



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 690**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 38/11 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03770645 .4**

96 Fecha de presentación : **03.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1556068**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.07.2005**

54

Título: **Oxitocina para su uso en el tratamiento del autismo y del trastorno de Asperger.**

30

Prioridad: **03.10.2002 US 415837 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.03.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.03.2011

73

Titular/es:
NEUROPHARMACOLOGY SERVICES, L.L.C.
380 Orienta Avenue
Mamaroneck, New York 10543, US

72

Inventor/es: **Hollander, Eric**

74

Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 353 690 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

Oxitocina para su uso en el tratamiento del autismo y del trastorno de asperger.

Esta invención se refiere a métodos de tratamiento del autismo y del trastorno de Asperger.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 El autismo es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por una disfunción en tres dimensiones conductuales centrales: conductas repetitivas, déficits sociales y déficits cognitivos. El dominio de conducta repetitiva implica conductas compulsivas, apegos inusuales a objetos, adherencia rígida a rutinas o rituales y manierismos motores repetitivos tales como estereotipias y conductas autoestimulantes. La dimensión de déficit social implica déficits en interacciones sociales recíprocas, falta de contacto ocular, capacidad disminuida para llevar a cabo una conversación y habilidades de interacción diaria deterioradas. Los déficits cognitivos pueden incluir anomalías del lenguaje.

10 El autismo, aparte de su efecto debilitante sobre los individuos afectados, se ha vuelto una carga social creciente. Se estima que unas 500.000 a 1.500.000 personas en los EE.UU. tienen hoy en día autismo o alguna forma de trastorno generalizado del desarrollo relacionado. La alta tasa de incidencia hace que el autismo sea una de las discapacidades del desarrollo más comunes. California ha encontrado un aumento alarmante del número de solicitudes de servicios para niños autistas. El número de solicitudes de tratamiento entre 1987 y 1998 ha aumentado el 273%. Además, el Departamento de Educación de los Estados Unidos ha notificado un aumento del 556% del número de niños autistas en los años desde 1991 hasta 1997.

20 La oxitocina fue una de las primeras hormonas peptídicas que se aislaron y se secuenciaron. Es un nonapéptido con dos residuos de cisteína que forman un puente disulfuro entre las posiciones 1 y 6 (eds. Baulieu, E.-E. y Kelly, P.A. Hormones: From Molecules to Diseases, Hermann Publishers; 1990, 283). Es una hormona de acción rápida, con una vida extremadamente corta, elaborada por el hipotálamo del cerebro, almacenada en la hipófisis posterior y liberada en la sangre según se necesite. Estimula ciertas células del músculo liso, constriñe ciertos vasos sanguíneos y facilita la sensibilidad de algunos tejidos a otras hormonas y nervios. Los principales tejidos afectados son: del útero, incluyendo endometrio y miometrio, vaginal, de mama (ambos sexos), eréctil (ambos sexos) y de vesículas seminales. La oxitocina tiene efectos especiales sobre las contracciones del músculo uterino tanto en el parto como en el orgasmo, la constricción vascular que disminuye la hemorragia por separación de la placenta y el reflejo de emisión de leche que tienen las madres lactantes cuando lloran los bebés.

35 La oxitocina está indicada actualmente para la estimulación de la contracción uterina para inducir el parto, para el control de la hemorragia posparto tras la expulsión de la placenta y para la estimulación de la lactación para la lactancia materna. La oxitocina se prepara actualmente de manera sintética y se vende con diversos nombres comerciales incluyendo Pitocin® (Parke-Davis, Morris Plains, N.J.) y Syntocinon® (Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ).

40 Se ha sugerido recientemente que los péptidos oxitocina y vasopresina pueden contribuir potencialmente al desarrollo de las conductas repetitivas encontradas en pacientes con trastornos del espectro autista. Varios investigadores han propuesto la teoría de que deficiencias en las rutas neurales de la oxitocina pueden explicar muchos aspectos del autismo incluyendo su aparición temprana y predominio en niños y la manifestación de conductas repetitivas, déficits cognitivos, alteraciones en el desarrollo neural y carga genética.

45 Cuando en realidad se evaluó esta teoría midiendo niveles de oxitocina en el plasma de niños autistas, se encontró que niveles superiores de oxitocina estaban correlacionados con habilidades de la vida diaria e interacción inferiores, así como con un déficit mayor global de la conciencia social.

50 Desafortunadamente, existen actualmente pocas opciones de tratamiento para niños y adultos que padecen autismo o trastornos con características conductuales similares. Un agente terapéutico eficaz se necesita para ayudar al número creciente de niños y adultos que viven con estos trastornos y será ventajoso presentar un tratamiento relativamente simple que pueda reducir las conductas perjudiciales asociadas con todos ellos.

SUMARIO DE LA INVENCION

55 La presente invención se refiere a la administración de oxitocina, análogos de oxitocina y/o combinaciones de los mismos para reducir la gravedad de conductas y rasgos asociados con un trastorno del espectro autista. La reducción de la gravedad de conductas asociadas con el autismo tras la administración de oxitocina parece inesperada a la luz de los trabajos anteriores, que indicaban aparentemente que, aunque estaban presentes niveles inferiores de oxitocina en niños autistas cuando se comparaban con pacientes normales, entre los niños autistas, los niveles superiores de oxitocina estaban

correlacionados con habilidades de la vida diaria e interacción inferiores, así como con un déficit mayor global de la conciencia social. Sin embargo, el presente método, soportado por los datos dados a conocer, parece aliviar los síntomas y rasgos característicos del autismo elevando los niveles de oxitocina en pacientes autistas hasta niveles similares a aquellos de individuos no afectados. La presente invención proporciona un método terapéutico para tratar individuos que muestran un trastorno del espectro autista administrando oxitocina, análogos de oxitocina o combinaciones de los mismos, o bien solos o bien en combinación con agentes psicofarmacológicos conocidos, para reducir la gravedad de las características conductuales asociadas con el trastorno.

Según un aspecto amplio de la invención, una cantidad terapéutica de una oxitocina seleccionada del grupo que consiste esencialmente en oxitocina, análogos de oxitocina y combinaciones de los mismos es eficaz para tratar individuos que muestran un trastorno del espectro autista. Según la presente invención, la administración de una cantidad terapéutica de oxitocina, un análogo de oxitocina o una combinación de los mismos es eficaz para reducir las características conductuales asociadas con este trastorno.

Según la presente invención, una cantidad terapéutica de una oxitocina seleccionada del grupo que consiste esencialmente en oxitocina, análogos de oxitocina y combinaciones de los mismos se administra conjuntamente con agentes psicofarmacológicos para tratar individuos que muestran un trastorno del espectro autista. Los agentes psicofarmacológicos, que son útiles, son, por ejemplo, antipsicóticos, tranquilizantes, sedantes, antidepresivos, anticonvulsivos y similares. En realizaciones particulares, tales agentes psicofarmacológicos afectan específicamente a los sistemas opiáceo, noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y GABAérgico, por ejemplo. En otra realización particular, tal agente psicofarmacológico puede efectuar transcripción génica, específicamente en genes responsables del desarrollo cerebral.

Los análogos de oxitocina para su uso según la presente invención son 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina, 9-desamidooxitocina, 7-D-prolina-oxitocina y su análogo desamino, (2,4-diisoleucina)-oxitocina, análogo desamino-oxitocina, 1-desamino-1-monocarba-E12-[Tyr(OMe)]-OT (dCOMOT), carbetocina, [Thr4-Gly7]-oxitocina, oxipresina, desamino-6-carba-oxitocina (dC60), d[Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Orn(8)(5/6C-Flu)]VT y [HO(1)][Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT en los que Flu significa fluoresceína.

Una realización particular de la presente invención incluye un método de tratamiento de un individuo con autismo con una disolución de oxitocina 25 µg/ml por vía intravenosa durante cuatro horas. Durante las cuatro horas, debe ajustarse la dosis de la disolución cada 15 minutos de la primera hora en 25 ml, cada 15 minutos de la segunda hora en 50 ml, cada 15 minutos de la tercera hora en 100 ml, manteniendo constante el suministro la cuarta hora.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertas realizaciones. Estas realizaciones pueden entenderse mejor con referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en el presente documento.

La figura 1 ilustra los efectos de una infusión de oxitocina o placebo sobre conductas repetitivas en pacientes con trastornos del espectro autista con respecto al tiempo según un método particular de la presente invención. La puntuación conductual repetitiva total promedio de los sujetos se registró entre 0 y 240 minutos tras la administración de o bien oxitocina (línea discontinua) o bien placebo (línea continua).

La figura 2 ilustra los efectos sobre cada sujeto (1-16) de una infusión de oxitocina (negro) y placebo (gris) en conductas repetitivas desde el inicio (0 minutos tal como se indica por el cuadrado) hasta el punto final (240 minutos tal como se indica por la flecha) según un método particular de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE REALIZACIONES ILUSTRATIVAS

Definiciones Para los fines de la presente invención, los siguientes términos deben tener los siguientes significados:

El término "análogo" se refiere a una molécula tal como se define en el presente documento que muestra actividad de oxitocina. En resumen, un análogo de oxitocina se refiere a una molécula que muestra actividad biológica menor que, similar a o mayor que la propia oxitocina.

El término "autismo" se refiere a un individuo que muestra todos o uno cualquiera de los síntomas y características asociados con el autismo. Tal individuo puede ajustarse a criterios de

5 diagnóstico particulares, tal como trastorno autista, trastorno de Asperger, autismo atípico o trastorno generalizado del desarrollo, NOS (no especificado en otra categoría), trastorno de Rett o trastorno desintegrativo de la infancia o el trastorno de fenotipo autista más amplio o tal individuo puede no ajustarse en absoluto a ninguna categoría de diagnóstico diferenciada. Debido a las muchas presentaciones de la enfermedad denominada autismo, la presente invención usará el término “autismo” para referirse a todos los trastornos anteriores.

10 Además, para los fines de la presente invención, el término “un” o “una” entidad se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, “una proteína” o “una molécula de oxitocina” se refiere a uno o más de esos compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos “un” o “una”, “uno o más” y “al menos uno” pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento. También debe observarse que los términos “que comprende,” “que incluye” y “que tiene” pueden usarse de manera intercambiable.

15 Además, un compuesto “seleccionado del grupo que consiste en” se refiere a uno o más de los compuestos en la lista que sigue, incluyendo mezclas (es decir combinaciones) de dos o más de los compuestos. Según la presente invención, una oxitocina aislada o biológicamente pura es un compuesto que se ha extraído de su medio natural. Como tal, “aislada” y “biológicamente pura” no reflejan necesariamente el grado hasta el que se ha purificado el compuesto. Un compuesto aislado de la presente invención puede obtenerse a partir de su fuente natural, puede producirse usando técnicas de biología molecular o puede producirse mediante síntesis química.

Análogos de oxitocina

20 Se utilizan análogos de oxitocina. Ejemplos de análogos de oxitocina particulares para su uso con los métodos de la presente invención incluyen 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina, 9-desamidooxitocina, un análogo de oxitocina que contiene un residuo de glicina en lugar del residuo de glicinamida; 7-D-prolina-oxitocina y su análogo desamino; (2,4-diisoleucina)-oxitocina, un análogo de oxitocina con actividades diuréticas y natriuréticas; análogo desamino-oxitocina; un análogo de oxitocina de acción prolongada (OT), 1-desamino-1-monocarba-E12-[Tyr(OMe)]-OT (dCOMOT); carbetocina, un análogo de oxitocina de acción prolongada; análogo de oxitocina [Thr4-Gly7]-oxitocina (TG-OT); oxipresina, un análogo equipotente de oxitocina y vasopresina; Ile-conopresina; atosiban; y desamino-6-carba-oxitocina (dC60), un análogo de oxitocina potente que se considera que es resistente frente a algunos de los sistemas enzimáticos fisiológicamente significativos. Adicionalmente, los análogos de oxitocina también pueden incluir d[Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Orn(8)(5/6C-Flu)]VT y [HO(1)][Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, en los que flu es fluoresceína.

Tratamiento del autismo

35 El autismo impacta sobre el desarrollo normal del cerebro en las áreas de la interacción social y las habilidades de comunicación. Los niños y adultos con autismo normalmente tienen dificultades en la comunicación verbal y no verbal, interacciones sociales y actividades de juego o tiempo libre. El trastorno hace que sea difícil para ellos comunicarse con otros y relacionarse con el mundo exterior. En algunos casos, puede estar presente una conducta autolesiva y/o agresiva. Las personas con autismo pueden presentar movimientos corporales repetidos (aleteo de manos, balanceo), respuestas inusuales a la gente o apegos a objetos y resistencia a cambios en las rutinas. Los individuos también pueden experimentar sensibilidades en los cinco sentidos de la vista, el oído, el tacto, el olfato y el gusto.

45 El autismo es un trastorno de espectro y los síntomas y las características del autismo pueden presentarse por sí mismos en una amplia variedad de combinaciones y oscilan desde una intensidad leve a grave. Aunque el autismo está definido por un determinado conjunto de conductas, los niños y adultos pueden presentar una amplia variedad de combinaciones de las conductas con muchos niveles diferentes de gravedad. En otras palabras, dos niños, ambos con el mismo diagnóstico, pueden actuar de manera muy diferente entre sí y tienen conjuntos de habilidades variables. Por tanto, no existe ningún paciente autista modelo. La profesión médica ha intentado crear varias categorías de autismo basándose en criterios de diagnóstico. Una categoría modelo es el trastorno autista, que se manifiesta en individuos con deterioros de la interacción social, comunicación y juego imaginativo antes de los 3 años de edad y se clasifica por conductas, intereses y actividades estereotipadas. Una segunda categoría es el trastorno de Asperger, que se caracteriza por deterioros de las interacciones sociales y la presencia de intereses y actividades limitados. Los niños o adultos con trastorno de Asperger no muestran generalmente ningún retraso clínicamente significativo en el lenguaje y tienen una inteligencia promedio superior al promedio. Una tercera categoría, autismo atípico o trastorno generalizado del desarrollo, es un diagnóstico que se realiza cuando un niño no cumple los criterios para un diagnóstico específico pero muestra deterioro generalizado y grave en conductas especificadas.

El trastorno de Rett es un trastorno progresivo que se observa solamente en las mujeres. Esta enfermedad se clasifica por un periodo de desarrollo normal y después una pérdida de las habilidades

5 adquiridas previamente, pérdida del uso intencional de las manos y sustitución de tal movimiento de las manos normal por movimientos de las manos repetitivos extremos. Tal enfermedad comienza habitualmente entre las edades de uno y cuatro años. Un trastorno similar que ataca a ambos géneros se denomina trastorno desintegrativo de la infancia y se caracteriza por un desarrollo normal durante al menos los primeros 2 años de vida y pérdida de las habilidades adquiridas previamente poco después. Adicionalmente, tasas altas de manera anómala de todos los tipos de autismo se encuentran en niños que nacieron de madres a las que se les indujo el parto con oxitocina o un análogo de oxitocina, tal como pitocin.

10 Además, algunos individuos con autismo también pueden tener otros trastornos que afectan al funcionamiento del cerebro tal como: epilepsia, retraso mental, síndrome de Down o trastornos genéticos tales como: síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de William, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad o síndrome de Tourette, por ejemplo. Individuos autistas con trastornos adicionales pueden tratarse mediante los métodos de la presente invención.

15 En el sentido médico, no existe ninguna cura para las diferencias en el cerebro, que dan como resultado el autismo. Las terapias actuales incluyen educación física adaptativa, terapia ocupacional, educación especial y terapia del habla. También se recomienda entrenamiento vocacional desde una edad temprana para comenzar a enseñar a niños autistas habilidades de la vida diaria.

20 También existen una amplia variedad de agentes psicofarmacológicos, incluyendo sedantes, tranquilizantes, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos disponibles para aliviar los síntomas asociados con el autismo. Muchos de estos productos farmacéuticos tienen graves efectos secundarios y es necesario que se monitoricen cuidadosamente. Además, pueden interactuar con otros medicamentos, lo que hace que la administración de agentes terapéuticos sea un acto de equilibrio con el fin de prevenir una reacción tóxica. Todos los medicamentos actuales no pueden sustituir la necesidad de una gestión de la conducta y educación apropiada.

25 Para tratar las características asociadas con el autismo, según la invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de oxitocina, análogos de oxitocina o combinaciones de los mismos se administra a un individuo que muestra características de trastorno del espectro autista. Por ejemplo, la figura 1 muestra una realización particular de la presente invención en la que el número total de conductas repetitivas observadas tras la administración de oxitocina a un grupo de estudio autista (línea discontinua) parece que disminuye, mientras que la administración de un placebo no parece que reduzca las conductas repetitivas (línea continua). Igualmente, otra realización particular se ilustra en la figura 2 en la que se muestra la respuesta de sujetos individuales a la exposición tanto a oxitocina como a un placebo. Casi todos los sujetos ilustrados en la figura 2 parece que muestran una disminución, mostrada como una flecha negra que apunta hacia abajo, de las conductas repetitivas tras el tratamiento con oxitocina. Las líneas horizontales en el extremo del lado derecho del gráfico muestran que el número medio matemático de conductas repetitivas totales para la exposición a oxitocina parece que es inferior al de para la exposición a placebo.

30 Alternativamente, cualquiera de los tratamientos con oxitocina puede preceder o seguir la administración de otro agente en intervalos que oscilan desde minutos hasta semanas. En realizaciones en las que el otro agente y cualquiera de la oxitocina o los análogos de oxitocina se administran por separado, se garantizaría generalmente que un periodo de tiempo significativo no se cumpla entre el tiempo de cada administración, de manera que el agente y la oxitocina o el análogo de oxitocina todavía podría ejercer un efecto combinado ventajosamente (por ejemplo, sinérgico) sobre el paciente. En tales casos, se contempla que se administraría los dos agentes terapéuticos en un plazo de aproximadamente 35 12-24 horas entre sí, y, más preferiblemente, en un plazo de aproximadamente 6-12 horas entre sí, siendo lo más preferido un tiempo de retraso de sólo aproximadamente 12 horas. En algunas situaciones, puede ser deseable extender la duración del tratamiento con sólo el agente terapéutico, por ejemplo, en el lapso de varios días (2, 3, 4, 5, 6 ó 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las respectivas administraciones.

40 Agentes adecuados para su uso en terapia de combinación son cualquier compuesto químico o método de tratamiento útil para pacientes con autismo. Tales agentes y factores incluyen sedantes, tranquilizantes, antipsicóticos, antidepresivos o anticonvulsivos. Los agentes pueden incluir adicionalmente aquellos que pueden afectar a los sistemas opiáceo, noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, glutamatérgico y/o GABAérgico. Los agentes pueden afectar además a la transcripción 55 génica, específicamente en genes responsables del desarrollo cerebral. Esto puede ser particularmente útil en niños que nacieron de madres a las que se les indujo su parto con oxitocina o un análogo de oxitocina, puesto que la administración de oxitocina mientras se está en el útero puede conducir a un desarrollo cerebral anómalo posterior. La administración posterior de oxitocina puede disminuir o prevenir el efecto de tal administración de oxitocina o disminuir las características conductuales asociadas con el 60 autismo si se desarrolla posteriormente en el niño.

Composiciones farmacéuticas y vías de administración

Una disolución acuosa de una cantidad terapéuticamente eficaz de oxitocina o análogos de oxitocina, disuelta o dispersa en un medio acuoso o portador farmacéuticamente aceptable puede administrarse a un individuo con el fin de tratar características conductuales asociadas con el autismo.

5 Las expresiones "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra perjudicial inaceptablemente frecuente cuando se administran a un animal, o un ser humano, según sea apropiado. Adicionalmente, la expresión "dosis terapéuticamente eficaz" o "dosis terapéutica" se refiere a la administración de una cantidad que produce una reacción terapéutica, en vez de una reacción adversa,

10 alérgica u otra perjudicial cuando se administra a un individuo, tal como un animal, o ser humano.

Las disoluciones acuosas que van a administrarse según los métodos de la presente invención comprenden una cantidad eficaz del compuesto, disuelto o disperso en un medio acuoso o portador farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones también pueden denominarse inóculos. Tal como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cualquiera de los

15 disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antifúngicos y antibacterianos, agentes retardadores de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en tanto que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones.

20 Para la administración humana, las preparaciones deben cumplir normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza tal como la FDA requiere y otras normas de agencias reguladoras.

Los compuestos activos de oxitocina o análogo de oxitocina se formularán generalmente para la administración parenteral, por ejemplo, se formularán para su inyección por medio de las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de una composición acuosa que contiene un principio o componente activo a la luz de la presente descripción. Normalmente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, o bien como suspensiones o bien disoluciones líquidas; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para su uso para preparar disoluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y también pueden emulsionarse las preparaciones.

25

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen dispersiones o disoluciones acuosas estériles; formulaciones que incluyen aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. En casos de uso inyectable, la forma debe ser estéril y fluida. También debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

30

35

Las disoluciones de los compuestos activos de oxitocina o análogo de oxitocina eficaces según el método de la presente invención pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos, y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

40

El portador también puede ser un medio de dispersión o disolvente que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. En el caso de micropartículas, un medio de suspensión acuoso puede contener opcionalmente un potenciador de viscosidad tal como carboximetilcelulosa sódica y opcionalmente un tensioactivo tal como Tween-20. La prevención de la acción de microorganismos puede llevarse a cabo mediante diversos agentes antifúngicos y antibacterianos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Puede llevarse a cabo la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

45

50

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversas cantidades de los otros componentes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtrado. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado a vacío y liofilización que producen un polvo

55

60

del principio activo más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución previamente filtrada estéril del mismo. También se contempla la preparación de disoluciones más, o altamente, concentradas para inyección directa, en la que el uso de DMSO como disolvente se prevé que da como resultado una penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones de los agentes activos a un área pequeña.

Tras la formulación, las disoluciones se administrarán de manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad de tal manera que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como el tipo de disoluciones inyectables descritas anteriormente, pero también pueden emplearse formulaciones de liberación prolongada, tales como cápsulas de liberación de fármacos o inyecciones de liberación lenta y similares.

Para la administración parenteral en una disolución acuosa, por ejemplo, la disolución debe tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido se vuelve primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas disoluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Con respecto a esto, los expertos en la técnica conocerán medios acuosos estériles que pueden emplearse a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosis unitaria puede disolverse en 1 ml de disolución isotónica de NaCl y o bien añadirse a 1000 ml de líquido para hipodermocclisis o bien inyectarse en el sitio de infusión propuesto.

La expresión "dosis unitaria" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas para su uso en un sujeto, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de la composición terapéutica que se calcula que produce las respuestas deseadas, tratadas anteriormente, en asociación con su administración, es decir, el régimen de tratamiento y la vía apropiada. La cantidad que va a administrarse, tanto según el número de tratamientos como la dosis unitaria, depende del sujeto que va a tratarse, el estado del sujeto y la protección deseada. La persona responsable de la administración, en cualquier acontecimiento, determinará la dosis apropiada para el sujeto individual. La actividad de oxitocina se expresa en términos de unidades USP, tal como se define en un bioensayo de potencia estimulante uterina de extractos de hipófisis posterior. Una unidad USP es el equivalente de aproximadamente 2 µg de péptido puro.

Los agentes terapéuticos activos pueden formularse dentro de una mezcla para que comprenda de aproximadamente 0,0001 a 1,0 miligramos, o de aproximadamente 0,001 a 0,1 miligramos, o de aproximadamente 1,0 a 100 miligramos o incluso de aproximadamente 0,01 a 1,0 gramo por dosis o similar. También pueden administrarse dosis múltiples.

Además de los compuestos de oxitocina o análogo de oxitocina formulados para la administración parenteral, tal como inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular, también pueden usarse otros métodos alternativos de administración de la presente invención, incluyendo pero sin limitarse a administración intradérmica, administración pulmonar, administración sublingual, administración transdérmica y administración transmucosa. Todos los métodos de administración de este tipo se conocen bien en la técnica.

También puede usarse la administración intranasal según la presente invención, tal como con pulverizadores o disoluciones nasales, aerosoles o inhaladores. Habitualmente, las disoluciones nasales son disoluciones acuosas diseñadas para administrarse a las fosas nasales en gotas o pulverizadores. Las disoluciones nasales se preparan de manera que sean similares en muchos aspectos a las secreciones nasales. Por tanto, habitualmente las disoluciones nasales acuosas son isotónicas y se tamponan ligeramente para mantener un pH de 5,5 a 6,5. Además, si se requieren pueden incluirse en la formulación conservantes antimicrobianos, similares a los usados en preparaciones oftálmicas, y estabilizantes de fármacos apropiados. Se conocen diversas preparaciones nasales comerciales e incluyen, por ejemplo, antibióticos y antihistamínicos y se usan para la profilaxis del asma.

En una realización particular, la vía de administración es una vía diseñada para el suministro óptimo de oxitocina, análogos de oxitocina o combinaciones de los mismos al sistema nervioso central.

Las formulaciones adicionales, que son adecuadas para otros modos de administración, incluyen supositorios y pesarios. También puede usarse un supositorio o pesario rectal. Los supositorios son formas de dosificación sólidas de diversos pesos y formas, habitualmente medicados, para su inserción en el recto o la uretra. Tras la inserción, los supositorios se ablandan, funden o disuelven en los fluidos de la cavidad. Para los supositorios, los portadores y aglutinantes tradicionales incluyen generalmente, por ejemplo, polialquilenglicoles o triglicéridos; tales supositorios pueden formarse a partir de mezclas que contienen el principio activo en el intervalo del 0,5% al 10%, preferiblemente del 1%-2%.

Las formulaciones orales incluyen tales excipientes empleados normalmente como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa,

5 carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones adoptan la forma de disoluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos. En ciertas realizaciones definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o portador comestible asimilable, o pueden estar encerrados en una cápsula de gelatina de vaina blanda o dura, o pueden comprimirse para obtener comprimidos, o pueden incorporarse directamente con los alimentos de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos sublinguales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% del compuesto activo. Por su puesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 75% del peso de la unidad, o preferiblemente entre el 25-60%. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

15 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, tal como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante, tal como aroma de cereza, esencia de gaulteria o menta. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido. Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con laca, azúcar o ambos. A menudo se usan formulaciones entéricas para proteger un principio activo del contenido fuertemente ácido del estómago. Tales formulaciones se crean recubriendo una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que es insoluble en entornos ácidos, y soluble en entornos básicos. Películas a modo de ejemplo son acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante, tal como aroma de cereza o naranja.

30 Además, pueden usarse composiciones adecuadas alternativas de la presente invención, incluyendo pero sin limitarse a hidrogeles, anillo vaginal, parches, cristales, geles, liposomas e implantes. Todas las composiciones de este tipo se conocen bien en la técnica.

En una realización particular, la formulación es una que tiene actividad de larga duración en el sistema nervioso central.

35 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para mostrar realizaciones particulares de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas dadas a conocer en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores para que funcionen bien en la práctica de la invención, y por tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deben apreciar, a la luz de la presente descripción, que pueden realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se dan a conocer y todavía obtener un resultado similar o igual sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1

Tratamiento de adultos con trastornos autistas y de Asperger con oxitocina

45 Diseño experimental

Para evaluar el papel de la oxitocina en el tratamiento de trastornos del espectro autista, quince pacientes adultos (edad media = 32,9 años, intervalo = 19,4-55,6) (14 hombres, 1 mujer) con diagnóstico de autismo (N = 6) o trastorno de Asperger (N = 9) recibieron exposiciones a oxitocina y placebo durante visitas separadas por 2-3 semanas al Centro de Investigación Clínica General del Departamento de Psiquiatría, Centro Seaver para la Investigación del Autismo en el Escuela de Medicina de Monte Sinai (Nueva York, NY). Se evaluaron cuidadosamente todos los pacientes y se les diagnosticó según tanto criterios de DSM-IV como la entrevista para el diagnóstico del autismo revisada (Lord C, Rutter M, LeCouteur A (1994): Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic scale for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. Journal of Autism and Developmental Disorders 24:659-685.), en los que los pacientes con autismo obtuvieron una puntuación dentro del intervalo autista y aquellos con trastorno de Asperger no la obtuvieron.

Los pacientes y sus tutores firmaron acuerdos de consentimiento informado por escrito, y el estudio se llevó a cabo según la Declaración de Helsinki tal como se adoptó y promulgó por el Instituto

- Nacional de Salud. Todos los pacientes estaban médicamente sanos, sin una historia actual o pasada de esquizofrenia, trastornos psicóticos, abuso de sustancias, otros trastornos mentales del eje I, o trastornos con convulsiones. Los pacientes tenían una inteligencia promedio, con un CI medio (\pm DE) de 90,33 (\pm 9,90) (intervalo = 74-110). Nueve pacientes estuvieron libres de medicación durante más de un año antes del estudio; tres pacientes estuvieron libres de medicación durante más de seis semanas antes del estudio (uno estuvo previamente con fluoxetina, uno con sertralina y uno con bupropión); y los tres pacientes restantes estuvieron libres de medicación durante un mínimo de dos semanas antes de y durante todo el estudio (uno estuvo previamente con fluvoxamina y risperidona, uno con sertralina y uno con clonazepam).
- 10 Cada sujeto sirvió como su propio control; no se incluyó un grupo control de individuos libres de trastorno del espectro autista debido a que las conductas repetitivas que se monitorizaron son características de pacientes con espectro autista pero no se muestran en individuos no afectados por ASD. Cada sujeto individual experimentó dos días de exposición idéntica en los que recibieron una infusión continua durante 4 horas de oxitocina sintética (Pitocin®) o placebo.
- 15 Se internaron todos los sujetos en el Centro de Investigación Clínica General la noche anterior a cada exposición. Tras una noche de ayuno, se despertó al sujeto a las 8:00 AM y se le insertó un catéter intravenoso permanente. A las 8:30 AM se tomaron los signos vitales y se continuó monitorizándolos cada media hora. A las 9:00 AM, se extrajeron 6 cc de sangre y se administró la infusión de oxitocina/placebo de manera doble ciego aleatorizada. En primer lugar, se administró el vial inicial de Pitocin® (10 U/ml) combinado asépticamente con una bolsa de 1,0 l de solución salina normal a una velocidad de 10 ml/h que es equivalente a una velocidad de dosis de 0,1 unidades/hora. Se inició la infusión a una baja velocidad para minimizar posibles efectos secundarios y se ajustó por incremento gradualmente la velocidad. Específicamente, se ajustó la velocidad de dosis cada 15 minutos en 25 ml/hora en la primera hora, 50 ml/hora en la segunda hora, 100 ml/hora en la tercera hora, y se mantuvo constante a la velocidad máxima de 700 ml/h durante la cuarta hora. Esto creó un intervalo de dosificación desde 0,1 U/hora hasta 7 U/hora. Véase a continuación:

Tiempo (h)	Tiempo (min.)	Velocidad de infusión (ml/h)	Velocidad de dosis (U/h)
0	0	10	0,1
0,25	15	25	0,25
0,5	30	50	0,5
0,75	45	75	0,75
1	60	100	1,0
1,25	75	150	1,5
1,5	90	200	2,0
1,75	105	250	2,5
2	120	300	3,0
2,25	135	400	4,0
2,5	150	500	5,0
2,75	165	600	6,0
3	180	700	7,0
3,25	195	700	7,0
3,5	210	700	7,0
3,75	225	700	7,0
4	240	700	7,0

La disolución combinada, que se hace rotar en un frasco de infusión para garantizar un mezclado completo, se añadió al sistema mediante una bomba de infusión constante para controlar exactamente la velocidad de infusión.

5 Se les dio a los miembros del personal instrucciones específicas para no continuar aumentando la velocidad de infusión si el paciente experimentaba efectos secundarios significativos. Con el fin de evaluar posibles efectos cardiovasculares, se registraron la tensión arterial y el pulso cada media hora. Se registró la temperatura oral cada hora. Los quince sujetos regresaron en 2-3 semanas para una exposición idéntica administrada con la otra sustancia de infusión.

10 Se evaluó la gravedad de las conductas autistas repetitivas usando un método desarrollado durante investigaciones anteriores con la población autista. Se evaluaron seis conductas: necesidad de conocer, repetición, seguir órdenes, necesidad de hablar/preguntar, autolesión y contacto. Se completaron las evaluaciones al inicio (0), 60, 120, 180 y 240 minutos y se registraron. Se registró la frecuencia de cada una de las seis conductas repetitivas usando una escala ordinal de cuatro puntos con los siguientes valores: 0 = nunca, 1 = raramente, 2 = algunas veces, 3 = constantemente. Se realizaron estas evaluaciones tras una entrevista de 15 a 20 minutos durante la cual se administraron otras varias mediciones y el evaluador tuvo la oportunidad de observar la conducta del paciente en este dominio.

15 Se confirmó la validez de la escala durante otro estudio en el que se llevaron a cabo 15 evaluaciones por 3 evaluadores usando tanto este instrumento y la escala de gravedad de compulsión YBOCS, que utiliza la lista de comprobación de síntomas YBOCS para obtener tipos de conductas repetitivas. Se determinó que esta escala tenía una correlación de 0,81 con la escala de compulsión YBOCS ($p = 0,01$). Existió un acuerdo del 100% entre los evaluadores en la medida de las conductas repetitivas cuando se evaluó un paciente durante el mismo periodo de tiempo.

20 Se llevó a cabo un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas considerando las dos infusiones (oxitocina frente a placebo) con respecto al tiempo (0, 60, 120, 180 y 240 minutos). Se realizó una transformación logarítmica para las evaluaciones de conducta repetitiva debido a que los datos no estaban distribuidos normalmente. Se examinaron las diferencias iniciales en los días con oxitocina frente a placebo usando pruebas de t para muestras emparejadas. Se examinaron las diferencias en la respuesta entre pacientes con autismo y pacientes con trastorno de Asperger usando pruebas de t para muestras independientes. También se llevaron a cabo correlaciones de Pearson entre la respuesta conductual y las mediciones fisiológicas (tensión arterial, pulso y temperatura oral) y el análisis de chi cuadrado que comparaba respuestas conductuales en pacientes con y sin efectos secundarios. Se usó un criterio de significancia de $p < 0,05$ en todos los análisis.

Resultados

35 No existió ninguna diferencia significativa o de tendencia en la gravedad inicial de las conductas repetitivas en los días con oxitocina y placebo. Existió una reducción significativamente mayor de las conductas repetitivas con respecto al tiempo tras oxitocina en comparación con placebo (interacción fármaco x tiempo: $F = 3,487$, $df = 4, 52$, $p = 0,027$), véase la figura 1. No existió ningún efecto principal significativo para el fármaco ($F = 1,835$, $df = 1, 13$, $p = 0,199$), pero existió un efecto principal significativo para el tiempo ($F = 3,239$, $df = 4, 52$, $p = 0,030$). Con el fin de entender posibles diferencias entre las dimensiones individuales de la conducta repetitiva, se llevó a cabo el análisis de los ítems individuales usando el mismo diseño de ANOVA tal como se usó para el análisis primario. No existieron diferencias significativas en $p < 0,05$ para las dimensiones individuales con las infusiones de oxitocina frente a placebo con respecto al tiempo, pero dos ítems mostraron una diferencia de dirección ($p < 0,10$); éstos fueron la conducta de repetición (interacción tiempo x fármaco: $F = 2,70$, $df = 4, 52$, $p = 0,086$) y de contacto (interacción tiempo x fármaco: $F = 2,444$, $df = 4, 52$, $p = 0,093$).

50 Las evaluaciones del inicio (0) y el punto final (240 minutos) para cada paciente individual se presentan en la figura 2, que muestra que con la infusión de oxitocina existió una disminución de las conductas repetitivas para 13 pacientes (86,7%), un aumento para 1 paciente y ningún cambio para 1 paciente, al contrario de las evaluaciones tomadas durante la infusión de placebo cuando sólo 6 pacientes (40%) mostraron una disminución de las conductas repetitivas, mientras que 6 un aumento, y 2 no tuvieron cambios.

55 Los individuos que respondieron a la oxitocina con frecuencia tuvieron una disminución del número de tipos diferentes de conducta repetitiva desde 3 ó 4 al inicio hasta ninguno o uno en el punto final. Por tanto, no sólo la gravedad disminuyó con respecto al tiempo, sino también el número de tipos diferentes de conductas repetitivas con oxitocina, lo que era clínicamente significativo. Al contrario, durante la exposición al placebo, 6 de los participantes tuvieron un aumento de las conductas repetitivas mientras que sólo uno lo tuvo con oxitocina, lo que sugiere que la propia situación de exposición estructurada puede haber provocado un aumento de estas conductas en algunos pacientes, lo que se previno mediante la oxitocina. Los pacientes con autismo no diferían de los pacientes con trastorno de

- Asperger tras la infusión de oxitocina ($t = 0,687$, $df = 13$, $p = 0,504$). No existieron efectos significativos de cada infusión sobre la tensión arterial, el pulso o la temperatura, y estas mediciones no estaban correlacionadas ligera o significativamente con las mediciones conductuales de la respuesta a los agentes de infusión. Los efectos secundarios con oxitocina fueron leves e incluyeron somnolencia, ansiedad, depresión, cefalea, hormigueo, lumbalgia, temblores, inquietud, espasmos en el estómago y enuresis. Los efectos secundarios del placebo incluyeron somnolencia, ansiedad y cefalea leves. No existió ninguna relación entre la presencia o el número de efectos secundarios y la respuesta conductual a oxitocina o placebo.

Ejemplo 2

- 10 Tratamiento de individuos con trastornos de Asperger con oxitocina y un agente psicofarmacológico

- 15 Pueden obtenerse beneficios administrando conjuntamente oxitocina y un agente psicofarmacológico a pacientes con diagnóstico de trastorno de Asperger. Puede administrarse la oxitocina y el agente psicofarmacológico en la misma mezcla de infusión. El vial inicial de Pitocin® (10 U/ml) y/o valium (10 u/ml) puede combinarse asépticamente con una bolsa de 1,0 l de solución salina normal y administrarse a una velocidad de 10 ml/h. Puede iniciarse la infusión a una baja velocidad para minimizar posibles efectos secundarios, y ajustarse por incremento gradualmente la velocidad. Específicamente, puede ajustarse la velocidad de infusión cada 15 minutos en 25 ml en la primera hora, 50 ml en la segunda hora, 100 ml en la tercera hora, y después mantenerse constante a la velocidad máxima de 700 ml/h durante la cuarta hora. La disolución combinada, que se hace rotar en un frasco de infusión para garantizar un mezclado completo, puede añadirse al sistema mediante una bomba de infusión constante para controlar exactamente la velocidad de infusión.

- 20 Puede administrarse conjuntamente un agente terapéutico adicional con el Pitocin® o administrarse en un tiempo posterior que va a determinarse por el médico. El intervalo entre la administración de Pitocin® y el agente adicional puede oscilar desde minutos hasta horas o desde días hasta semanas, dependiendo del programa de dosificación terapéutica óptima.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende oxitocina, un análogo de oxitocina que se selecciona del grupo que consiste en 4-treonina-1-hidroxi-desaminooxitocina, 9-desamido-oxitocina, 7-D-prolina-oxitocina y su análogo desamino, (2,4-diisoleucina)-oxitocina, análogo desamino-oxitocina, 1-desamino-1-monocarba-E12-[Tyr(OMe)]-OT (dCOMOT), carbetocina, Ile-conopresina, atosiban, [Thr4-Gly7]-oxitocina, oxipresina, desamino-6-carba-oxitocina (dC60), d[Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Orn(8)(5/6C-Flu)]VT y [HO(1)][Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT o una combinación de los mismos para su uso en el tratamiento del autismo o del trastorno de Asperger.
2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición se adapta para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de oxitocina, un análogo de oxitocina o una combinación de los mismos que oscila desde 0,1 unidades por hora hasta 7 unidades por hora.
3. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de oxitocina, un análogo de oxitocina o una combinación de los mismos que es de 10 µg/ml.
4. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde dicha composición comprende oxitocina.
5. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende una disolución de oxitocina que se adapta para administración intravenosa a un individuo durante cuatro horas, siendo inicialmente la velocidad de dosis de dicha disolución 0,1 unidades por hora aumentando cada 15 minutos de la primera hora en 0,25 unidades por hora, aumentándose dicha velocidad de dosis de dicha disolución cada 15 minutos de la segunda hora en 0,5 unidades por hora, aumentándose dicha velocidad de dosis de dicha disolución cada 15 minutos de la tercera hora en 1 unidad por hora y manteniendo constante dicha velocidad de dosis de dicha disolución en 7 unidades por hora la cuarta hora.
6. Composición para su uso según cualquier reivindicación anterior, en donde dicha composición se administra en combinación con un agente psicofarmacológico que se selecciona del grupo que consiste en sedantes, tranquilizantes, antipsicóticos, antidepresivos y anticonvulsivos.
7. Uso de oxitocina, un análogo de oxitocina que se selecciona del grupo que consiste en 4-treonina-1-hidroxi-desaminooxitocina, 9-desamidooxitocina, 7-D-prolina-oxitocina y su análogo desamino, (2,4-diisoleucina)-oxitocina, análogo desamino-oxitocina, 1-desamino-1-monocarba-E12-[Tyr(OMe)]-OT (dCOMOT), carbetocina, Ile-conopresina, atosiban, [Thr4-Gly7]-oxitocina, oxipresina, desamino-6-carba-oxitocina (dC60), d[Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Thr(4),Lys(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, d[Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT, [HO(1)][Orn(8)(5/6C-Flu)]VT y [HO(1)][Thr(4),Orn(8)(5/6C-Flu)]VT o una combinación de los mismos en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del autismo o del trastorno de Asperger.

Figura 1

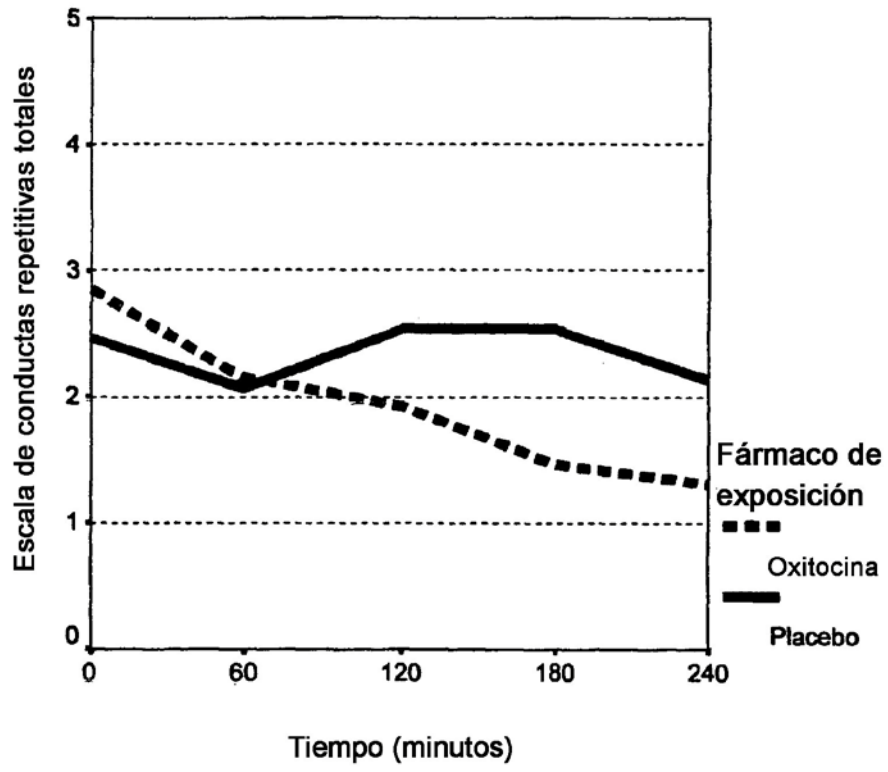


Figura 2

