que surge la hiperfagia, se observa una constelación separada y claramente negativa de comportamientos inadaptados o problemáticos. Estos comportamientos inadaptados (problemáticos) incluyen berrinches, irritabilidad, terquedad, comportamientos repetitivos y compulsivos y agresión. Se necesitan límites externos de alimentos y supervisión. De lo contrario, las personas con PWS se enfrentan al riesgo de obesidad potencialmente mortal. Una vez que se produce un comportamiento de búsqueda de alimentos, los padres generalmente implementarán la seguridad alimentaria, la ingesta calórica reducida y la supervisión constante en las comidas y alrededor del acceso a los alimentos. Incluso con supervisión, muchas personas con PWS son bastante hábiles y astutos para obtener alimentos. La obesidad como una afección potencialmente mortal y las dificultades conductuales inadaptadas concurrentes, y a menudo severas, son los problemas centrales para las personas con el síndrome y sus familias.

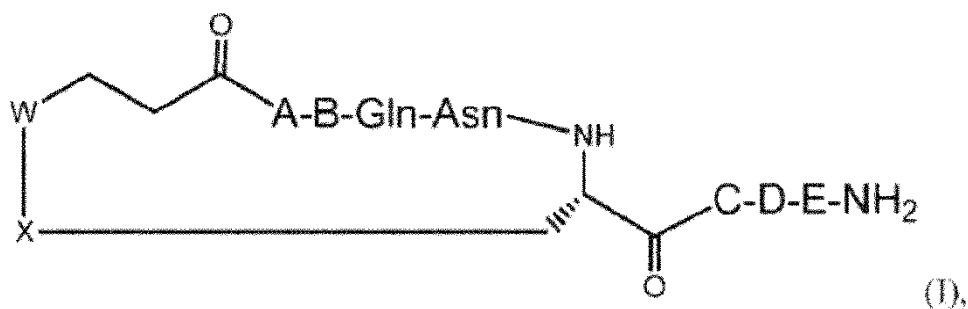
20 El documento WO 2011/147889 A1 describe el uso de un agonista del receptor de oxitocina en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi. Se describe un régimen de dosificación diaria de 0,01 a 1.000 mg por día. En el ejemplo 2 del documento WO 2011/147889, cada paciente recibió una única administración intranasal de placebo (solución salina) u OT (aspersor de Syntocin@/-, Novartis, Basilea, Suiza) con tres inhalaciones por orificio nasal (24 UI). De acuerdo con el documento WO 2011/147889, la dosis de 24 UI es la más frecuentemente reportada en la literatura.

25 Los documentos WO 2014/095773 A1 y WO 2014/111356 A1 describen el uso de agonistas de los receptores de oxitocina para el tratamiento del autismo, estrés, incluido el trastorno de estrés postraumático, ansiedad, incluidos los trastornos de ansiedad y depresión, esquizofrenia, trastornos psiquiátricos y pérdida de memoria, abstinencia de alcohol, adicción a las drogas y para el tratamiento del síndrome de Prader-Willi. De acuerdo con los documentos WO 2014/095773 A1 y WO 2014/111356 A1, las dosificaciones varían dentro de amplios límites y deben ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular, con una dosificación para adultos que varía de 0,01 a 1.000 mg por día.

Sumario

30 La presente divulgación se basa en el descubrimiento inesperado de que los agonistas selectivos del receptor de oxitocina pueden ser efectivos en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi.

35 En un aspecto, la presente divulgación presenta un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi, el tratamiento comprende administrar a un paciente que lo necesite una dosis diaria de al menos 0,5 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂;

5 A es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina sustituida en la cadena lateral con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; tirosina; y fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilhidroxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o amino;

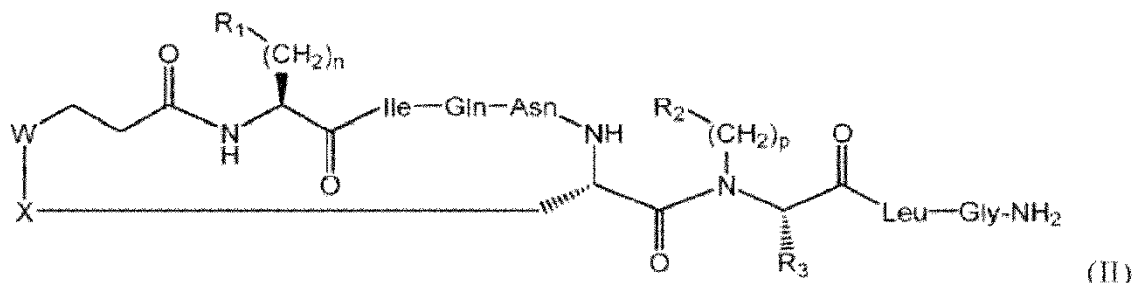
B es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆;

10 C es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en prolina, opcionalmente sustituido en la cadena lateral con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, halógeno o azida, y prolina que tiene su cadena lateral opcionalmente interrumpida por un heteroátomo y cuya cadena lateral opcionalmente interrumpida está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₄;

D es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en leucina; homoleucina; isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆; y

15 E es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina y azaglicina;

o en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

20 n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₁ es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente OH, F, Cl, Br, alquilo o 0-alquilo;

R₂ es R₄, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros o un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros;

25 R₃ es H o un enlace covalente a R₂, cuando R₂ es R₄, para formar una estructura de anillo;

R₄ es una fracción alquilenos C₁₋₆ sustituida con al menos un sustituyente O-alquilo, S-alquilo u OH;

cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂;

alquilo es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o ramificada C₄₋₈ y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo;

30 arilo es fenilo no sustituido o sustituido; y

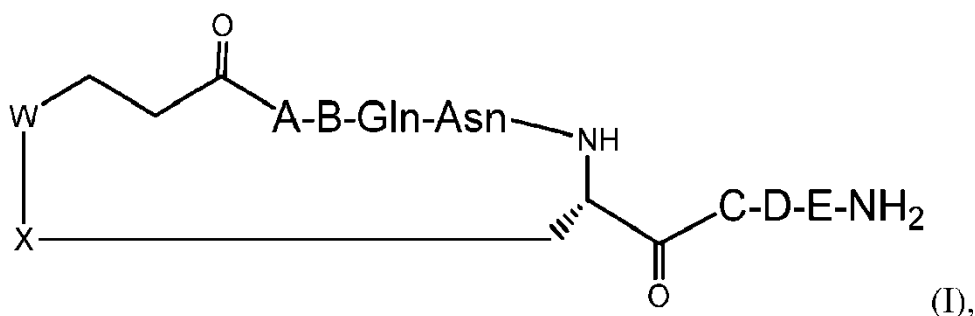
cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₆ y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

Otras características, objetos y ventajas serán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada

5 La presente divulgación, en general, se refiere a composiciones que contienen un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi. El término "agonista selectivo del receptor de oxitocina" se refiere a un compuesto que tiene una mayor actividad agonista en un receptor de oxitocina humano (hOT) que en un receptor de vasopresina humano (por ejemplo, un receptor V2 (hV2) humano) y tiene una mayor selectividad en comparación con oxitocina. Como se menciona en la presente memoria, la actividad agonista se expresa como EC₅₀, y la selectividad se expresa como la proporción de valores de EC₅₀ (es decir, EC₅₀ hV2/EC₅₀ hOT). La oxitocina tiene una proporción de selectividad hV2/hOT de 3 y la carbetocina tiene una proporción de selectividad hV2/hOT de 244. Véase la Tabla 2 en el documento WO2009/122285. En algunas realizaciones, el agonista selectivo del receptor de oxitocina tiene una proporción de selectividad hV2/hOT de al menos 50 (por ejemplo, al menos 100, al menos 200, al menos 244, al menos 300, al menos 500, al menos 1.000, al menos 2.000, al menos 3.000, al menos 5.000, al menos 10.000, al menos 20.000 o al menos 30.000). El término "una cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de la composición que se requiere para conferir un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado.

El agonista selectivo del receptor de oxitocina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El agonista selectivo del receptor de oxitocina puede ser un compuesto de fórmula (I):



20 en la que cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂; A es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina sustituida en la cadena lateral con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; tirosina; y fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilhidroxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o amino; B es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆; C es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en prolina, opcionalmente sustituido en la cadena lateral (por ejemplo, en la posición 4) con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, halógeno o azida, y prolina que tiene su cadena lateral opcionalmente interrumpida por un heteroátomo y cuya cadena lateral opcionalmente interrumpida está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, en la posición 4); D es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en leucina; homoleucina; isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆; y E es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina y azaglicina.

35 El término "alquilo" se refiere a una fracción hidrocarbonada saturada, lineal o ramificada, tal como -CH₃ o -CH(CH₃)₂. El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo cíclica saturada, tal como ciclohexilo. Un sistema de anillo heteroaromático de cinco miembros se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene cinco átomos de anillo, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Tales sistemas de anillo pueden ser, por ejemplo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo o tetrazolilo. Un sistema de anillo heteroaromático de seis miembros se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico que tiene seis átomos de anillo, en el que 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S. Tales sistemas de anillo pueden ser, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo o pirdazinilo.

40 Las fracciones sustituyentes pueden ser, por ejemplo, átomos de halógeno (flúor, cloro o bromo), alquilo, cicloalquilo, hidroxilo (OH), alcoxi (O-alquilo), alquiltio (-S-alquilo), alquilhidroxi (-alquil-OH), azida (-N₃), amino (-NRR'), en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄), o sistemas de anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros.

45 En algunas realizaciones, con referencia a la fórmula (I), cuando C es 4-hidroxiprolina, A puede ser fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno o alquilhidroxi C₁₋₄. En algunas realizaciones, cuando C es 4-hidroxiprolina y A es fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, B o D pueden ser glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆, o D puede ser isoleucina.

En algunas realizaciones, haciendo referencia a la fórmula (I), cuando A es fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con alquilo C₁₋₄ o halógeno, C puede ser prolina o prolina sustituida en la cadena lateral con halógeno.

En algunas realizaciones, con referencia a la fórmula (I), cuando A es fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, B o D pueden ser glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆, o D puede ser isoleucina.

- 5 En algunas realizaciones, A en la fórmula (I) puede ser 4-halofenilalanina, por ejemplo, Cpa (4-clorofenilalanina); 4-bromofenilalanina. En algunas realizaciones, A puede ser alanina sustituida en la cadena lateral con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, por ejemplo, Ala(2-Fur) (2-furilalanina); Ala(3-Fur) (3-furilalanina); 2-Thi (2-tienilalanina); 3-Thi (3-tienilalanina); 2- o 3-pirrolilalanina; 2-, 3- o 4-piridilalanina; 2-, 4- o 5-imidazolilalanina; 2-, 4- o 5-tiazolilalanina; y 2- o 5-tiadiazolilo; o 5-tetrazolilo. En algunas realizaciones, A puede ser tirosina o A puede ser fenilalanina sustituida en la posición 4 del anillo de fenilo con grupos alcoxi C₁₋₄ o con un grupo amino, por ejemplo, Tyr(Me) (4-metoxifenilalanina); 4-etoxifenilalanina; Aph (4-aminofenilalanina); o 4-N,N-dimetilaminofenilalanina. En algunas realizaciones, A puede ser fenilalanina sustituida en la posición 4 en el anillo de fenilo con alquilhidroxilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o halo, por ejemplo, Phe(4-Et) (4-etilfenilalanina); 4-metilfenilalanina; Phe(4-CH₂OH) (4-hidroximetilfenilalanina); 4-hidroxiethylfenilalanina; Phe(Br) (4-bromofenilalanina); 4-clorofenilalanina; o 4-fluorofenilalanina.

En algunas realizaciones, B en la fórmula (I) puede ser isoleucina, o es glicina sustituida con cicloalquilo C₄₋₆, tal como Gly(cPe) (ciclopentilglicina), Gly(cBu) (ciclobutilglicina) o ciclohexilglicina.

- 20 En algunas realizaciones, C en la fórmula (I) puede ser prolina, opcionalmente sustituida en la posición 4 del anillo de prolina con grupos hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, halo o azido, por ejemplo, Hyp (4-hidroxiprolina); Hyp(Me) (4-metoxiprolina); Pro(F) (4-fluoroprolina); o Pro(N3) (4-azidoprolina). En algunas realizaciones, C puede interrumpirse con prolina en el anillo de prolina con un heteroátomo, y opcionalmente sustituirse en el anillo de prolina con alquilo C₁₋₄, por ejemplo, Thz (4-tiaprolina) o Dmt (5,5-dimetiltiaprolina).

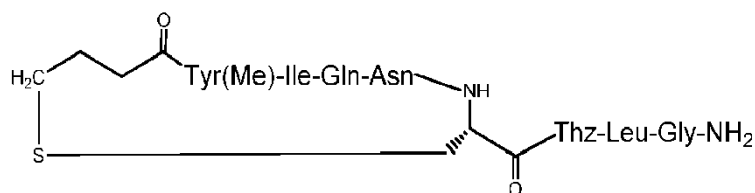
En algunas realizaciones, D en la fórmula (1) puede ser leucina, Hol (homoleucina), isoleucina y glicina sustituida con cicloalquilo C₄₋₆, tal como Gly(cPe) (ciclopentilglicina), Gly(cBu) (ciclobutilglicina) o ciclohexilglicina.

- 25 En algunas realizaciones, E en la fórmula (I) puede ser glicina o AzGly (azaglicina).

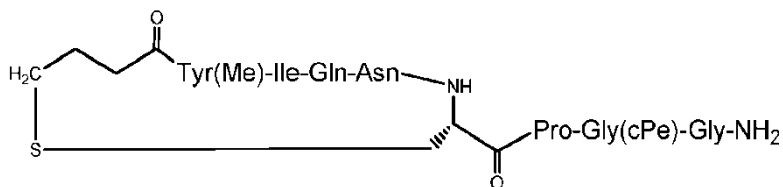
Un subconjunto de compuestos de fórmula (I) son aquellos en los que W es CH₂ y X es S. En tales realizaciones, A puede ser fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con alcoxi C₁₋₄ (por ejemplo, fenilalanina sustituida en la posición 4 en el anillo de fenilo con OCH₃). Un ejemplo de dicho compuesto de fórmula (I) es carbetocina, en la que W es CH₂, X es S, A es fenilalanina sustituida en la posición 4 en el anillo de fenilo con OCH₃, B es isoleucina, C es prolina, D es leucina y E es glicina.

30

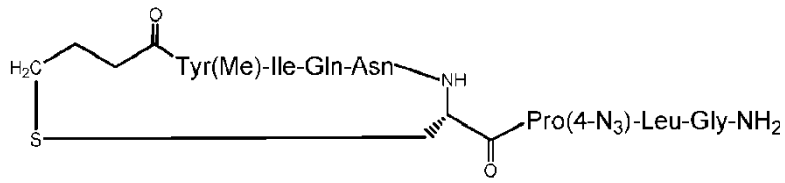
Ciertos compuestos ejemplares de fórmula (I) incluyen:



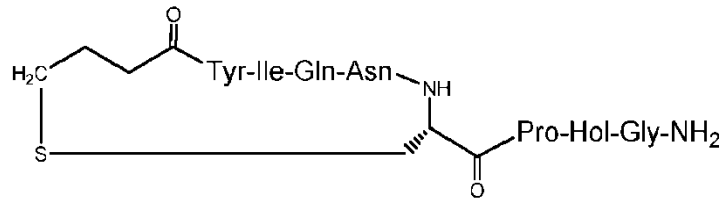
carba-1-[Tyr(Me)²,Thz⁷]dOT



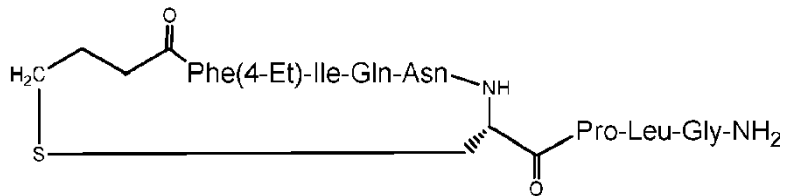
carba-1-[Tyr(Me)²,Gly(cPe)⁸]dOT



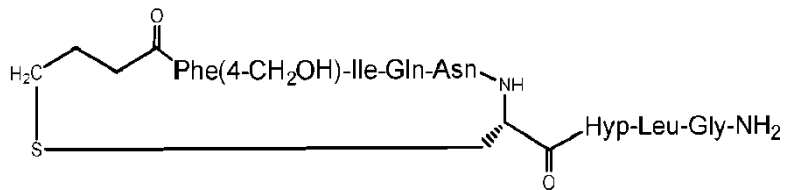
carba-1-[Tyr(Me)²,Pro(4-N₃)⁷]dOT



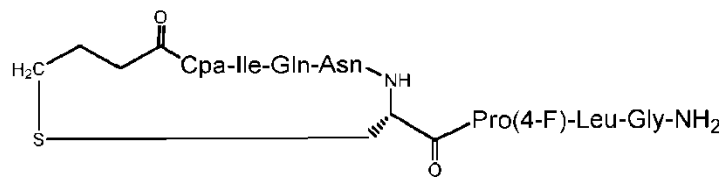
carba-1-[Hol⁸]dOT



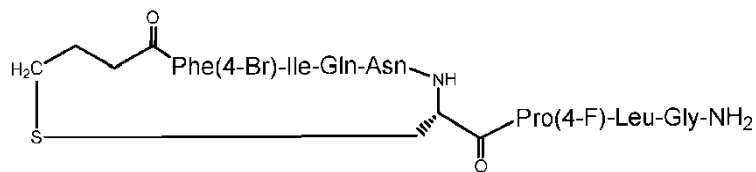
carba-1-[Phe(4-Et)²]dOT



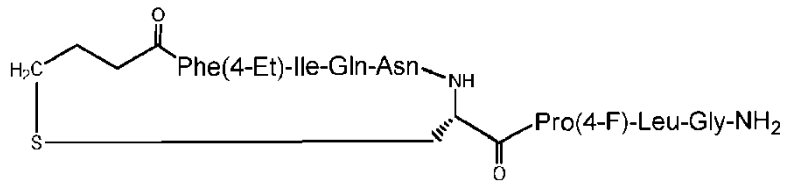
carba-1-[Phe(4-CH₂OH)²,Hyp⁷]dOT



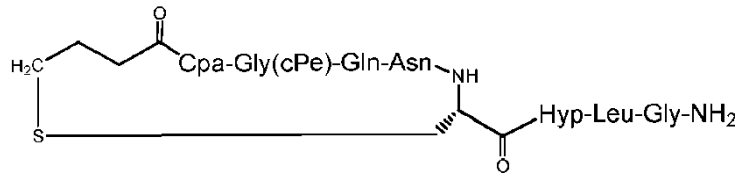
carba-1-[Cpa²,Pro(4-F)⁷]dOT



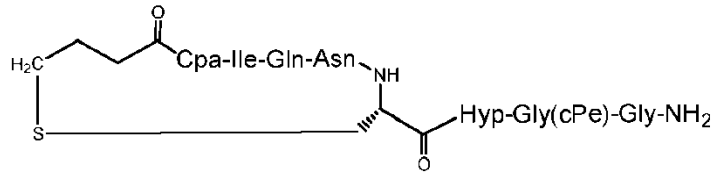
carba-1-[Phe(4-Br)²,Pro(4-F)⁷]dOT



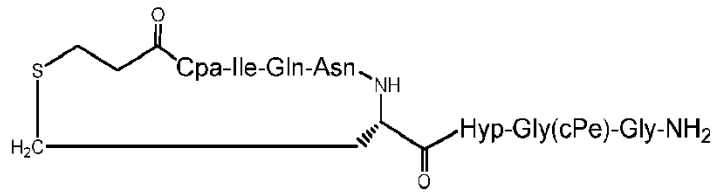
carba-1-[Phe(4-Et)²,Pro(4-F)⁷]dOT



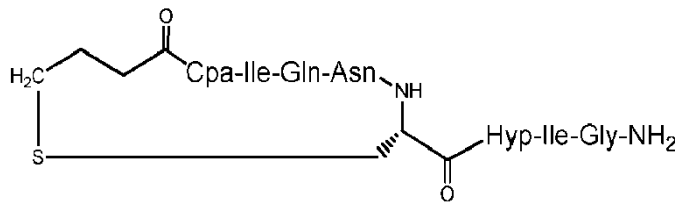
carba-1-[Cpa²,Gly(cPe)³,Hyp⁷]dOT



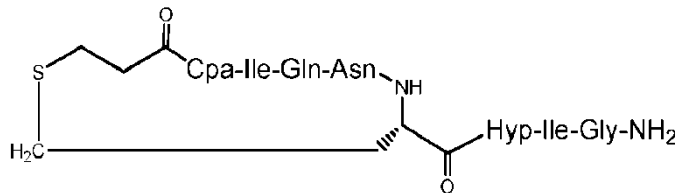
carba-1-[Cpa²,Hyp⁷,Gly(cPe)⁸]dOT



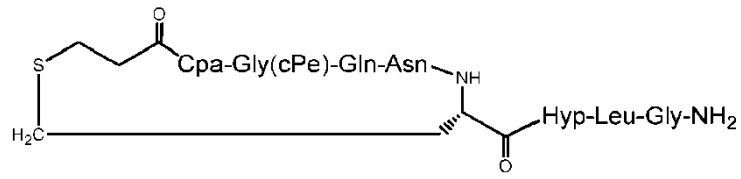
carba-6-[Cpa²,Hyp⁷,Gly(cPe)⁸]dOT



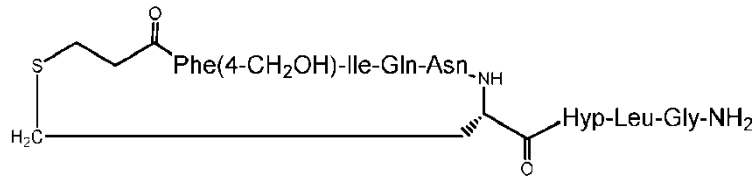
carba-1-[Cpa²,Hyp⁷,Ile⁸]dOT



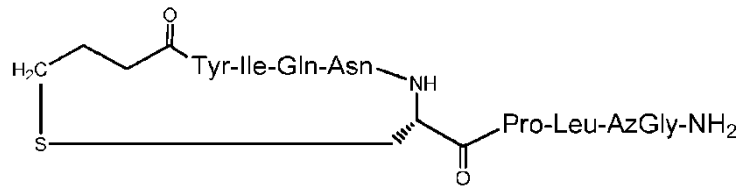
carba-6-[Cpa²,Hyp⁷,Ile⁸]dOT



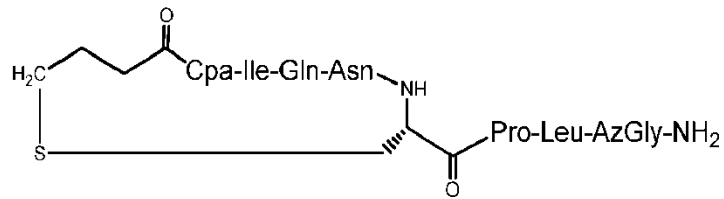
carba-6-[Cpa²,Gly(cPe)³,Hyp⁷]dOT



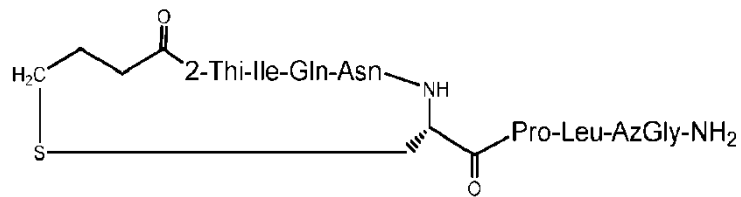
carba-6-[Phe(4-CH₂OH)²,Hyp⁷]dOT



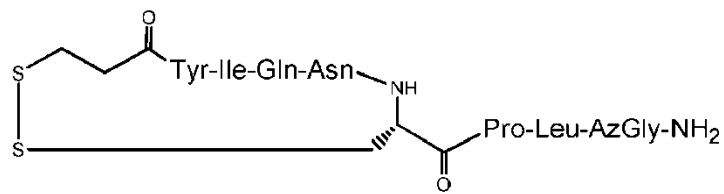
carba-1-[AzGly⁹]dOT



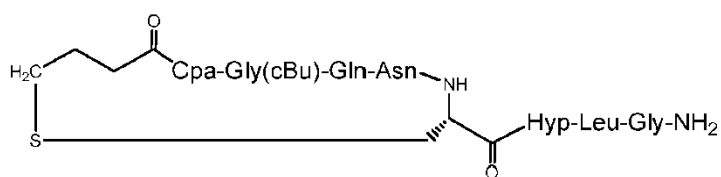
carba-1-[Cpa²,AzGly⁹]dOT



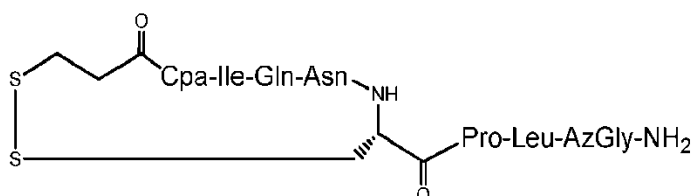
carba-1-[2-Thi²,AzGly⁹]dOT



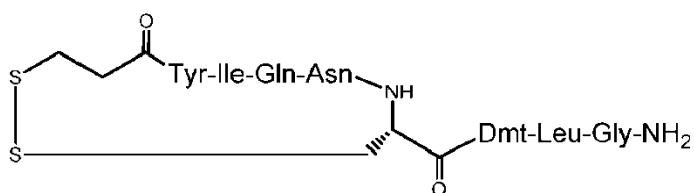
[AzGly⁹]dOT



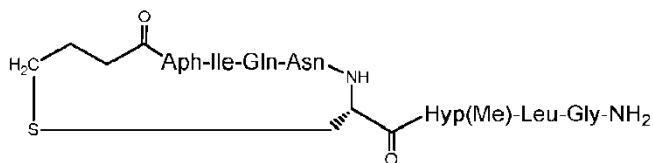
carba-1-[Cpa²,Gly(cBu)³,Hyp⁷]dOT



[Cpa²,AzGly⁹]dOT

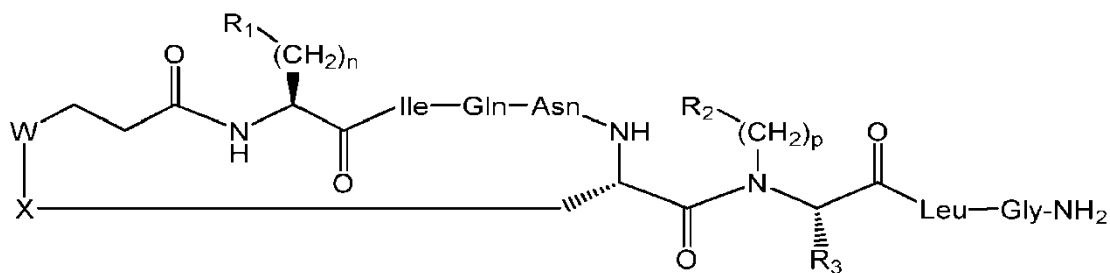


[Dmt⁷]dOT



carba-1-[Aph²,Hyp(Me)⁷]dOT

- 5 El agonista selectivo del receptor de oxitocina puede ser un compuesto de fórmula (II):



(II),

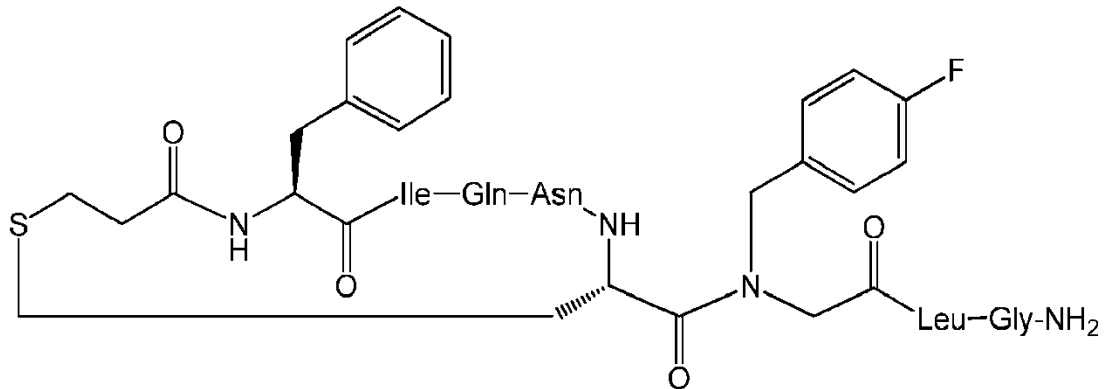
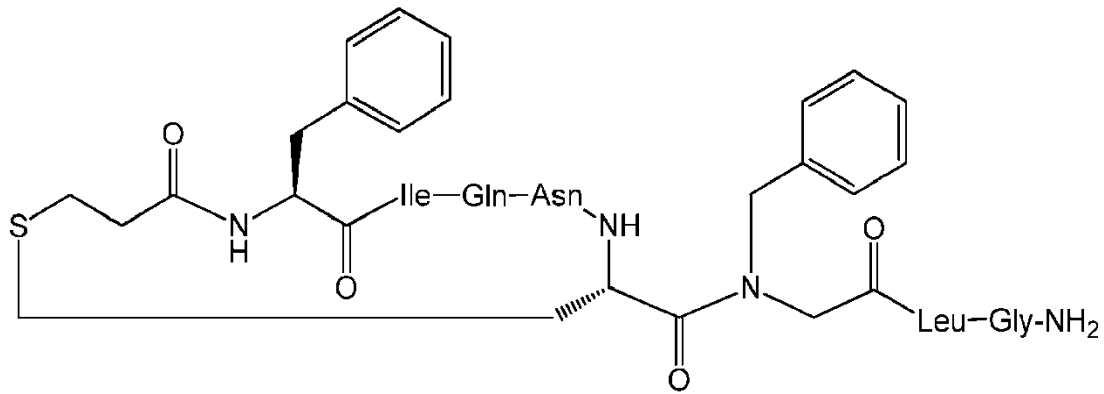
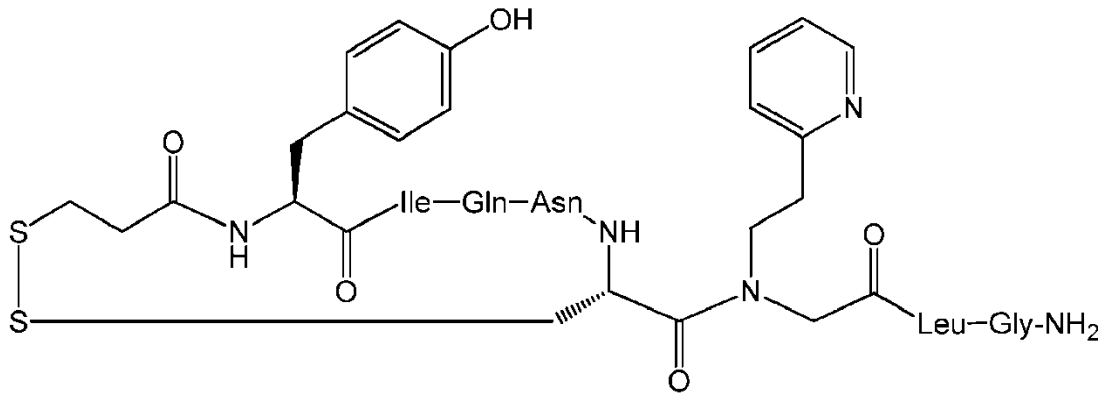
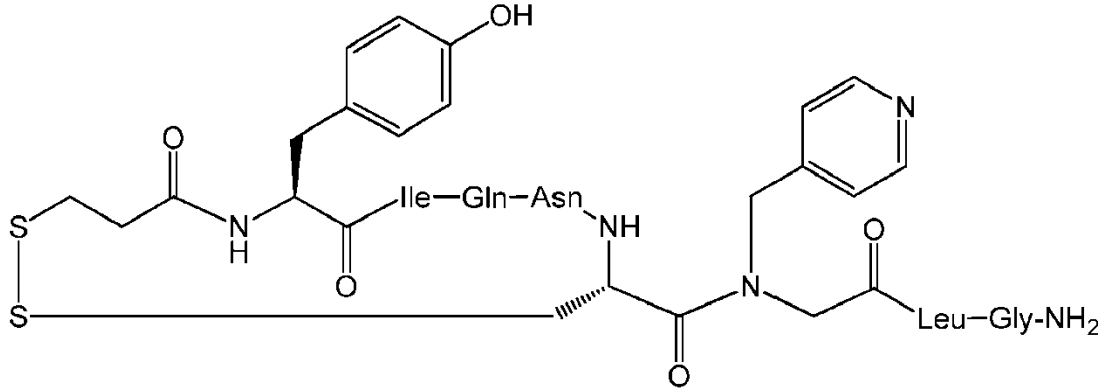
- 10 en la que n es 0, 1 o 2; p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; R₁ es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente OH, F, Cl, Br, alquilo u O-alquilo; R₂ es R₄, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros o un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros; R₃ es H o un enlace covalente a R₂, cuando R₂ es R₄, para formar una estructura de anillo; R₄ es una fracción alquileno C₁₋₆ sustituido con al menos un sustituyente O-alquilo, S-alquilo u OH; cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂; alquilo es alquilo C₁₋₆ de cadena lineal o C₄₋₈ ramificada y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo; arilo es fenilo no sustituido o sustituido; y cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₆ y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

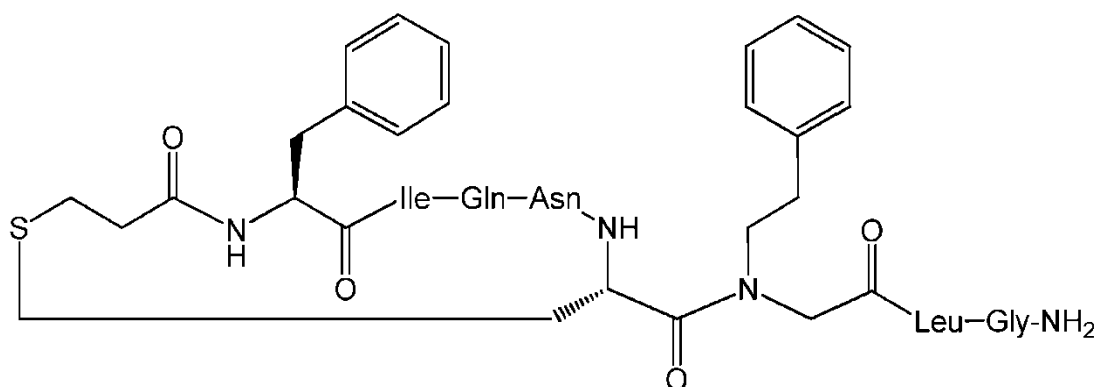
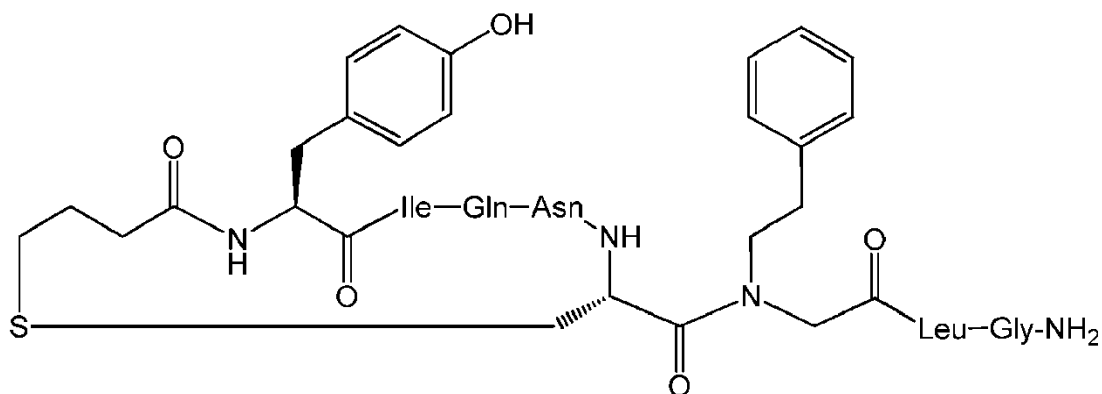
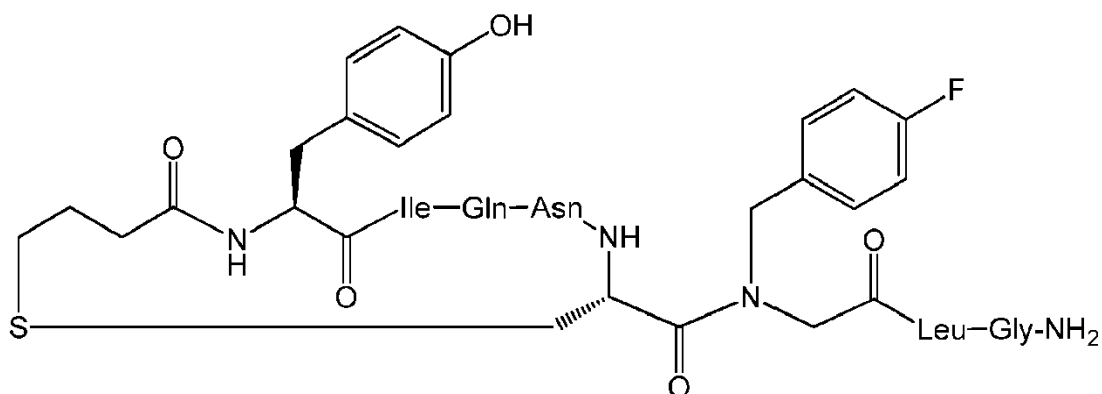
- 15 Las fracciones sustituyentes para los grupos en la fórmula (II) se pueden seleccionar entre átomos de flúor (F), cloro (Cl) y bromo (Br) y alquilo, hidroxilo (OH), alcoxi (O-alquilo) y alquiltio (S-alquilo).

En algunas realizaciones, cuando R₂ en la fórmula (II) es H, p es 1, R₃ es H, n es 1 y W y X son ambos S, R₁ no es 4-hidroxifenilo. En algunas realizaciones, cuando R₂ es H, p es 0, R₃ es H, n es 1 y W y X son ambos S, R₁ no es 4-

hidroxifenilo. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) no es [1-β-Mpa,7-Sar]OT o deamino[7-glicina] oxitocina.

Ciertos compuestos ejemplares de fórmula (II) incluyen:





5 Se han descrito otros compuestos ejemplares de fórmulas (I) y (II), por ejemplo, en los documentos WO 2011/035330 y WO 2009/122285.

10 Esta divulgación también presenta composiciones farmacéuticas para su uso como se describe en la presente memoria que contiene una dosis diaria de al menos 0,5 mg de al menos uno (por ejemplo, dos o más) de los agonistas selectivos del receptor de oxitocina descritos anteriormente (por ejemplo, compuestos de fórmulas (I) y (II)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y opcionalmente al menos un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido, por ejemplo, una sal formada por reacción con ácidos hidrohalegenados (como ácido clorhídrico), ácidos minerales (como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico) y ácidos sulfónicos o carboxílicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos (como ácido fórmico, ácido acético), ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halobencenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido naftalenosulfónico).

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, tales como los descritos en los documentos WO 2011/035330 y WO 2009/122285.

20 La composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede incluir opcionalmente al menos un aditivo adicional seleccionado de un agente desintegrante, aglomerante, lubricante, agente saborizante, conservante, colorante y cualquier mezcla de los mismos. Se pueden encontrar ejemplos de tales y otros aditivos en

el "Handbook of Pharmaceutical Excipients"; Ed. A.H. Kibbe, 3rd Ed., American Pharmaceutical Association, Estados Unidos y Pharmaceutical Press UK, 2000.

La composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede adaptarse para administración oral, intravenosa, intramuscular, tópica, intraperitoneal, nasal, bucal, intraocular, intraaural, sublingual o subcutánea o para administración a través del tracto respiratorio, por ejemplo, en forma de un aerosol o un polvo fino suspendido en aire. En algunas realizaciones, la composición para su uso como se describe en la presente memoria puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, micropartículas, gránulos, jarabes, suspensiones, soluciones, parches transdérmicos o supositorios.

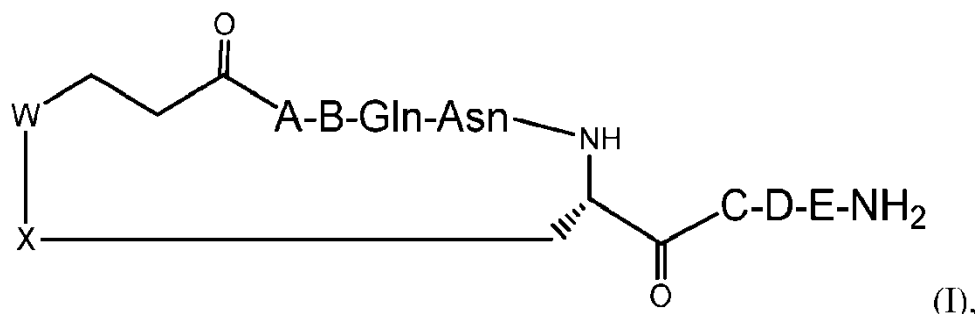
En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede contener un agonista selectivo del receptor de oxitocina disuelto en una solución acuosa. Por ejemplo, la composición puede incluir una solución acuosa de cloruro de sodio (por ejemplo, que contiene 0,9 % en peso de cloruro de sodio) para servir como diluyente.

La presente divulgación proporciona una composición que comprende un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi. El tratamiento del Síndrome de Prader-Willi puede ser el tratamiento para reducir la hiperfagia y/o el tratamiento para reducir el comportamiento obsesivo compulsivo.

El agonista selectivo del receptor de oxitocina es un compuesto que tiene una mayor actividad agonista en un receptor de oxitocina humano (hOT) que en un receptor de vasopresina humano (por ejemplo, un receptor V2 (hV2) humano) y tiene una mayor selectividad en comparación con la oxitocina. La actividad agonista y la selectividad pueden medirse mediante el procedimiento establecido en el documento WO2009/122285 (PCT/IB2009/005351). En este procedimiento, la actividad agonista de los compuestos sobre el receptor hOT se determina en un ensayo de gen reportero transcripcional mediante la transfección transitoria de un ADN de expresión del receptor hOT en una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) en sintonía con un ADN reportero que contiene elementos promotores sensibles al calcio intracelulares que regulan la expresión de luciferasa de luciérnaga. Ver Boss, V., Talpade, D.J., Murphy, T.J. J. Biol Chem. 1996, May 3; 271(18), 10429-10432 para obtener más orientación sobre este ensayo. Las células se exponen a diluciones en serie de compuestos diluidos 10 veces por dosis durante 5 horas, seguido de lisis de células, determinación de la actividad de luciferasa y determinación de la eficacia de los compuestos y los valores de EC₅₀ mediante regresión no lineal. La oxitocina (OT) se usa como control interno en cada experimento, y los compuestos se prueban en al menos tres experimentos independientes. Para determinar la selectividad, los compuestos se prueban adicionalmente en ensayos de genes reporteros transcripcionales en base a luciferasa que expresan el receptor de vasopresina humana (hV₂). Para otros fines comparativos, la carbetocina también se usa como compuesto de referencia. El valor EC₅₀ dado es la media geométrica expresada en nanomol/l (nM). Los valores de selectividad se dan como proporciones EC₅₀. Por lo tanto, la actividad agonista se expresa como EC₅₀, y la selectividad se puede expresar como la proporción de valores de EC₅₀ (es decir, EC₅₀hV₂/EC₅₀ hOT). La oxitocina tiene una proporción de selectividad hV₂/hOT de 3 y la carbetocina tiene una proporción de selectividad hV₂/hOT de 244 (véase la Tabla 2 en el documento WO2009/122285).

En algunos ejemplos, el agonista selectivo del receptor de oxitocina tiene una proporción de selectividad hV₂/hOT de al menos 50 (por ejemplo, al menos 100, al menos 200, al menos 244, al menos 300, al menos 500, al menos 1.000, al menos 2.000, al menos 3.000, al menos 5.000, al menos 10.000, al menos 20.000 o al menos 30.000).

El agonista selectivo del receptor de oxitocina puede ser un compuesto de fórmula (I):



en la que

cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂;

A es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina sustituida en la cadena lateral con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; tirosina; y fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquihidroxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o amino;

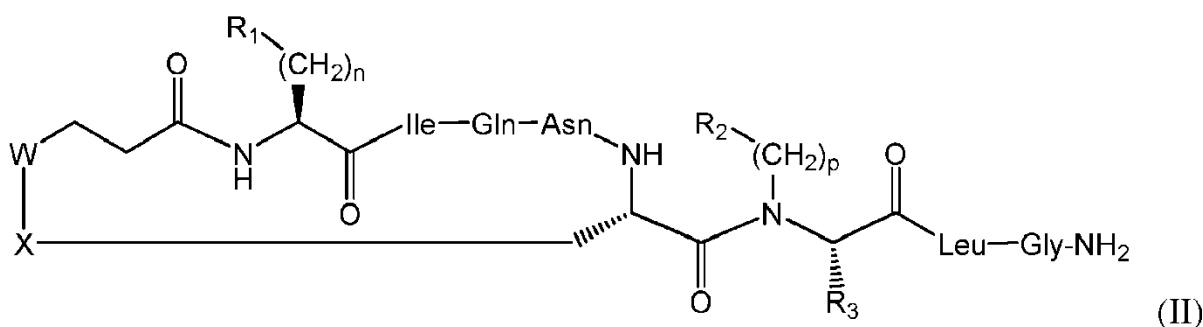
B es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C_{4-6} ;

5 C es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en prolina, opcionalmente sustituido en la cadena lateral con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , halógeno o azida, y prolina que tiene su cadena lateral opcionalmente interrumpida por un heteroátomo y cuya cadena lateral opcionalmente interrumpida está opcionalmente sustituida con alquilo C_{1-4} ;

D es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en leucina; homoleucina; isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C_{4-6} ; y

10 E es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina y azaglicina. En algunos ejemplos, W es CH_2 y X es S. En algunos ejemplos, A es fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con alcoxi C_{1-4} . En algunos ejemplos, A es fenilalanina sustituida en la posición 4 en el anillo de fenilo con OCH_3 . El compuesto de fórmula (I) puede ser carbetocina.

El agonista selectivo del receptor de oxitocina puede ser un compuesto de fórmula (II):



15 en la que

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₁ es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente OH, F, Cl, Br, alquilo u O-alquilo;

20 R₂ es R₄, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros o un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros;

R₃ es H o un enlace covalente a R₂, cuando R₂ es R₄, para formar una estructura de anillo;

R₄ es una fracción alquilenos C_{1-6} sustituida con al menos un sustituyente O-alquilo, S-alquilo u OH;

cada uno de W y X, independientemente, es CH_2 y S, a condición de que W y X no sean ambos CH_2 ;

25 alquilo es alquilo de cadena lineal C_{1-6} o ramificada C_{4-8} y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo;

arilo es fenilo no sustituido o sustituido; y

cicloalquilo es cicloalquilo C_{3-6} y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

30 La composición puede usarse para el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi por administración intranasal. La composición para su uso como se describe en la presente memoria puede administrarse tres veces al día, por ejemplo, en la que cada administración administra de 1 mg a 10 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina, y/o en la que cada administración se realiza antes de una comida.

35 La composición es para su uso en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi en el que el tratamiento comprende administrar una dosis diaria de al menos 0,5 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina. El tratamiento puede comprender administrar una dosis diaria del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de desde 0,5 mg a 30 mg. El tratamiento puede comprender la administración de una dosis diaria de desde 5,76 mg a 28,8 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina.

El tratamiento puede comprender administrar una dosis diaria de desde 10 mg a 28,8 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina. El tratamiento puede comprender la administración de una dosis diaria de 28,8 mg de carbetocina.

La composición puede usarse para el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi en el que la composición comprende una solución acuosa y el agonista selectivo del receptor de oxitocina se disuelve en la solución acuosa.

La composición puede usarse para el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi en el que la composición comprende una solución acuosa de cloruro de sodio.

- 5 La composición puede usarse para el tratamiento del síndrome de Prader-Willi en el que la solución acuosa comprende 0,9 % en peso de cloruro de sodio.

10 La dosificación típica de los agonistas selectivos del receptor de oxitocina para su uso como se describe en la presente memoria puede variar dentro de un amplio intervalo y dependerá de diversos factores, tales como las necesidades individuales de cada paciente y la vía de administración. Las dosificaciones diarias ejemplares son de al menos 0,5 mg (por ejemplo, pueden ser al menos 1 mg, al menos 5 mg, al menos 5,76 mg, al menos 10 mg o al menos 15 mg) y pueden ser como máximo 30 mg (por ejemplo, como máximo 28,8 mg, como máximo 25 mg, como máximo 20 mg o como máximo 15 mg) de un agonista selectivo del receptor de oxitocina (por ejemplo, carbetocina). La persona experimentada o el médico pueden considerar variaciones relevantes a este intervalo de dosificación e implementaciones prácticas para adaptarse a la situación actual.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede administrarse como una forma de dosificación intranasal (por ejemplo, un aspensor nasal). En tales realizaciones, la composición puede administrarse en una dosis única o en dosificaciones divididas, por ejemplo, en 1, 2 o 3 subdosis (por ejemplo, inhalaciones) administradas a una o ambas fosas nasales. Por ejemplo, la composición puede administrarse administrando tres inhalaciones del aspensor nasal en ambas fosas nasales de manera que cada una de las fosas nasales reciba una dosis que contenga 1,6 mg de un agonista selectivo del receptor de oxitocina (por ejemplo, carbetocina) en cada inhalación. En tal ejemplo, cada administración administra un total de 9,6 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina a un paciente. En algunas realizaciones, cada administración de la composición puede administrar al menos 1 mg (por ejemplo, al menos 2 mg, al menos 3 mg, al menos 4 mg o al menos 5 mg) y/o como máximo 10 mg (por ejemplo, como máximo 9 mg, como máximo 8 mg, como máximo 7 mg o como máximo 6 mg) del agonista selectivo del receptor de oxitocina para un paciente.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede administrarse una vez al día. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso puede administrarse más de una vez al día (por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día).

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede administrarse antes de una comida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para su uso como se describe en la presente memoria puede administrarse con o sin alimento.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

Ejemplo: ensayo clínico del uso de carbetocina para el tratamiento de pacientes diagnosticados con PWS

Metodología

35 Se realizó un ensayo prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, paralelo, en sujetos con PWS entre 10 y 18 años de edad con diagnóstico genéticamente confirmado de PWS y una Fase 3 nutricional documentada en base a los criterios descritos en Miller et al, 2011 (Am J Med Genet A, 155A(5): 1040-1049). El ensayo incluyó un período de cribado, un período de tratamiento de 14 días y un período de seguimiento. Los sujetos, junto con sus padres/cuidadores, debían visitar el sitio de investigación 4 veces en el transcurso del ensayo y participar en 2 evaluaciones de llamadas telefónicas. El cronograma de ensayo se enumera a continuación.

- 40 Visita 1: Período de cribado (Día -7 al Día 0)
- Visita 2: Línea base dosificación del 1er día en el sitio (Día 1)
- Visita 3: 2do día de dosificación en el sitio (Día 2)
- Evaluación de llamadas telefónicas (Día 8±1)
- 45 Visita 4: Visita de fin de tratamiento (Día 15)
- Llamada telefónica de seguimiento (Día 19±3)

50 Siguiendo los procedimientos de consentimiento informado apropiados, los sujetos se sometieron a evaluaciones de cribado para determinar la elegibilidad antes de la aleatorización. Después de la aleatorización, se realizaron medidas de eficacia y otras evaluaciones, incluyendo examen físico, signos vitales y recolección de muestras de sangre para laboratorio clínico y evaluación farmacocinética, en visitas seleccionadas. Los sujetos fueron monitorizados de cerca para eventos adversos durante todo el ensayo.

55 Antes de la primera dosificación en el sitio de investigación, los padres/cuidadores recibieron capacitación sobre el uso adecuado del dispositivo de aspersión nasal y los procedimientos para la administración en el domicilio del producto medicinal en investigación (IMP). Los padres/cuidadores recibieron instrucciones para administrar 3 bombas de aspersión intranasales por fosa nasal de IMP cegado 3 veces al día antes de las comidas dentro de los siguientes intervalos:

Dosis de la mañana:	06:00 a.m. - 09:00 a.m.
Dosis al mediodía:	11:00 a.m. - 1:00 p.m.
Dosis de la tarde:	4:30 p.m. - 6:00 p.m.

La dosificación inicial de IMP en la visita 2 (Día 1) y la visita 3 (Día 2) se llevó a cabo bajo la observación del personal del sitio en el sitio de investigación para garantizar una técnica de administración adecuada.

5 Número de sujetos

Se asignaron al azar 38 sujetos, de 10-18 años de edad, con diagnóstico genéticamente confirmado de PWS y criterios nutricionales documentados de fase 3 de PWS (en base a Miller et al, 2011), 36 sujetos completaron el estudio.

Criterios seleccionados utilizados para inclusión/exclusión

Criterios de inclusión:

- 10
1. Hombres o mujeres de 10-18 años de edad (ambos inclusivos).
 2. Diagnóstico genéticamente confirmado de PWS.
 3. Criterios de Fase 3 nutricional de PWS en base a Miller et al, 2011 (Am J Med Genet A, 155A(5): 1040-1049).
 4. Cuestionario de respuesta a la hiperfagia en el síndrome de Prader-Willi (HPWSQ-R) puntuación mayor de 13 en el cribado (Visita 1).

15

Criterios de exclusión:

1. Causa genética, hormonal o cromosómica conocida de deterioro cognitivo que no sea PWS.
2. Presencia de síntomas psicóticos actualmente activos.
- 20
3. Presencia de cualquier trastorno cardiovascular, epilepsia, migrañas frecuentes o asma severa.
 4. Diagnóstico previo del trastorno del espectro autista por un proveedor de atención médica calificado.
 5. Cirugía nasal o sinusal dentro de 1 año del cribado (Visita 1).
 6. Sinusitis crónica: más de 3 episodios por año.
 7. Otras enfermedades nasales que pueden afectar la deposición de medicamento intranasal.
 - 25
 8. Sodio sérico <135 mmol/l en el cribado (Visita 1).

Productos medicinales

Los IMP utilizados en este ensayo fueron el aspensor intranasal de carbetocina y el aspensor intranasal de placebo.

30

El aspensor intranasal de carbetocina se preparó disolviendo 160 mg de carbetocina en una solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % de 5 ml. Específicamente, el polvo de carbetocina previamente pesado se reconstituyó con la solución de cloruro de sodio y posteriormente se transfirió a un dispositivo de aspersión nasal. Cada activación de la bomba de aspersión administró un volumen de solución de 50 µl que contenía 1,6 mg de carbetocina. Cada dosis consistió en 3 activaciones de la bomba de aspersión en cada orificio nasal para administrar un total de 9,6 mg de carbetocina. La dosis diaria de carbetocina fue de 28,8 mg.

35

El aspensor intranasal de placebo se preparó transfiriendo una solución de cloruro de sodio estéril al 0,9 % a un dispositivo de aspersión nasal. Cada activación de la bomba de aspersión administró 50 µl de volumen de la solución. Cada dosis consistió en 3 accionamientos de la bomba de aspersión en cada fosa nasal.

Criterios de valoración

Criterio de valoración primario

40

El criterio de valoración primario medido en este ensayo fue el cambio en la puntuación total de la Visita 2 a la Visita 4 en el cuestionario de respuesta a la hiperfagia en Síndrome de Prader-Willi (HPWSQ-R), que fue completado por el padre/cuidador.

Criterios de valoración secundarios

Los criterios de valoración secundarios de este ensayo fueron:

- 45
1. Impresión global clínica de mejora (CGI-I) después del tratamiento en la Visita 4.
 2. Cambio de la Visita 2 a la Visita 4 para las siguientes medidas:

- puntajes de dominio de comportamiento, impulso y gravedad de hiperfagia HPWSQ-R
- Cuestionario de respuesta a la hiperfagia en Síndrome de Prader-Willi: completado por el clínico (HPWSQ-R-C) puntaje total.
- puntajes de dominio de comportamiento, impulso y gravedad de hiperfagia HPWSQ-R-C.

3. Cambio de la Visita 1 a la Visita 4 para las siguientes medidas:

- Puntaje de la escala obsesiva compulsiva infantil Yale-Brown (CY-BOCS).
- Dominio alimentario del perfil de Reiss.

4. Relaciones poblacionales PK/PD para carbetocina.

Criterios de valoración de seguridad:

Los criterios de valoración de seguridad de este ensayo fueron:

- Frecuencia, gravedad y seriedad de los eventos adversos.
- Cambios clínicamente significativos en los signos vitales.
- Hallazgos clínicamente significativos durante las evaluaciones físicas y de laboratorio (por ejemplo, exámenes físicos, incluidos exámenes nasales enfocados e irritación nasal).

Procedimientos estadísticos

El criterio de valoración primario se analizó utilizando un modelo de análisis de covarianza con tratamiento y sitio como efectos fijos y puntuación total de HPWSQ-R en la visita 2 (línea base) como covariable. El último procedimiento de observación transferida se utilizó para transferir valores no faltantes de la puntuación total de HPWSQ-R durante la evaluación por llamada telefónica (Día 8±1) para imputar los valores faltantes de la puntuación total de HPWSQ-R en la Visita 4. La diferencia del grupo de tratamiento en el puntaje total entre placebo y carbetocina se calculó restando el cambio medio de la línea base en el placebo de aquella del grupo de carbetocina. Se logró una diferencia estadísticamente significativa límite en el nivel significativo del 10 % si el límite superior del intervalo de confianza unilateral del 90 % para la diferencia de tratamiento fue menor que cero. Los criterios de valoración secundarios se analizaron utilizando un modelo similar al del criterio de valoración primario.

Medidas utilizadas en el ensayo

Cuestionario de respuesta a la Hiperfagia en Síndrome de Prader-Willi (HPWSQ-R)

El HPWSQ-R utilizado en este ensayo fue adaptado del Cuestionario de hiperfagia en el Síndrome de Prader-Willi (HPWSQ), una medida en base a informantes desarrollada originalmente por Elisabeth Dykens (Vanderbilt) como una herramienta integral para examinar los correlatos psicológicos, de desarrollo y neurobiológicos de hiperfagia en PWS (Dykens et al., Obesity. 2007;15:1816-26). HPWSQ-R representaba los 11 elementos del HPWSQ original y estaba estructurado para incluir un período de recuperación de 1 semana. El HPWSQ-R fue diseñado para usarse en medidas repetidas para evaluar el cambio en la gravedad de la hiperfagia después de la intervención. El HPWSQ-R se completó durante las Visitas 1, 2 y 4 y el Día 8 del ensayo tanto por el padre/cuidador (HPWSQ-R) como por el clínico (HPWSQ-R-C).

Impresión clínica global (CGI)

Las escalas de clasificación CGI son medidas comúnmente utilizadas de gravedad de los síntomas, respuesta al tratamiento y la eficacia de los tratamientos en estudios de tratamiento de sujetos con trastornos psiquiátricos, neurológicos o de comportamiento. CGI es una medida de sumario general determinada por el clínico que tiene en cuenta toda la información disponible, incluido el conocimiento de la historia del sujeto, circunstancias psicosociales, síntomas, comportamiento y el impacto de los síntomas en la capacidad de funcionamiento del sujeto. El CGI mide 3 componentes: 1) gravedad de la enfermedad, 2) mejoría global y 3) índice de eficacia (comparación de la condición de línea base del sujeto con una proporción del beneficio terapéutico actual a la gravedad de los efectos secundarios).

La escala CGI es una calificación clínica de 7 puntos de gravedad de la enfermedad (CGI-S; 1=normal, nada enfermo, 7=entre los pacientes más extremadamente enfermos), al comienzo del ensayo y una calificación clínica de 7 puntos de mejora de la condición del paciente, durante y al final del ensayo (CGI-I; 1=mejoró mucho desde la línea base, 7=mucho peor desde la línea base). (Busner and Targum, Psychiatry (Edgmont) 4:28-37. 2007). La escala CGI-S se completó durante la Visita 1, y la escala CGI-I se completó durante la Visita 4 y en el Día 8 del ensayo.

Escala obsesiva compulsiva infantil Yale-Brown (CY-BOCS)

5 El CY-BOCS es un inventario semiestructurado calificado por el clínico, de síntomas específicos y la gravedad de los síntomas en el trastorno obsesivo compulsivo (OCD) pediátrico. Incluye 2 componentes principales: la lista de verificación de síntomas y la escala de gravedad. Los 10 artículos de gravedad se suman para producir un puntaje de gravedad de obsesiones (5 artículos), un puntaje de gravedad de compulsiones (5 artículos) y un puntaje total (suma de los 10 artículos de gravedad). CY-BOCS está bien investigado en estudios psicométricos con sensibilidad de tratamiento informada. CY-BOCS se describe con más detalle, por ejemplo, en Scahill, et al., J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 36:844-52, 1997.

El CY-BOCS se completó en las Visitas 1 y 4 y el Día 8 del ensayo.

Dominio de alimentos del perfil de Reiss

10 El dominio de alimentos del Perfil Reiss consta de 7 preguntas relacionadas con el comportamiento de búsqueda de alimentos y se describe, por ejemplo, en Dykens et al., Am. J. Mental Retardation, 1999, 104(2):158-169. El dominio de alimentos del perfil de Reiss se completó en las Visitas 1 y 4 y el Día 8 de la prueba.

Resultados

Los resultados de los ensayos clínicos anteriores se resumen en la Tabla 1 a continuación.

15 **Tabla 1 Sumario de eficacia**

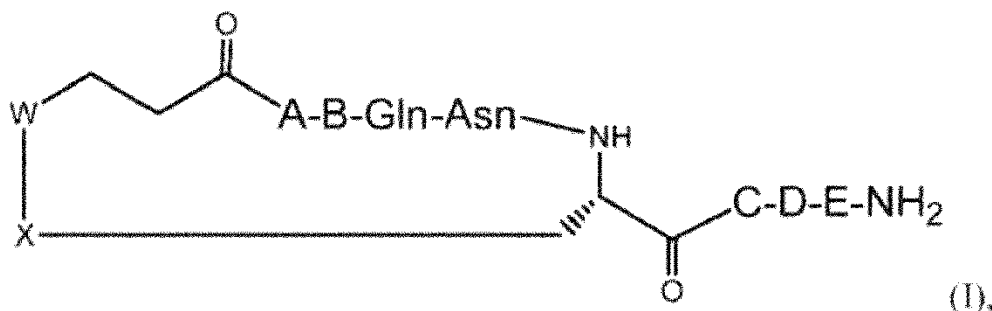
	Día 8 (cambio de la media del mínimo cuadrado de carbetocina frente a placebo/valor P)	Día 15 (cambio de la media del mínimo cuadrado de carbetocina frente a placebo/valor P)
HPWSQ-R	-5,2/0,0632	-6,7/0,0290
Comportamiento	-1,9/0,1153	-2,0/0,1172
Impulso	-2,1/0,0625	-1,6/0,1436
Gravedad	-1,1/0,0572	-1,5/0,0248
HPWSQ-R-C	-10,2/0,0017	-10,5/0,0014
Comportamiento	-5,4/0,0017	-4,3/0,0068
Impulso	-3,4/0,0019	-2,6/0,0340
Gravedad	-1,7/0,0061	-2,2/0,0014
Impresión clínica global	-0,9/0,0162	-0,8/0,0233
CY-BOCS	-2,7/0,0956	-6,2/0,0047
Puntuación del dominio de alimentos del perfil de Reiss	-3,0/0,0184	-4,4/0,0132
* Los valores negativos indican una mejora en los resultados para los pacientes tratados con carbetocina frente a placebo.		

Como se muestra en la Tabla 1, los pacientes tratados con carbetocina exhibieron una mejora estadísticamente significativa (P <0,05) sobre los pacientes tratados con placebo como se demostró en los resultados del Día 15 para HPWSQ-R, HPWSQ-RC, CGI, CY-BOCS y Puntuación de dominio de alimentos de perfil de Reiss.

20 Otras realizaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi, comprendiendo el tratamiento administrar a un paciente que lo necesite una dosis diaria de al menos 0,5 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos CH₂;

- 10 A es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina sustituida en la cadena lateral con un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros; tirosina; y fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con halógeno, alcoxi C₁₋₄, alquilhidroxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o amino;

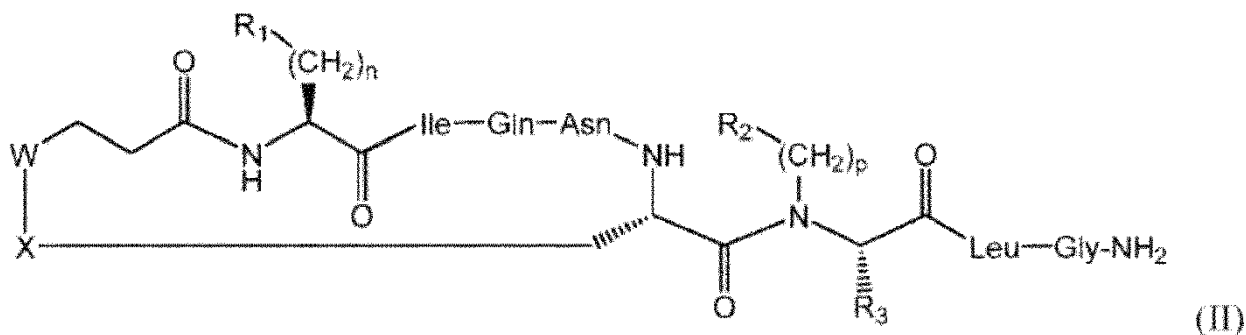
B es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆;

- 15 C es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en prolina, opcionalmente sustituido en la cadena lateral con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, halógeno o azida, y prolina que tiene su cadena lateral opcionalmente interrumpida por un heteroátomo y cuya cadena lateral opcionalmente interrumpida está opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₄;

- 20 D es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en leucina; homoleucina; isoleucina; y glicina sustituida en el carbono α con cicloalquilo C₄₋₆; y

E es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en glicina y azaglicina;

o en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 25 en la que

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

R₁ es arilo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente OH, F, Cl, Br, alquilo o 0-alquilo;

- 30 R₂ es R₄, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, un sistema de anillo heteroaromático de 5 miembros o un sistema de anillo heteroaromático de 6 miembros;

R₃ es H o un enlace covalente a R₂, cuando R₂ es R₄, para formar una estructura de anillo;

R₄ es una fracción alquileo C₁₋₆ sustituida con al menos un sustituyente O-alquilo, S-alquilo u OH;
 cada uno de W y X, independientemente, es CH₂ y S, a condición de que W y X no sean ambos
 CH₂;

5 alquilo es alquilo de cadena lineal C₁₋₆ o ramificada C₄₋₈ y opcionalmente tiene al menos un
 sustituyente hidroxilo;

arilo es fenilo no sustituido o sustituido; y

cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₆ y opcionalmente tiene al menos un sustituyente hidroxilo.

10 2. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 1, en el que la dosis diaria del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo es de 0,5 mg a 30 mg.

3. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 1, Fórmula (I), en la que W es CH₂ y X es S.

15 4. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 3, en el que A es fenilalanina sustituida en el anillo de fenilo con alcoxi C₁₋₄, por ejemplo,
 en el que A es fenilalanina sustituida en la posición 4 en el anillo de fenilo con OCH₃.

5. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de fórmula (I) es carbetocina.

20 6. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía oral, intravenosa, intramuscular, tópica,
 intraperitoneal, nasal, bucal, intraocular, intraoral, sublingual, subcutánea o por vía del tracto respiratorio.

7. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por vía intranasal.

25 8. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 7, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo está en forma de un polvo.

30 9. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo se administra tres veces al día.

10. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 9, en el que cada administración del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo se realiza antes de una comida.

35 11. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en el que cada administración administra desde 1 mg a 10 mg del agonista
 selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, en el que la dosis diaria del agonista selectivo del receptor
 de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 1 mg a 30 mg.

40 13. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 12, en el que la dosis diaria del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo es desde 5,76 mg a 28,8 mg.

45 14. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la dosis diaria del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una
 sal farmacéuticamente aceptable del mismo es desde 10 mg a 28,8 mg.

15. Un agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de
 acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12, 13 o 14, en el que el agonista selectivo del receptor de oxitocina
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es carbetocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
 y la dosis diaria es 28,8 mg de la carbetocina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

- 5
16. Una composición para su uso en el tratamiento del Síndrome de Prader-Willi, la composición que comprende el agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 disuelto en una solución acuosa, en el que el tratamiento comprende la administración a un paciente que lo necesite, una dosis diaria de al menos 0,5 mg del agonista selectivo del receptor de oxitocina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 17. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la solución comprende además cloruro de sodio.
 18. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en la que la solución acuosa comprende 0,9 % en peso de cloruro de sodio.