



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **3 014 046**

⑮ Int. Cl.:

**A61P 25/00** (2006.01)  
**A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 51/08** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

⑫

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2017 PCT/US2017/027265**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17180781**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2017 E 17783080 (9)**

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024 EP 3442560**

⑪ Título: **Formulaciones de oxitocina que contienen magnesio, y métodos de uso**

⑩ Prioridad:

**12.04.2016 US 201662321654 P**

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**16.04.2025**

⑬ Titular/es:

**TONIX PHARMA LIMITED (100.00%)  
3 Marine Road, Dun Laoghaire  
Dublin A96 HW25, IE**

⑭ Inventor/es:

**CARSON, DEAN y  
YEOMANS, DAVID, C.**

⑮ Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

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

**ES 3 014 046 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

Formulaciones de oxitocina que contienen magnesio, y métodos de uso

5 CAMPO TÉCNICO

La descripción se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un péptido de oxitocina e iones de magnesio para uso en métodos para el tratamiento del trastorno del espectro autista, trastornos relacionados y síntomas de dichos trastornos.

10 ANTECEDENTES

La oxitocina es un neuropéptido natural de nueve aminoácidos que se produce principalmente en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo de los mamíferos. Se libera en el sistema nervioso central a través de rutas neuronales distribuidas, y en la circulación periférica a través de la hipófisis posterior. La inyección intramuscular o infusión intravenosa de oxitocina sintética (Pitocin®) está actualmente aprobada en los Estados Unidos para producir o mejorar las contracciones uterinas para facilitar el parto vaginal y controlar la hemorragia posparto. La oxitocina intranasal (Syntocinon®) se ha aprobado en los Estados Unidos desde 1960 hasta 1997 para estimular la bajada de la leche y facilitar la lactancia materna. Si bien el pulverizador nasal de Syntocinon® se retiró del mercado de Estados Unidos a petición del fabricante, la oxitocina intranasal todavía se comercializa fuera de Estados Unidos en países tales como Suiza, Portugal o Brasil.

Recientemente se ha demostrado el uso de péptidos de oxitocina en el tratamiento del trastorno del espectro autista. Véanse los documentos WO 2004/030524 A2 y WO 2008/042452 A1. El documento WO 2004/030524 se refiere a la oxitocina y análogos en formulaciones orales. El documento WO 2008/042452 se refiere a métodos y composiciones que contienen oxitocina o un análogo de oxitocina, específicamente carbetocina, para la prevención y el tratamiento de trastornos del espectro autista, trastornos relacionados y síntomas de dichos trastornos. Pietryka ("Oxytocin & Cholesterol",

16 marzo 2016 (2016-03-16) [https://web.archive.org/web/20160316172543if\\_/http://www.allnaturaladvantage.com.au/home/wp-content/uploads/2014/11/Oxytocin-and-Cholesterol.pdf](https://web.archive.org/web/20160316172543if_/http://www.allnaturaladvantage.com.au/home/wp-content/uploads/2014/11/Oxytocin-and-Cholesterol.pdf)

25 se refiere al magnesio y al colesterol requeridos por el receptor de oxitocina. Gimpl, G., et al. (Physiological Reviews, Vol. 81, No. 2, abril 2001, 629-689) se refieren al estado de alta afinidad del receptor de oxitocina que requiere tanto magnesio como colesterol, que simplemente se especula que funcionan como moduladores alostéricos. Avanti, C., et al. (The AAPS Journal, Vol. 13, No. 2, 2011, 284-290) se refieren a formulaciones de oxitocina que comprenden combinaciones de iones metálicos divalentes con amortiguador de citrato que dan como resultado una estabilidad mejorada. El documento US 2014/342021 se refiere a agentes secundarios o complementarios que pueden coadministrarse con oxitocina para el tratamiento del TEA. El documento US 2012/0172304 se refiere a la oxitocina y análogos, en particular carbetocina, utilizados para el tratamiento de trastornos del espectro autista y sus síntomas. Chan (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 190, 1974, 77-87) se refieren a los efectos de los inhibidores de iones de magnesio y de oxitocina sobre la actividad uterotónica de la oxitocina y las prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2α</sub>. Yoshida M. et al. (The Journal of Neuroscience, vol. 29, no. 7, 2009, páginas 2259-2271) se refieren al uso de un modelo de ratón informador del receptor de oxitocina en el que parte del gen de la oxitocina se reemplazó por c-ADN de Venus para estudiar el papel potencial de la oxitocina en la modulación de la liberación de serotonina. Antoni, F.A., et al. (Biochem. J. (1989) 257, 611- 614) se refieren a los resultados obtenidos a partir de ensayos basados en células, utilizando membranas uterinas de rata, para evaluar el papel de los iones de magnesio en la función del receptor de oxitocina uterina. Guastella, A. J. et al. (Psychoneuroendocrinology, Oxford, GB, vol. 34, no. 6, 1 julio 2009 (2009- 07-01), páginas 917-923) se refieren a la administración intranasal de oxitocina en una cantidad de 24 UI para el tratamiento del trastorno de ansiedad social. Hallak, M., et al. (American Journal of Obstetrics & Gynecology, vol. 167, no. 6, 1 diciembre 1992 (1992-12-01), páginas 1605-1610) se refieren a un aumento en las concentraciones de iones de magnesio en el cerebro después de la administración intraperitoneal (IP) de MgSO<sub>4</sub>.

40 El trastorno del espectro autista se ha vuelto cada vez más frecuente en la población humana, y generalmente se reconoce por ciertos comportamientos y características, tales como deterioro en las habilidades de comunicación y/o interacción social, falta de contacto visual, y/o incapacidad para formar y/o mantener relaciones sociales. Los niños y adultos diagnosticados con trastorno del espectro autista pueden exhibir en diversos grados uno o más de los comportamientos y características mencionados anteriormente. Los síntomas que se observan con frecuencia en personas con trastorno del espectro autista son déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social, ansiedad social, y conductas, intereses y actividades repetitivas restringidas. Otros comportamientos y características que también se observan en personas con trastorno del espectro autista incluyen aversión al contacto físico, ansiedad generalizada, voz monótona o incapacidad para modular el volumen de la voz, incapacidad para desarrollar relaciones con los compañeros, falta de placer e intereses compartidos y falta de reciprocidad social o emocional. Otros trastornos que presentan déficits sociales y de comunicación pueden incluir el trastorno de ansiedad social, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de comunicación social (pragmático), y los trastornos del desarrollo neurológico que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Timothy, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Rett, o el síndrome de Williams, que presentan síntomas similares a los que se presentan en el trastorno del espectro autista. Las personas con trastorno del espectro

autista tienden a tener déficits de comunicación, tales como responder de manera inapropiada en las conversaciones, malinterpretar las interacciones no verbales, o tener dificultades para construir amistades apropiadas para su edad. Además, las personas con trastorno del espectro autista pueden depender excesivamente de las rutinas, ser muy ansiosas y sensibles a los cambios en su entorno, o estar intensamente centradas en elementos inapropiados (por ejemplo, objetos inanimados y/o intereses limitados en temas específicos). Nuevamente, los síntomas de las personas con trastorno del espectro autista varían ampliamente y en un gran intervalo, mostrando algunos individuos síntomas leves y teniendo otros síntomas muy graves. No existen terapias farmacológicas disponibles para los déficits centrales en la comunicación social y la interacción social, o para los comportamientos, intereses y actividades repetitivos restringidos en personas con trastorno del espectro autista y trastornos relacionados, y sigue existiendo una necesidad urgente de dicho tratamiento. Se ha demostrado que la oxitocina mejora los síntomas principales del autismo, en particular los déficits sociales y de comunicación y los síntomas de ansiedad asociados. Los ensayos clínicos en seres humanos han demostrado la eficacia de la oxitocina intranasal en el tratamiento del trastorno del espectro autista, trastornos relacionados y síntomas de dichos trastornos. Véase, por ejemplo, Yatawara et al., Mol. Psychiatry 2015, 1-9; Gorka et al., Neuropsychopharmacology 2015, 40(2):278-286; Anagnostou et al., Mol. Autism 2012, 3(1): 16; Guastella et al., Psychoneuroendocrinology 2009, 34(6):917-923. Sin embargo, estos ensayos han demostrado una amplia variabilidad en la respuesta que las personas con trastorno del espectro autista y trastornos relacionados tienen al tratamiento con oxitocina. Por lo tanto, existe una necesidad de una formulación de péptidos de oxitocina capaz de proporcionar un efecto más pronunciado en el tratamiento del trastorno del espectro autista y trastornos relacionados.

20 BREVE SUMARIO

Se proporcionan composiciones que comprenden un péptido de oxitocina e iones de magnesio para el tratamiento de un trastorno del espectro autista, trastornos relacionados y síntomas de dichos trastornos, que comprenden la coadministración de un péptido de oxitocina e iones de magnesio mediante administración mucosal craneofacial (por ejemplo, administración intranasal). Las formulaciones de péptidos de oxitocina que contienen magnesio descritas aquí proporcionan una eficacia mejorada en el tratamiento del trastorno del espectro autista en comparación con la oxitocina sola. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

30 La descripción proporciona una composición acuosa formulada para administración intranasal para uso en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno de la comunicación social, y un trastorno por déficit de atención, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Timothy, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, o síndrome de Williams, en un sujeto que lo necesita, en la que la composición comprende entre 8 µg y 1000 µg de un péptido de oxitocina, entre 0,11% y 1,65% (p/v) de iones de magnesio, en la que la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:800 a 1:1600, en la que la composición produce un efecto sinérgico o mejorado.

35 El péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran por vía intranasal en la misma formulación.

En ciertas realizaciones, la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1000.

40 En ciertas realizaciones, la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1200.

En ciertas realizaciones, la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1400.

45 En ciertas realizaciones, la sal de magnesio es cloruro de magnesio y/o citrato de magnesio.

En ciertas realizaciones, la composición se administra en un volumen de entre 5 µl y 1000 µl.

50 En ciertas realizaciones, la composición comprende 8 µg a 80 µg del péptido de oxitocina.

55 En ciertas realizaciones, el dispositivo es un aparato de bomba nasal; opcionalmente en las que el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito unida a un activador de bomba; además opcionalmente en las que el activador de bomba está medido para administrar un volumen específico de 50 µl.

55 En ciertas realizaciones, el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito unida a un nebulizador.

60 En ciertas realizaciones, el aparato de bomba nasal comprende uno o más de los siguientes: (i) un filtro para evitar el reflujo; (ii) una trayectoria de fluido libre de metal; y (iii) un material plástico estable a la radiación gamma.

65 En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

65

La FIG. 1 muestra el efecto de la disolución salina, la oxitocina, una combinación de citrato de magnesio y oxitocina, y citrato de magnesio, en un modelo de rata de comportamiento social.

5 La FIG. 2 muestra el efecto de la disolución salina, la oxitocina, una combinación de citrato de magnesio y oxitocina, y citrato de magnesio en un modelo de rata de ansiedad.

Las FIGS. 3A y 3B muestran el efecto de citrato de magnesio, oxitocina, y combinaciones de citrato de magnesio y oxitocina en un modelo de rata de ansiedad con laberinto en cruz elevado.

10 **DESCRIPCION DETALLADA**

La descripción proporciona, entre otras, una composición acuosa formulada para administración intranasal para uso en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad, en un sujeto que lo necesita, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio. La composición comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio en una dosis efectiva que produce un efecto sinérgico o mejorado en comparación con la administración del péptido de oxitocina solo. La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

20 **Definiciones**

Como se utiliza aquí, "péptido de oxitocina" se refiere a una sustancia que tiene actividad biológica asociada con la oxitocina natural. El péptido de oxitocina puede ser un péptido endógeno de origen natural, fragmentos, o análogos del mismo. El péptido de oxitocina también puede ser un péptido no endógeno, fragmentos, o análogos del mismo. En un aspecto, el péptido de oxitocina es oxitocina humana. En otros aspectos, el péptido de oxitocina puede ser un análogo de la oxitocina humana.

Como se utiliza aquí, un "análogo" se refiere a cualquier péptido análogo a la oxitocina natural en el que uno o más aminoácidos dentro del péptido se han sustituido, eliminado, o insertado. El término también se refiere a cualquier péptido en el que uno o más aminoácidos (por ejemplo, uno, dos o tres aminoácidos) se han modificado, por ejemplo mediante modificación química. En general, el término cubre todos los péptidos que exhiben actividad de oxitocina pero que, si se desea, pueden tener una potencia o perfil farmacológico diferente.

Como se utiliza aquí, a menos que se especifique lo contrario, el término "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener un resultado beneficioso o deseado, tal como un resultado clínico. Para un trastorno del espectro autista y trastornos relacionados, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de un síntoma y/o la disminución del grado de un síntoma, por ejemplo déficits sociales y/o de comunicación y/o conductas repetitivas y/o ansiedad. Los déficits sociales y de comunicación pueden incluir, pero no se limitan a, deterioro de las habilidades de comunicación y/o interacción social, falta de contacto visual, y/o incapacidad para formar y/o mantener relaciones sociales.

40 "Sinergismo", "sinergia" o "efecto sinérgico" se refiere a una acción conjunta de dos o más compuestos de tal manera que uno complementa o mejora la acción del otro para producir un efecto mayor que el que se predeciría o esperaría sumando los efectos de dosis dadas de dos o más compuestos si se administraran individualmente. Cuando dos o más agentes, utilizados en combinación, producen un efecto global (por ejemplo, mejora en los déficits sociales y de comunicación y/o una reducción de la ansiedad) que es mayor que los efectos individuales de cualquiera de ellos en cantidades equivalentes que se esperarían o predecirían sumando los efectos de los agentes individuales, se dice que se logra un "efecto sinérgico". Cuando el uso de dos o más agentes en combinación da como resultado un inicio más rápido del efecto y/o un efecto más duradero que el que se produciría tras la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes, también se considera que se logra un "efecto sinérgico".

50 "Administración mucosal craneofacial" se refiere a la administración a las superficies mucosas de la nariz, los conductos nasales, la cavidad nasal; las superficies mucosas de la cavidad oral, incluidas las encías, el suelo de la cavidad oral, los labios, la lengua, las superficies bucales sublinguales, incluido el frenillo de la lengua y el suelo de la boca, y las superficies mucosas del ojo o alrededor del mismo, incluidas la conjuntiva, la glándula lagrimal, los conductos nasolagrímales y la mucosa del párpado superior o inferior y del ojo.

55 "Administración intranasal" o "administrado por vía intranasal" se refiere a la administración a la nariz, los conductos nasales o la cavidad nasal mediante pulverización, gotas, polvo, gel, película, inhalante u otros medios.

60 La "región inferior de la cavidad nasal" se refiere generalmente a la porción de la cavidad nasal en la que sobresalen los huesos cornetes medio e inferior, y es una región de la cavidad nasal que está significativamente inervada por el nervio trigémino. La "región superior de la cavidad nasal" está definida por el tercio superior y la región de la lámina cribiforme en la que se localiza la inervación olfatoria.

65 Un "sujeto" o "paciente", como se utiliza aquí, se refiere a un mamífero, incluido, pero sin limitarse a, un ser humano. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja (tales como vacas), animales deportivos, mascotas

(tales como conejillos de indias, gatos, perros, conejos y caballos), primates, ratones y ratas. En una realización, un sujeto es un ser humano.

5 Se debe tener en cuenta que, como se utiliza aquí, la forma singular "un", "una" y "el/la" incluye referencias plurales a menos que se indique lo contrario. Además, como se utiliza aquí, la expresión "que comprende" y sus similares se utilizan en su sentido inclusivo; es decir, equivalente al término "que incluye" y sus similares correspondientes.

10 Cuando se proporciona un intervalo de valores, se pretende que cada valor intermedio entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor señalado o intermedio en ese intervalo señalado esté abarcado dentro de la descripción. Por ejemplo, si se indica un intervalo de 1  $\mu$ g a 8  $\mu$ g, se pretende que también se describan explícitamente 2  $\mu$ g, 3  $\mu$ g, 4  $\mu$ g, 5  $\mu$ g, 6  $\mu$ g, y 7  $\mu$ g, así como el intervalo de valores mayores o iguales a 1  $\mu$ g y el intervalo de valores menores o iguales a 8  $\mu$ g. Si se indica un intervalo de 10-14%, se pretende que también se describan explícitamente el 10%, el 11%, el 12%, el 13%, y el 14%. Además, cada intervalo más pequeño en un intervalo señalado entre cualquier valor señalado o valor intermedio y cualquier otro valor señalado o intermedio en ese intervalo señalado está comprendido dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que uno, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos más pequeños también está abarcado dentro de la descripción, sujeto a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo señalado. Cuando el intervalo señalado incluye uno o ambos límites, también se incluyen en la descripción los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos.

## 20 Péptido de oxitocina

25 La oxitocina fue una de las primeras hormonas peptídicas en aislarse y secuenciar. La oxitocina natural es una hormona peptídica cíclica de nueve aminoácidos con dos restos de cisteína que forman un puente de disulfuro entre las posiciones 1 y 6. La secuencia de aminoácidos de la oxitocina humana es Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ ID NO:1).

30 Hay procedimientos descritos para la producción de oxitocina; véase, por ejemplo, la patente U.S. No. 2,938,891 y la patente U.S. No. 3,076,797; además, la oxitocina está disponible comercialmente. Hay una variedad de análogos peptídicos disponibles, y se puede contemplar el uso de otros y se pueden producir y probar para determinar su actividad biológica de acuerdo con métodos conocidos. Los análogos de oxitocina pueden incluir, pero no se limitan a, 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina, 4-serina-8-isoleucina-oxitocina, 9-desamidoxitocina, 7-D-prolina-oxitocina y su análogo desaminado, (2,4-diisoleucina)-oxitocina, análogo de desaminoxitocina, 1-desamino-1-monocarba-E12-Tyr(OMe)-OT(dCOMOT), 4-treonina-7-glicina-oxitocina (TG-OT), oxipresina, desamino-6-carba-oxitoxina (dC60), L-371,257, y la serie relacionada de compuestos que contienen un núcleo orto-trifluoro-etoxifenilacetilo tal como L-374,943. Otros análogos ejemplares de oxitocina incluyen 4-treonina-1-hidroxi-desaminoxitocina, 9-desamidoxitocina, un análogo de oxitocina que contiene un resto de glicina en lugar del resto de glicinamida, (2,4-diisoleucina)-oxitocina, un análogo de oxitocina con actividades natriuréticas y diuréticas, análogo de desaminoxitocina; un análogo de oxitocina de acción prolongada, 1-desamino-1-monocarba-E12-[Tyr(OMe)]-OT(dCOMOT), carbetocina, (ácido 1-butanoico-2-(O-metil-L-tirosina)-1-carbaoxitocina, desamino-1-monocarba-(2-O-metiltirosina)-oxitocina [d(COMOT)]), [Thr4-Gly7]-oxitocina (TG-OT), oxipresina, Ile-conopresina, desamino-6-carba-oxitoxina (dC60), d[Lys(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, d[Thr(4), Lys(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, [HO(1)][Lys(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, [HO(1)][Thr(4), Lys(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, d[Om(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, d[Thr(4), Om(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, [HO(1)][Om(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, [HO(1)][Thr(4), Om(8)(5/6C-Fluoresceína)]VT, y 1-desamino-oxitocina en la que el puente de disulfuro entre los restos 1 o 6 se reemplaza por un tioéster, y análogos de desamino-oxitocina en los que el enlace de disulfuro se reemplaza por un enlace de diseleniuro, un enlace de ditelururo, un enlace de teluroseleno, un enlace de telurosulfuro o un enlace selenosulfuro (por ejemplo, los análogos peptídicos de oxitocina descritos en la solicitud de patente PCT WO 2011/120.071). Los péptidos a utilizar pueden ser péptidos que se pueden obtener mediante sustitución parcial, adición o deleción de aminoácidos dentro de una secuencia peptídica natural o nativa. Los péptidos pueden modificarse químicamente, por ejemplo mediante amidación del extremo carboxilo (-NH<sub>2</sub>), el uso de aminoácidos D en el péptido, la incorporación de pequeños restos no peptídicos, así como la modificación de los propios aminoácidos (por ejemplo, alquilación o esterificación de grupos R de la cadena lateral). Dichos análogos y fragmentos deberían conservar sustancialmente la actividad biológica deseada del péptido de oxitocina nativo. En algunas realizaciones, el análogo de oxitocina es 4-serina-8-isoleucina-oxitocina o 9-desamidoxitocina. En algunas realizaciones, el análogo de oxitocina es carbetocina. La presente descripción también abarca otros análogos de oxitocina conocidos, por ejemplo los agonistas peptídicos del receptor de oxitocina descritos en la solicitud de patente PCT WO 2012/042371 y Wiśniewski, et al. *J. Med. Chem.* 2014, 57:5306-5317. En algunas realizaciones, el análogo de oxitocina es un compuesto seleccionado de los Compuestos núms. 1 a 65 descritos en las Tablas 1 a 3 en Wiśniewski, et al. *J. Med. Chem.* 2014, 57:5306-5317. En algunas realizaciones, el análogo de oxitocina se selecciona del grupo que consiste en el Compuesto n.º 31 ([I<sup>2</sup>-ThiMeGly7]dOT), el Compuesto n.º 47 (carba-6-[Phe<sub>2</sub>BuGly7]dOT), el Compuesto n.º 55 (carba-6-[3-MeBzI]Gly7]dOT) y el Compuesto N.º 57 (carba-1-[4-FBzI]Gly7]dOT, también denominado merotocina).

65 En algunas realizaciones, la oxitocina o un análogo de oxitocina se marca isotópicamente reemplazando uno o más átomos por un isótopo que tiene una masa atómica diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno (por ejemplo, <sup>2</sup>H y <sup>3</sup>H), carbono (por ejemplo, <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C),

nitrógeno (por ejemplo,  $^{15}\text{N}$ ), oxígeno (por ejemplo,  $^{18}\text{O}$  y  $^{17}\text{O}$ ), fósforo (por ejemplo,  $^{31}\text{P}$  y  $^{32}\text{P}$ ), flúor (por ejemplo,  $^{18}\text{F}$ ), cloro (por ejemplo,  $^{36}\text{Cl}$ ) y azufre (por ejemplo  $^{35}\text{S}$ ). El compuesto marcado isotópicamente puede administrarse a un sujeto u otro sujeto y detectarse posteriormente, produciendo datos útiles de diagnóstico y/o gestión terapéutica, de acuerdo con técnicas convencionales. Además, el compuesto marcado isotópicamente se puede administrar a un sujeto u otro sujeto que lo necesite, produciendo perfiles de absorción, distribución, metabolismo y/o eliminación terapéuticamente ventajosos. Se contemplan todas las variaciones isotópicas del péptido de oxitocina, por ejemplo oxitocina humana o un análogo o derivado de la misma, ya sea radiactivas o no.

10 En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1).

Una "unidad internacional" (IU, UI o IE) es una unidad de actividad aceptada internacionalmente que se utiliza para cuantificar vitaminas, hormonas y vacunas. Define la cantidad de una sustancia que proporciona una unidad de actividad según lo determinado mediante un ensayo biológico definido para estandarizar preparaciones a partir de materiales de múltiples fuentes. De manera similar, una unidad USP es una unidad de dosis definida establecida por la Farmacopea de los Estados Unidos en cooperación con la Administración de Alimentos y Medicamentos para garantizar la identidad, potencia, calidad, pureza y consistencia de un producto farmacéutico. En general, las unidades USP son iguales a las unidades internacionales, debido a los esfuerzos de armonización. Por convención, para la oxitocina, 1 unidad de actividad se define generalmente como igual a aproximadamente 2 microgramos de péptido de oxitocina sintético; o 1 mg es igual a 500 unidades (Stedman's Medical Dictionary). Por lo tanto, como se utiliza aquí, una "UI" o "Unidad Internacional" de un péptido de oxitocina es la cantidad de péptido de oxitocina que tiene la misma actividad biológica o produce el mismo nivel de efecto biológico (por ejemplo, respuesta contráctil de tiras uterinas de rata) que aproximadamente 2 microgramos del péptido sintético. Un análogo con actividad más débil requeriría más material para lograr el mismo nivel de efecto biológico. Las determinaciones de la potencia de un fármaco son bien conocidas por los expertos en la técnica, y pueden incluir ensayos *in vitro* o *in vivo* utilizando oxitocina sintética como referencia. Atke y Vilhardt *Acta Endocrinol.* 1987: 115(1):155-60; Engstrom et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998: 355(2-3):203-10.

## Formulaciones de péptidos de oxitocina que contienen magnesio

30 En un aspecto, la descripción proporciona una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio para uso en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad. En un aspecto, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende el péptido de oxitocina y los iones de magnesio en una cantidad que produce un efecto sinérgico o mejorado cuando se usa en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad.

35

40 La proporción relativa del péptido de oxitocina y los iones de magnesio en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio es importante para lograr un efecto sinérgico o mejorado óptimo. Las cantidades óptimas del péptido de oxitocina y de los iones de magnesio pueden depender del trastorno o los síntomas específicos, el tipo de efecto sinérgico o mejorado deseado, y otros factores tal como la vía de administración. Por ejemplo, la cantidad de magnesio puede ser importante para lograr un inicio más rápido del efecto; la cantidad de oxitocina puede ser importante para lograr un efecto más duradero, y la relación relativa entre oxitocina y magnesio puede ser importante para lograr la máxima mejora en el funcionamiento social, la reducción de los déficits sociales y de comunicación, y/o la disminución de la ansiedad.

45

50 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml del péptido de oxitocina. En algunas realizaciones, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida es mayor que alrededor de (límite inferior) 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1 o 2 mg/ml. En algunas realizaciones, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida es menor que alrededor de (límite superior) 16, 12, 10, 8, 6, 4, 2, 1,6, 1,2, 1, 0,8, 0,6, 0,4, 0,3, 0,2 o 0,1 mg/ml. Es decir, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida está en el intervalo de alrededor de 0,01 a 16 mg/ml, en el que el límite inferior es menor que el límite superior. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 12 mg/ml, entre alrededor de 0,05 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 12 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 4 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 2 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 1,6 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 1,2 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 1 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 0,8 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 0,4 mg/ml, entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 0,3 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 12 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 10 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 6 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 4 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 2 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 1,6 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 1,2 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 1 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 0,8 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 0,2 mg/ml.

de 0,6 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 0,4 mg/ml, entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 0,3 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 12 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 10 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 8 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 4 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 3 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 1 mg/ml, entre alrededor de 0,3 mg/ml y alrededor de 0,5 mg/ml, entre alrededor de 0,5 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml, entre alrededor de 0,5 mg/ml y alrededor de 10 mg/ml, entre alrededor de 0,5 mg/ml y alrededor de 5 mg/ml, entre alrededor de 0,5 mg/ml y alrededor de 1 mg/ml, entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml, entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 10 mg/ml, o entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 5 mg/ml del péptido de oxitocina. En una realización preferida, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 2 mg/ml, entre alrededor de 0,15 mg/ml y alrededor de 1,5 mg/ml, o entre alrededor de 0,2 mg/ml y alrededor de 1,2 mg/ml del péptido de oxitocina. En una realización, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1).

15 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml del péptido de oxitocina. En algunas realizaciones, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida es mayor que alrededor de (límite inferior) 5, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 500, 750 o 1000 UI/ml. En algunas realizaciones, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida es menor que alrededor de (límite superior) 8000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1000, 800, 600, 500, 400, 300, 200, 150, 100 o 50 UI/ml. Es decir, la cantidad del péptido de oxitocina en la formulación líquida está en el intervalo de alrededor de 5 a 8000 UI/ml, en la que el límite inferior es menor que el límite superior. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende entre alrededor de 500 UI/ml y alrededor de 6000 UI/ml, entre alrededor de 25 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 6000 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 4000 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 2000 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 800 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 600 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 500 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 400 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 200 UI/ml, entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 150 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 6000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 5000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 4000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 3000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 2000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 800 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 600 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 500 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 400 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 300 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 200 UI/ml, entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 150 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 6000 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 5000 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 4000 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 2000 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 150 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 500 UI/ml, entre alrededor de 150 UI/ml y alrededor de 250 UI/ml, entre alrededor de 250 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml, entre alrededor de 250 UI/ml y alrededor de 5000 UI/ml, entre alrededor de 250 UI/ml y alrededor de 2500 UI/ml, entre alrededor de 250 UI/ml y alrededor de 500 UI/ml, entre alrededor de 500 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml, entre alrededor de 500 UI/ml y alrededor de 5000 UI/ml, o entre alrededor de 500 UI/ml y alrededor de 2500 UI/ml del péptido de oxitocina. En una realización preferida, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, entre alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml, o entre alrededor de 100 UI/ml y alrededor de 600 UI/ml del péptido de oxitocina. En una realización, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1).

50 La cantidad de magnesio presente en la formulación también puede expresarse en porcentaje en peso (p/v) (gramos de magnesio o  $Mg^{2+}$  por 100 ml de disolución), en mg/ml (miligramos de magnesio o  $Mg^{2+}$  por mililitro de disolución), o en molaridad ("M" - definida como moles de magnesio o  $Mg^{2+}$  por litro de la disolución; o "mM" - definida como milímoles de magnesio o  $Mg^{2+}$  por litro de la disolución). En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml de magnesio o iones de magnesio ( $Mg^{2+}$ ). En algunas realizaciones, la composición comprende entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml de magnesio o iones de magnesio. En algunas realizaciones, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida es mayor que alrededor de (límite inferior) 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 mg/ml. En algunas realizaciones, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida es menor que alrededor de (límite superior) 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 mg/ml. Es decir, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida está en el intervalo de alrededor de 1 a 30 mg/ml, en el que el límite inferior es menor que el límite superior. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml (preferiblemente entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 2 mg/ml, más preferiblemente entre alrededor de 0,15 mg/ml y alrededor de 1,5 mg/ml, o alrededor de 0,33 mg/ml) del péptido de oxitocina, y entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml (o entre alrededor de 3 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 4 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 5 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 8 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 10 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, preferiblemente entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml, o alrededor de 13 mg/ml, o alrededor de 12 mg/ml) de magnesio

o  $Mg^{2+}$ . En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 50 mM y alrededor de 1500 mM de magnesio o iones de magnesio ( $Mg^{2+}$ ). En algunas realizaciones, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida es mayor que alrededor de (límite inferior) 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550 o 600 mM. En algunas 5 realizaciones, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida es menor que alrededor de (límite superior) 1500, 1200, 1000, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300 o 250 mM. Es decir, la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación líquida está en el intervalo de alrededor de 50 a 1500 mM, en el 10 que el límite inferior es menor que el límite superior. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (preferiblemente entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, más preferiblemente entre 15 alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml, o alrededor de 150 UI/ml) del péptido de oxitocina, y entre alrededor de 1 de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml (preferiblemente entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml, o alrededor de 13 mg/ml, o alrededor de 12 mg/ml) de magnesio o  $Mg^{2+}$ . En algunas realizaciones, la formulación o composición 20 de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (preferiblemente entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, más preferiblemente entre alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml, o alrededor de 150 UI/ml) del péptido de oxitocina, y entre alrededor de 50 mM y alrededor de 1200 mM (o entre alrededor de 100 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 150 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 200 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 300 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 400 mM y alrededor de 1200 mM, preferiblemente entre alrededor de 400 mM y alrededor de 600 mM, o alrededor de 500 mM) de magnesio o  $Mg^{2+}$ .

Se puede utilizar cualquier sal de magnesio (tal como una sal de magnesio soluble en agua) para proporcionar los iones de magnesio en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio. La sal de magnesio utilizada en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio se puede seleccionar en función de una serie de factores, tal como la cantidad de iones de magnesio libres que se pueden administrar cuando se administra la formulación, la solubilidad de la sal de magnesio en los medios para una formulación líquida, la acidez/basicidad del contraión, y/o la constante de disociación de la sal. Por ejemplo, en una formulación líquida, la sal de magnesio debe ser suficientemente soluble en los medios líquidos para suministrar los iones de magnesio en la concentración requerida para producir un efecto sinérgico o mejorado con el péptido de oxitocina. También se pueden considerar otros factores al seleccionar la sal de magnesio, tales como la compatibilidad con otras sustancias en la formulación y la capacidad del contraión para realizar otras funciones en la formulación. Por ejemplo, el citrato de magnesio es suficientemente soluble en una disolución acuosa para proporcionar la cantidad deseada de magnesio o la concentración deseada de iones de magnesio; las sales de citrato son farmacéuticamente aceptables; el citrato puede ser parte de los agentes amortiguadores; y el citrato de magnesio puede añadir un sabor agradable a la formulación. 25 Los iones de magnesio en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio pueden proporcionarse mediante el uso de una o más sales de magnesio. Una sal de magnesio en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio puede ser una sal de magnesio utilizada inicialmente en la preparación de la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio, o formada *in situ* durante la preparación de la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio. Por ejemplo, el cloruro de magnesio se puede utilizar inicialmente en la preparación de la 30 formulación; y tras la adición de ácido cítrico a la formulación, se puede formar citrato de magnesio *in situ*. En tal caso, los iones de magnesio en la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio son proporcionados tanto por el cloruro de magnesio como por el citrato de magnesio.

En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende 45 una o más sales de magnesio seleccionadas del grupo que consiste en citrato de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, acetato de magnesio, lactato de magnesio, estearato de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, maltato de magnesio, taurato de magnesio, gluconato de magnesio, succinato de magnesio, y pirofosfato de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende una sal de magnesio (por ejemplo, citrato 50 de magnesio o cloruro de magnesio) en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml de magnesio. En algunas realizaciones, la composición comprende una sal de magnesio en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml de iones de magnesio ( $Mg^{2+}$ ). En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida 55 que comprende una o más sales de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio y/o cloruro de magnesio) en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml de magnesio o iones de magnesio ( $Mg^{2+}$ ). En algunas realizaciones, la composición comprende una o más sales de magnesio en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml de magnesio o iones de magnesio. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida 60 que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml (preferiblemente entre alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 2 mg/ml, más preferiblemente entre alrededor de 0,15 mg/ml y alrededor de 1,5 mg/ml, o alrededor de 0,33 mg/ml) del péptido de oxitocina, y una sal de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio o cloruro de magnesio) en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml (o entre alrededor de 3 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 4 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 5 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 8 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, entre alrededor de 10 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml, preferiblemente entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml, o alrededor de 13 mg/ml, o alrededor de 12 mg/ml) de magnesio o  $Mg^{2+}$ . En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina 65

que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (preferiblemente entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, más preferiblemente entre alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml, o alrededor de 150 UI/ml) del péptido de oxitocina, y una o más sales de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio y/o cloruro de magnesio) en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml (preferiblemente entre alrededor de 11 mg/ml y alrededor de 15 mg/ml, o alrededor de 13 mg/ml, o alrededor de 12 mg/ml) de magnesio o  $Mg^{2+}$ . En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio es una formulación líquida que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (preferiblemente entre alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 1000 UI/ml, más preferiblemente entre alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml, o alrededor de 150 UI/ml) del péptido de oxitocina, y una o más sales de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio y/o cloruro de magnesio) en una cantidad para proporcionar entre alrededor de 50 mM y alrededor de 1200 mM (o entre alrededor de 100 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 150 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 200 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 300 mM y alrededor de 1200 mM, entre alrededor de 400 mM y alrededor de 1200 mM, preferiblemente entre alrededor de 400 mM y alrededor de 600 mM, o alrededor de 500 mM) de magnesio o  $Mg^{2+}$ .

La cantidad relativa del péptido de oxitocina y los iones de magnesio en la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio detallada aquí puede definirse mediante una relación en peso o una relación molar. La relación en peso entre la cantidad de péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación o composición se denomina "relación OT/Mg (p)". Por ejemplo, en una formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio que tiene una relación OT/Mg (p) de alrededor de 1:40, por cada 1 mg del péptido de oxitocina presente en la formulación o composición, el magnesio o los iones de magnesio presentes en la formulación o composición son alrededor de 40 mg. La relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio en la formulación o composición se denomina "relación OT/Mg (m)". Por ejemplo, en una formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio que tiene una relación OT/Mg (m) de alrededor de 1:1600, por cada 1  $\mu$ mol del péptido de oxitocina presente en la formulación o composición, el magnesio o los iones de magnesio presentes en la formulación o composición son alrededor de 1600  $\mu$ mol. En algunas realizaciones, la relación molar OT/Mg en la formulación o composición es menor que alrededor de (límite superior) 1:1000, 1:1100, 1:1200, 1:1600. En algunas realizaciones, la relación molar OT/Mg en la formulación o composición es mayor que alrededor de (límite inferior) 1:1200, 1:1100, 1:1000, 1:800. En algunas realizaciones, la formulación o composición tiene una relación OT/Mg (m) de alrededor de 1:1200, alrededor de 1:1400, alrededor de 1:1600, entre alrededor de 1:800 y alrededor de 1:1600, entre alrededor de 1:800 y alrededor de 1:1200, entre alrededor de 1:1100 y alrededor de 1:1600, entre alrededor de 1:1200 y alrededor de 1:1600. En una realización, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1).

En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio comprende además uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (constituyendo así una composición farmacéutica) y opcionalmente otros ingredientes, tales como excipientes, vehículos, emulsionantes, estabilizadores, conservantes, amortiguadores, y/u otros aditivos que pueden mejorar la estabilidad, la administración, la absorción, la vida media, la eficacia, la farmacocinética y/o la farmacodinamia, reducir los efectos secundarios adversos, o proporcionar otras ventajas para el uso farmacéutico. Los excipientes ejemplares incluyen solubilizantes, tensioactivos y quelantes. Por ejemplo, las formulaciones pueden incluir metil- $\beta$ -ciclodextrina (Me- $\beta$ -CD), edetato disódico, arginina, sorbitol, NaCl, metilparabeno sódico (MP), propilparabeno sódico (PP), clorobutanol (CB), alcohol bencílico, cloruro de zinc, alcohol etílico, didecanoil L- $\alpha$ -fosfatidilcolina (DDPC), polisorbato, lactosa, citrato, tartrato, acetato, y/o fosfato.

Los portadores líquidos incluyen, pero no se limitan a, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, y glicoles, particularmente (cuando son isotónicos) para disoluciones. El portador también puede seleccionarse de diversos aceites, incluidos los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares). Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenoglicol, agua, etanol, y similares. Las composiciones pueden someterse a procedimientos farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, y pueden contener aditivos farmacéuticos convencionales, tales como conservantes, agentes estabilizantes, agentes reductores, antioxidantes, agentes quelantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, agentes gelificantes, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores, y similares. Un portador líquido puede ser hipotónico o isotónico con los fluidos corporales, y puede tener un pH dentro del intervalo de 3,5-8,5. El uso de aditivos en la preparación de composiciones basadas en péptidos y/o proteínas, particularmente composiciones farmacéuticas, es bien conocido en la técnica. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de alrededor de 2 a alrededor de 7. En algunas realizaciones, la composición tiene un pH de alrededor de 4 a alrededor de 7. En una realización preferida, el pH de la formulación/composición es alrededor de 4,5.

En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio puede comprender además uno o más agentes potenciadores de la administración mucosal, seleccionados de (A)-(K): (A) agentes de solubilización; (B) agentes modificadores de carga; (C) agentes de control de pH; (D) inhibidores de enzimas degradativas; (E) agentes mucolíticos o de limpieza de la mucosidad; (F) agentes ciliostáticos; (G) agentes

5 potenciadores de la penetración de la membrana; (H) agentes moduladores de la fisiología de la unión epitelial, tales como estimuladores de óxido nítrico (NO), quitosano, y análogos de quitosano; (I) agentes vasodilatadores; (J) agentes potenciadores del transporte selectivo; y (K) vehículos de administración estabilizadores, portadores, soportes o especies formadoras de complejos con los que el péptido de oxitocina se combina, asocia, contiene, encapsula o une eficazmente para estabilizar el agente activo para una administración mucosal mejorada. Los agentes potenciadores de la penetración de la membrana del Grupo (G) pueden ser (i) un tensioactivo, (ii) una sal biliar, (iii) un aditivo, micela mixta, liposoma, o portador de fosfolípidos o ácidos grasos, (iv) un alcohol, (v) una enamina, (iv) un compuesto dador de NO, (vii) una molécula anfipática de cadena larga, (viii) un potenciador de la penetración hidrófobo pequeño; (ix) sodio o análogos de ácido salicílico; (x) un éster de glicerol de ácido acetoacético, (xi) una ciclodextrina o análogos de beta-ciclodextrina, (xii) un ácido graso de cadena media, (xiii) un agente quelante, (xiv) un aminoácido o sal del mismo, (xv) un N-acetilaminoácido o sal del mismo, (xvi) una enzima degradante de un componente de membrana seleccionado, (xvii) un inhibidor de la síntesis de ácidos grasos, (xviii) un inhibidor de la síntesis de colesterol; o (xix) cualquier combinación de los agentes mejoradores de la penetración de la membrana de (i)-(xviii). En diversas realizaciones, un péptido de oxitocina se puede combinar con uno, dos, tres, cuatro o más de los agentes potenciadores de la administración mucosal enumerados en (A)-(K). Estos agentes potenciadores de la administración mucosal se pueden mezclar, solos o juntos, con el péptido de oxitocina, o combinarse de otro modo con él en una formulación o vehículo de administración farmacéuticamente aceptable. La formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio descrita aquí puede proporcionar una mayor biodisponibilidad del péptido de oxitocina después de su administración a una superficie mucosal (por ejemplo, en las cavidades nasales) de un sujeto mamífero.

20 Las listas de portadores y aditivos que se analizan aquí no son de ninguna manera completas, y un trabajador experto en la técnica puede elegir portadores y excipientes de la lista GRAS (generalmente considerados seguros) de sustancias químicas permitidas en preparaciones farmacéuticas y aquellos que actualmente están permitidos por la 25 Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. en formulaciones tópicas y parenterales, y aquellos que se permitan en el futuro. (Véase también Wang et al., (1980) *J. Parent. Drug Assn.*, 34:452-462; Wang et al., (1988) *J. Parent. Sci. and Tech.*, 42:S4-S26.)

30 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en la que el péptido de oxitocina y los iones de magnesio están en una cantidad que produce un efecto sinérgico o mejorado cuando se usa en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, comprende además uno o más disolventes o excipientes seleccionados del grupo que consiste en clorobutanol, benzalconio, 4-hidroxibenzoato de metilo, 4-hidroxibenzoato de propilo, ácido acético, ácido cítrico, glicerol, cloruro de sodio, monohidrogenofosfato de sodio, sorbitol y agua. En algunas realizaciones, la formulación o 35 composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende además clorobutanol, ácido acético y agua.

40 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, comprende además un excipiente que contiene quitosano (por ejemplo, ChiSys®, <http://www.archimedespharma.com/productArchideChiSys.html>). En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende además alrededor de 1% del excipiente que contiene quitosano. En algunas realizaciones, puede preferirse una sal de glutamato de quitosano para administración nasal, por su capacidad superior para mejorar la absorción. En algunas realizaciones, se pueden utilizar nanopartículas de copolímero de quitosano, tales como nanopartículas que contienen glutamato de quitosano y un polímero cargado negativamente (por ejemplo, tripolifosfato pentasódico). Los quitosanos tiolados (por ejemplo, quitosano modificado covalentemente con 2-iminotiolano), que se han utilizado en micropartículas que contienen insulina y glutatona reducida, también pueden ser útiles como excipiente en la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio descrita aquí.

45 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, comprende además uno o más agentes gelificantes, de modo que la formulación de péptido de oxitocina forma un gel en la cavidad nasal, mejorando así la absorción nasal del péptido de oxitocina. Los sistemas gelificantes útiles en las formulaciones y métodos descritos aquí pueden incluir cualquier sistema gelificante conocido, tal como un sistema gelificante basado en pectina químicamente reactivo (por ejemplo, PecSys™, Archimedes Pharma) y un sistema gelificante de polímero termorreactivo (por ejemplo, Pluronic® F127, BASF). PecSys™ es una disolución acuosa a base de pectina de baja viscosidad, que se suministra como una fina niebla en la que cada gota se gelifica al entrar en contacto con los iones de calcio en la mucosa nasal. También se podrían emplear otras pectinas con bajo contenido en metoxi, por ejemplo en una concentración de alrededor de 1%. Pluronic® F127 contiene copolímeros de bloques de óxido de etileno/óxido de propileno. Las temperaturas de gelificación varían dependiendo de las relaciones de los componentes y la cantidad de copolímero empleado en la formulación final. Se ha demostrado la gelificación en la cavidad nasal humana para Pluronic® F127 a aproximadamente 18-20% peso/volumen, por ejemplo como se usa en un suplemento de gel de vitamina B 12 (EnerB, Nature's Bounty, NY) y en un sumatriptán gelificante, que contiene 18% peso/volumen de Pluronic® F127 y 0,3% peso/volumen de Carbopol (polímero bioadhesivo aniónico C934P). Las relaciones y concentraciones de monómeros se pueden ajustar para las formulaciones de oxitocina previstas para garantizar la gelificación a 25-37 °C, alrededor de la temperatura típica de 34 °C en la cavidad nasal. Si la temperatura de gelificación es menor que 25 °C, la formulación podría gelificarse a temperatura ambiente; si la temperatura de gelificación es superior a 37 °C, la

formulación no gelificaría completamente al entrar en contacto con la mucosa nasal. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio puede comprender además un agente mucoadhesivo tal como Carbopol. La adición de un mucoadhesivo, por ejemplo la adición de hasta un 0,5% de Carbopol, puede reducir aún más la temperatura de gelificación.

- 5 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, comprende además un agente tensioactivo, tal como un tensioactivo no iónico (por ejemplo, polisorbato-80), y uno o más amortiguadores, estabilizadores, o tonificantes. En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende además un propelador. El pH de la disolución de pulverización nasal está opcionalmente entre alrededor de pH 3,0 y 10 8,5, pero cuando se desea el pH se ajusta para optimizar la administración de una especie macromolecular cargada (por ejemplo, una proteína o péptido terapéutico) en un estado sustancialmente no ionizado. Los disolventes farmacéuticos empleados también pueden ser un amortiguador acuoso ligeramente ácido (pH 3-6). Los amortiguadores adecuados para uso dentro de estas composiciones son los descritos anteriormente o los conocidos 15 en la técnica. Se pueden añadir otros componentes para mejorar o mantener la estabilidad química, incluidos conservantes, tensioactivos, dispersantes, o gases. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenol, metilparabeno, parabeno, m-cresol, tiomersal, cloruro de benzalconio, y similares. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido oleico, trioleato de sorbitán, polisorbatos, lecitina, fosfatidilcolinas, y diversos 20 diglicéridos y fosfolípidos de cadena larga. Los dispersantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), y similares. Los gases adecuados incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno, helio, clorofluorocarbonos (CFC), hidrofluorocarbonos (HFC), dióxido de carbono, aire, y similares. Los estabilizadores y agentes tonificantes adecuados incluyen azúcares y otros polioles, aminoácidos, y sales orgánicas e inorgánicas. En 25 algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende además una sal de citrato, una sal de succinato o una sal de pirofosfato.
- 25 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio, que comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, comprende además un agente capaz de aumentar la expresión del receptor de oxitocina, tal como IL-6.
- 30 Para mejorar aún más la administración a través de la mucosa del péptido de oxitocina, se puede incluir además en la formulación un inhibidor enzimático, en particular inhibidores de proteasas. Los inhibidores de proteasas pueden incluir, pero no se limitan a, antipain, arfamentina A y B, benzamidina HCl, AEBSF, CA-074, inhibidor de calpaína I y II, calpeptina, pepstatina A, actinonina, amastatina, bestatina, boroleucina, captoril, cloroacetil-HOLeu-Ala-Gly-NH<sub>2</sub>, DAPT, diprotina A y B, ebelactona A y B, foroximitina, leupeptina, fosforamidón, aprotinina, puromicina, BBI, inhibidor 35 de tripsina de soja, fluoruro de fenilmetilsulfonilo, E-64, quimostatina, 1,10-fenantrolina, EDTA y EGTA. También pueden incluirse en la formulación otros inhibidores enzimáticos tal como bacitracina.

40 Para mejorar la administración en o a través de una superficie mucosa y/o la absorción del péptido de oxitocina y los iones de magnesio, se puede incluir en la formulación un agente que mejore la absorción. Estos agentes potenciadores pueden mejorar la liberación o solubilidad (por ejemplo, de un vehículo de administración de formulación), la velocidad de difusión, la capacidad y el tiempo de penetración, la captación, el tiempo de residencia, la estabilidad, la vida media efectiva, los niveles de concentración máxima o sostenida, el aclaramiento y otras características de administración mucosal deseadas (por ejemplo, medidas en el sitio de administración) de la composición. Por lo tanto, la mejora de 45 la administración a través de la mucosa puede producirse mediante diversos mecanismos, por ejemplo aumentando la difusión, el transporte, la persistencia o la estabilidad del péptido de oxitocina, aumentando la fluidez de la membrana, modulando la disponibilidad o la acción del calcio y otros iones que regulan la permeación intracelular o paracelular, solubilizando los componentes de la membrana mucosa (por ejemplo, los lípidos), modificando los niveles de sulfhidrilo proteico y no proteico en los tejidos mucosos, aumentando el flujo de agua a través de la superficie mucosa, modulando la fisiología de la unión epitelial, reduciendo la viscosidad del moco que recubre el epitelio mucoso, 50 reduciendo las tasas de depuración mucociliar, y otros mecanismos.

55 Los compuestos que mejoran la absorción mucosal pueden incluir, pero no se limitan a, tensioactivos, sales biliares, dihidrofusidatos, agentes bioadhesivos/mucoadhesivos, aditivos de fosfolípidos, micelas mixtas, liposomas, o portadores, alcoholes, enaminas, polímeros catiónicos, compuestos dadores de NO, moléculas anfipáticas de cadena larga, pequeños potenciadores de la penetración hidrófobos; análogos de sodio o ácido salicílico, ésteres de glicerol de ácido acetoacético, análogos de ciclodextrina o beta-ciclodextrina, ácidos grasos de cadena media, agentes quelantes, aminoácidos o sales de los mismos, N-acetilaminoácidos o sales de los mismos, agentes mucolíticos, 60 enzimas dirigidas específicamente a un componente de membrana seleccionado, inhibidores de la síntesis de ácidos grasos e inhibidores de la síntesis de colesterol.

65 Todos los péptidos descritos y/o contemplados aquí pueden prepararse mediante síntesis química utilizando tecnologías sintéticas en fase sólida automatizadas o manuales, generalmente conocidas en la técnica. Los péptidos también pueden prepararse utilizando técnicas recombinantes moleculares conocidas en la técnica.

65 Sistemas de administración

- 5 La formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio puede adaptarse para la administración nasal. En algunas realizaciones, la composición está adaptada para administración intranasal, que puede comprender además un dispositivo para administración intranasal, tal como un gotero, un pulverizador con bomba, un frasco para exprimir, pulverizadores sin aire y sin conservantes, o un aparato de bomba nasal, por ejemplo un aparato de bomba nasal que comprende un frasco de depósito unido a un aerosolizador.
- 10 La administración intranasal de fármacos ha sido un tema de investigación y desarrollo durante muchos años, aunque recién en la última década se han ideado sistemas portadores que hacen efectiva la administración de sustancias. (Sayani and Chien, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems 1996, 13:85-184.) La administración intranasal tiene una serie de características ventajosas, incluida una biodisponibilidad comparativamente alta, una cinética de absorción rápida, y la evitación de un efecto de primer paso en el hígado. En algunos aspectos, la administración intranasal puede permitir la administración de un péptido de oxitocina a la cavidad nasal, y en otros aspectos, la administración intranasal puede permitir la administración dirigida a los nervios craneales de la nariz y/o el cerebro. Sin querer estar atados por ninguna teoría en particular, la administración intranasal de un péptido de oxitocina puede dirigirse al sistema nervioso olfativo o al sistema nervioso trigémino, o a ambos. El péptido de oxitocina puede administrarse por vía intranasal en cualquier forma aplicable, incluidas, pero sin limitarse a, una formulación líquida, una formulación sólida (por ejemplo, una formulación en polvo seco), una formulación en gel, o una formulación en emulsión.
- 15 20 En realizaciones en las que la combinación de oxitocina e iones de magnesio se administra por vía intranasal, la composición se puede preparar como una formulación de aerosol líquido combinada con un agente dispersante y/o un diluyente fisiológicamente aceptable. Como alternativa, se contemplan formulaciones de aerosol de polvo seco, y pueden contener una forma sólida finamente dividida del compuesto en cuestión y un agente dispersante que permita la fácil dispersión de las partículas de polvo seco. Con formulaciones de aerosol tanto líquidas como de polvo seco, la formulación se aerosoliza en partículas pequeñas, líquidas o sólidas para garantizar que la dosis aerosolizada llegue a las membranas mucosas de los conductos nasales o los pulmones. La expresión "partícula de aerosol" se utiliza aquí para describir una partícula líquida o sólida adecuada de un diámetro de partícula suficientemente pequeño para su distribución nasal (en un intervalo de alrededor de 10 micrómetros) o pulmonar (en un intervalo de alrededor de 2-5 micrómetros) a membranas mucosas o alveolares específicas. Otras consideraciones incluyen la construcción del dispositivo de administración, los componentes adicionales en la formulación, y las características de las partículas. Estos aspectos de la administración nasal o pulmonar de medicamentos son bien conocidos en la técnica, y la manipulación de formulaciones, medios de aerosolización, y la construcción de dispositivos de administración están dentro del nivel de pericia normal en la técnica.
- 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio útil en los métodos descritos aquí, en la que el péptido de oxitocina y los iones de magnesio están en una cantidad que produce un efecto sinérgico o mejorado cuando se usa en el tratamiento del trastorno del espectro autista, se administra usando un dispositivo para administración intranasal. El dispositivo puede ser cualquier dispositivo adecuado para la administración intranasal de la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio. En algunas realizaciones, el dispositivo es adecuado para administrar el péptido de oxitocina y los iones de magnesio a una región específica dentro de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el dispositivo es adecuado para la administración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio a los dos tercios inferiores de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el dispositivo es adecuado para administrar el péptido de oxitocina y los iones de magnesio al tercio superior de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el dispositivo es adecuado para administrar el péptido de oxitocina a todo el conducto nasal.
- En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal es un aparato de bomba nasal. En algunas realizaciones, el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito unida a un activador de bomba. En algunas realizaciones, el activador de bomba está medido para suministrar un volumen específico (por ejemplo, alrededor de 5 a alrededor de 1000 µl, preferiblemente alrededor de 50 a alrededor de 150 µl, más preferiblemente alrededor de 50 µl o alrededor de 100 µl) en una distribución específica de tamaños de gotitas. En algunas realizaciones, el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito conectada a un aerosolizador, por ejemplo una bomba Equadet comercializada por Aptar Pharma. En algunas realizaciones, el dispositivo para administración nasal funciona independientemente de la presión aplicada a la bomba una vez que se alcanza un valor umbral. En algunas realizaciones, el dispositivo para administración nasal es un dispositivo de atomización de la mucosa (por ejemplo, LMA® MAD NASAL™) que se puede añadir a una jeringa. Para la administración en mamíferos grandes, el aparato de bomba nasal puede comprender una botella de depósito conectada a un activador de bomba que está medido para administrar volúmenes más grandes (por ejemplo, alrededor de 100 µl a alrededor de 600 µl, o más).
- En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal está diseñado para administrar múltiples dosis de las formulaciones del fármaco. Por ejemplo, un aparato de bomba nasal puede comprender una botella de depósito conectada a un activador de bomba, en el que la botella de depósito contiene múltiples dosis de la formulación líquida, y el activador de bomba está medido para administrar un volumen específico que es una fracción de la formulación líquida contenida en la botella de depósito. En algunas realizaciones, el activador de bomba está medido para suministrar alrededor de 50 µl de la formulación líquida por pulverización. El aparato de bomba nasal puede

- comprender un filtro para evitar el reflujo con el fin de reducir el ingreso de contaminantes (por ejemplo, bacterianos) en la botella de depósito. En algunas realizaciones, el aparato de bomba nasal comprende una trayectoria libre de metal para el suministro de la formulación líquida (por ejemplo, una trayectoria de plástico). En algunas realizaciones, el aparato de bomba utiliza material plástico que es estable a la radiación gamma (utilizado para esterilizar el aparato nasal). En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal está equipado con una bomba multidosis que comprende un filtro microbiano y un mecanismo de autobloqueo en el activador de bomba, por ejemplo un dispositivo de pulverización descrito en la patente de EE. UU. N.º 5.988.449.
- 5
- En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal es un dispositivo de administración nasal accionado por la respiración, tales como los dispositivos descritos en las patentes de EE. UU. N.º 7.784.460 y 7.854.227. Estos dispositivos pueden mejorar la administración a un sitio diana profundo en la cavidad nasal. En algunas realizaciones, un dispositivo de pulverización de dosis medida estándar se incorpora en una carcasa que permite al paciente soplar en una boquilla para activar el dispositivo. En algunas realizaciones, el dispositivo está compuesto por una boquilla de sellado cónico y una boquilla que incorporan una bomba de pulverización mecánica tradicional (por ejemplo, una bomba Equadel comercializada por Aptar Pharma), un resorte cargable, y un mecanismo de accionamiento por la respiración. El sistema se puede utilizar para administración de dosis únicas o múltiples. Un ejemplo de este tipo de dispositivo de administración de líquidos es el dispositivo OptiMist™ comercializado por OptiNose. Durante su uso, la pieza nasal del dispositivo se inserta en la fosa nasal y se sopla a través de la boquilla. Esto cierra el paladar blando, transfiere presión a la fosa nasal, abre conductos que proporcionan flujo de aire detrás del tabique nasal, y permite que el aire salga por la otra fosa nasal (flujo bidireccional). Como el dispositivo se activa mediante la respiración, las partículas pequeñas no pueden ingresar a los pulmones. Las modificaciones en el caudal y el tamaño de las partículas permiten dirigirse a regiones nasales específicas.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal es un dispositivo de pulverización dosificadora de dosis unitaria adecuado para la administración única de la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio. En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal es un aparato de bomba de pulverización dosificadora de dosis múltiples adecuado para administraciones repetidas de un péptido de oxitocina. El tamaño de la gota, el volumen de la neblina, y el caudal se pueden modificar para dirigirse a regiones nasales específicas. La pulverización líquida puede proporcionar gotitas de tamaño entre 5 y 50 micrómetros para dirigirse al epitelio olfativo y/o respiratorio. Las gotitas más grandes viajan principalmente por la nasofaringe y son tragadas, mientras que las gotitas más pequeñas se dirigen al tejido pulmonar. El diámetro aerodinámico equivalente mediano de masa (MMAD) se utiliza para especificar el tamaño de la gota. El pH de la pulverización nasal está optimizado para administrar el péptido cargado en un estado mayoritariamente no ionizado. La nariz generalmente tolerará disoluciones que tengan un pH de alrededor de 3-8. La mucosa nasal generalmente puede absorber volúmenes de aproximadamente 100 µl antes de que se produzca la saturación y el líquido comience a gotear por la nariz. Por lo tanto, el volumen de la neblina puede ser de hasta 100 µl (inclusive). Para uso en mamíferos grandes, el volumen de la neblina puede ser de hasta (e incluyendo) 150 µl o más (por ejemplo, 600 µl o más). Para uso infantil y pediátrico, o para uso veterinario en animales más pequeños (por ejemplo, roedores, gatos), se podrían utilizar volúmenes de la neblina más pequeños (5-50 µl).
- En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal está diseñado ergonómicamente para facilitar el cumplimiento del paciente, tal como un aparato de bomba con un mecanismo de activación de accionamiento lateral. En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal comprende una bomba de pulverización dosificadora que funciona como un sistema cerrado, que no permite que entre aire en el aparato de bombeo, evitando así la contaminación por gérmenes transportados por el aire. En algunas realizaciones, el dispositivo para administración intranasal comprende una bomba de pulverización dosificadora que funciona con un filtro. El aire de ventilación es aspirado a través de un filtro montado dentro de la bomba, manteniendo los gérmenes transportados por el aire fuera del aparato de bomba. En algunas realizaciones, el dispositivo de administración intranasal que comprende un aparato de bomba nasal puede comprender además dispositivos microelectrónicos que pueden facilitar la transmisión de datos y la monitorización del tratamiento.
- En algunas realizaciones, la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en la que el péptido de oxitocina y los iones de magnesio están contenidos en uno cualquiera de los dispositivos para administración intranasal descritos aquí, y en la que las concentraciones del péptido de oxitocina y los iones de magnesio están dentro de cualquiera de los intervalos de concentración descritos aquí, como si todas y cada una de la combinación de dispositivo y concentración se describiera individualmente.
- Composiciones para uso en métodos de tratamiento
- A lo largo de los siguientes párrafos [], la referencia a un método de tratamiento debe interpretarse como la composición acuosa de un péptido de oxitocina y la sal de magnesio para uso de acuerdo con la descripción.
- Los términos "trastorno del espectro autista (TEA)" o "autismo" se refieren a un grupo de trastornos complejos del desarrollo cerebral. Estos trastornos se caracterizan, en diversos grados, por dificultades en la interacción social, en la comunicación verbal y no verbal, y conductas repetitivas. Con la publicación en mayo de 2013 de la quinta edición

del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), todos los trastornos del autismo se fusionaron en un diagnóstico general de TEA. Anteriormente, se reconocían como subtipos distintos, entre ellos el trastorno autista, el trastorno desintegrativo infantil, el trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), y el síndrome de Asperger. Véase <http://www.autismspeaks.org/what-autism>. Los expertos en la técnica 5 reconocerán que existe una superposición considerable de los síntomas del trastorno del espectro autista con muchos otros trastornos psiquiátricos. Los ejemplos de trastornos que presentan síntomas similares a los que se presentan en el trastorno del espectro autista incluyen, pero no se limitan a, el trastorno de ansiedad social, el trastorno obsesivo 10 compulsivo, el trastorno de la comunicación social (pragmática), y los trastornos del desarrollo neurológico que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Timothy, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Rett, y el síndrome de Williams.

El DSM-5 proporciona criterios de diagnóstico para el TEA, que incluyen: (A) Déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social en múltiples contextos, como se manifiesta, actualmente o históricamente, en los 15 siguientes ejemplos ilustrativos: (1) Déficits en la reciprocidad socioemocional, que oscilan, por ejemplo, desde un enfoque social anormal y la falta de una conversación normal de ida y vuelta; hasta una reducción en el intercambio de intereses, emociones, o afectos; hasta la incapacidad para iniciar o responder a las interacciones sociales; (2) Déficits en las conductas comunicativas no verbales utilizadas para la interacción social, que oscilan, por ejemplo, desde una comunicación verbal y no verbal mal integrada; hasta anomalías en el contacto visual y el lenguaje corporal 20 o déficits en la comprensión y el uso de gestos; hasta una falta total de expresiones faciales y comunicación no verbal; y (3) Déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones, que oscilan, por ejemplo, desde dificultades para adaptar la conducta a diversos contextos sociales; hasta dificultades para compartir juegos imaginativos o hacer amigos; hasta la ausencia de interés en los compañeros; y (B) Patrones restringidos y repetitivos 25 de conducta, intereses o actividades, como se manifiestan, actualmente o históricamente, por al menos dos de los siguientes ejemplos ilustrativos: (1) Movimientos motores estereotipados o repetitivos, uso de objetos, o habla (por ejemplo, estereotipias motoras simples, alinear juguetes o dar vuelta objetos, ecolalia, frases idiosincrásicas); (2) Insistencia en la uniformidad, adherencia inflexible a rutinas, o patrones ritualizados o comportamiento verbal no verbal (por ejemplo, angustia extrema ante pequeños cambios, dificultades con las transiciones, patrones de pensamiento rígidos, rituales de saludo, necesidad de tomar la misma ruta o comer todos los días); (3) Intereses altamente 30 restringidos y fijados que son anormales en intensidad o enfoque (por ejemplo, fuerte apego o preocupación por objetos inusuales, interés excesivamente circunscrito o perseverante); y (4) Hiper- o hiporreactividad a la información sensorial o intereses inusuales en aspectos sensoriales del entorno (por ejemplo, aparente indiferencia al dolor/temperatura, respuesta adversa a sonidos o texturas específicos, oler o tocar objetos en exceso, fascinación visual por las luces o el movimiento). Véase <http://www.autismspeaks.org/what-autism/diagnosis/dsm-5-diagnostic-criteria>.

35 Los trastornos del espectro autista (TEA) se caracterizan por dificultades de interacción social, desafíos de comunicación, y una tendencia a participar en comportamientos repetitivos. Sin embargo, los síntomas y su gravedad varían ampliamente en estas tres áreas principales. El TEA puede estar asociado con discapacidad intelectual, 40 dificultades en la coordinación motora y la atención, y problemas de salud física tales como trastornos del sueño y gastrointestinales. El TEA puede estar asociado con síntomas psiquiátricos, incluida la ansiedad y la depresión. Véase, por ejemplo, Kim et al., *Autism* 2000, 4(2):117-132.

45 Se sabe que la oxitocina trata una serie de afecciones, entre ellas la ansiedad y los déficits sociales y de comunicación en los trastornos del espectro autista. Sin embargo, se ha observado que el efecto de la oxitocina en el tratamiento de los déficits sociales y de comunicación en el trastorno del espectro autista varía ampliamente entre pacientes. Es posible que las variaciones en la disponibilidad del receptor y la afinidad del receptor por la oxitocina sean responsables de la variación en el efecto. Los esfuerzos clínicos en el uso de formulaciones comerciales de oxitocina (por ejemplo, Syntocinon®) para tratar el TEA se han visto empañados por la falta de eficacia y la baja tolerabilidad. Debido a la baja 50 potencia y al alto volumen de las formulaciones de oxitocina actualmente disponibles, cuando se administran mediante pulverización nasal, la cantidad de fármaco absorbido es insuficiente para ser eficaces. La presente descripción proporciona un método para administrar un péptido de oxitocina en una formulación más potente y un volumen menor, de modo que se pueda administrar una cantidad eficaz de la formulación utilizando un dispositivo nasal para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, o déficits sociales y de comunicación.

55 En un aspecto, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o una ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la cantidad efectiva se suministra mediante administración intranasal en un volumen que se absorbe fácilmente en la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el volumen que permite la fácil absorción del péptido de oxitocina y los iones de magnesio en la cavidad nasal está entre alrededor de 5 µl y alrededor de 1000 µl. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100.

65 En un aspecto, se proporciona un método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la cantidad efectiva se suministra mediante administración

intranasal en un volumen de entre alrededor de 5  $\mu$ l y alrededor de 1000  $\mu$ l. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100. En algunas realizaciones, el método es para tratar uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista. En algunas realizaciones, el método es para tratar un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista. En algunas realizaciones, el método es para reducir los déficits sociales y de comunicación. En algunas realizaciones, el método es para tratar o disminuir la ansiedad.

5 El magnesio está implicado en muchos aspectos de la vida y la salud, tales como la producción de energía, la absorción de oxígeno, el funcionamiento del sistema nervioso central, el equilibrio electrolítico, el metabolismo de la glucosa y la actividad muscular. También se ha descubierto que el magnesio es clínicamente eficaz para disminuir los déficits sociales y de comunicación en niños con trastorno del espectro autista. Véase Mousain-Bosc et al., Magnes. Res. 2006, 19(1):53-62. La coadministración de oxitocina e iones de magnesio de la presente descripción da como resultado una mejora sinérgica o mejorada en el comportamiento social y disminuciones en la ansiedad con respecto a la administración de oxitocina sola. Los mecanismos subyacentes a estos efectos no están claros, pero es probable que impliquen un bloqueo no competitivo del receptor del neurotransmisor *N*-metil D-aspartato (NMDA), o un aumento en la afinidad de la acción del receptor de oxitocina como modulador alostérico, o ambos.

10 En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunos aspectos, se proporciona un método para aliviar o reducir uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general de alivio o reducción del síntoma que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un inicio de efecto más rápido y/o un efecto más duradero que el que se produciría después de la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes. Los ejemplos de síntomas asociados con un trastorno del espectro autista incluyen, pero no se limitan a, déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social, ansiedad social, y conductas, intereses y actividades repetitivas restringidas. Otros comportamientos y características que también se observan en personas con trastorno del espectro autista incluyen aversión al contacto físico, ansiedad generalizada, voz monótona o incapacidad para modular el volumen de la voz, incapacidad para desarrollar relaciones con los compañeros, falta de placer e intereses compartidos y falta de reciprocidad social o emocional. Los ejemplos de trastornos que presentan síntomas similares a los que se presentan en el trastorno del espectro autista incluyen, pero no se limitan a, el trastorno de ansiedad social, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de la comunicación social (pragmática), y los trastornos del desarrollo neurológico que incluyen, pero no se limitan a, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Timothy, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Rett, y el síndrome de Williams.

15 40 45 50 55 60 65 El síndrome de Prader-Willi es una enfermedad genética compleja que afecta a muchas partes del cuerpo y es causada por una pérdida de función de los genes en una región particular del cromosoma 15. Las personas con síndrome de Prader-Willi a menudo tienen un deterioro intelectual y dificultades de aprendizaje de leves a moderados, y muchas presentan problemas de conducta que incluyen arrebatos de ira, terquedad, comportamiento manipulador, y conductas obsesivo-compulsivas que incluyen pellizcarse la piel. Otros síntomas que a menudo se observan en personas con síndrome de Prader-Willi son déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social, ansiedad e irritabilidad, y problemas de sueño.

20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio. En algunas realizaciones, la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un inicio de efecto más rápido y/o un efecto más duradero que el que se produciría después de la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes. En una realización, la descripción proporciona un método para tratar el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administra por vía intranasal en una formulación líquida, y el volumen de la formulación líquida administrado está entre alrededor de 5  $\mu$ l y alrededor de 1000  $\mu$ l. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100.

- En algunos aspectos, se proporciona un método para aliviar o reducir uno o más síntomas asociados con el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio. Los ejemplos de síntomas asociados con el síndrome de Prader-Willi incluyen, pero no se limitan a, déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social, ansiedad e irritabilidad, y problemas para dormir. En algunas realizaciones, la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general de alivio o reducción del síntoma que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un inicio de efecto más rápido y/o un efecto más duradero que el que se produciría después de la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes. Los ejemplos de síntomas asociados con el síndrome de Prader-Willi incluyen, pero no se limitan a, déficits persistentes en la comunicación social y la interacción social, ansiedad e irritabilidad, y problemas para dormir. En una realización, la descripción proporciona un método para tratar el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administra por vía intranasal en una formulación líquida, y el volumen de la formulación líquida administrado está entre alrededor de 5 µl y alrededor de 1000 µl.
- En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar la ansiedad asociada con el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio. En algunas realizaciones, la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general de alivio o reducción de la ansiedad que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un inicio de efecto más rápido y/o un efecto más duradero que el que se produciría después de la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes. En una realización, la descripción proporciona un método para tratar la ansiedad asociada con el síndrome de Prader-Willi, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administra por vía intranasal en una formulación líquida, y el volumen de la formulación líquida administrado está entre alrededor de 5 µl y alrededor de 1000 µl. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100.
- En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar déficits sociales y de comunicación, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En un aspecto, la descripción proporciona un método para tratar la ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general en la reducción de los déficits sociales y de comunicación y/o la ansiedad que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100. En algunas realizaciones, los déficits sociales y de comunicación son un deterioro en las habilidades de comunicación y/o interacción social, una falta de contacto visual, y/o una incapacidad para formar y/o mantener relaciones sociales.
- En algunos aspectos, se proporciona un método para tratar la ansiedad asociada con el trastorno del espectro autista, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio. En algunas realizaciones, la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un efecto general de alivio o reducción de la ansiedad que es mayor que la suma de los efectos de dosis equivalentes del péptido de oxitocina y la sal de magnesio administradas individualmente. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran en una dosis que produce un inicio de efecto más rápido y/o un efecto más duradero que el que se produciría después de la administración de los agentes individuales utilizados solos en cantidades equivalentes. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100. El péptido de oxitocina y los iones de magnesio pueden administrarse concurrentemente.
- Se ha demostrado que la interleucina-6 (IL-6) induce la elevación de la expresión del receptor de oxitocina en diversos tejidos (por ejemplo, Young et al., J. Neuroendocrinology, 1997; 9:859-65). Por lo tanto, los niveles séricos de IL-6 pueden utilizarse como biomarcador de la eficacia potencial de la oxitocina, por ejemplo cuando se administra por vía nasal con magnesio.

En algunos aspectos, IL-6 se utiliza como un biomarcador de eficacia de la administración del péptido de oxitocina en un sujeto de acuerdo con un método detallado aquí para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad, y para seleccionar un sujeto para la aplicación de los métodos. En algunas realizaciones, se utiliza IL-6 para seleccionar un sujeto (por ejemplo, un ser humano) para la administración de un péptido de oxitocina (por ejemplo, administración nasal de un péptido de oxitocina en combinación con iones de magnesio).

En algunas realizaciones, el sujeto se selecciona para el tratamiento en función de que el sujeto tiene un alto nivel de IL-6. El nivel de IL-6 puede ser alto en comparación con un control o referencia. En algunas realizaciones, un nivel de IL-6 es alto en comparación con un control o referencia si es significativamente mayor que el control o referencia según lo determinado por un análisis estadístico apropiado. En algunas realizaciones, un nivel de IL-6 es alto en comparación con un control o referencia si es al menos una desviación estándar mayor que el control o referencia. En algunas realizaciones, el control es un valor para el nivel de IL-6 determinado en sujetos sanos de la misma edad y género. En algunas realizaciones, la referencia es un valor informado para el nivel de IL-6, tal como un valor informado para IL-6 en sujetos sanos de la misma edad y género. En algunas realizaciones, el nivel de IL-6 se determina como el nivel de IL-6 en una muestra (tal como una muestra de tejido o fluido) del sujeto, que incluye, sin limitación, sangre completa, suero, plasma, lágrimas, y similares. El nivel de IL-6 en una muestra se puede determinar mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como mediante inmunoensayo, por ejemplo ensayo basado en ELISA. Véase por ejemplo Yang, C-J., et al. *Neuroscience* 284: 290-296, 2015; Emanuele, E., et al. *Neuroscience letters* 471(3): 162-165, 2010; Ashwood, P., et al. *Brain, behavior, and immunity* 25(1): 40-45, 2011; y Malik, M., et al. *Immunobiology* 216(1): 80-85, 2011.

En algunas realizaciones, el método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad, comprende medir el nivel de IL-6 (por ejemplo, nivel sérico de IL-6) en un sujeto, y administrar a un sujeto que tiene un alto nivel de IL-6 una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio.

En un aspecto, el método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado, comprende además administrar al sujeto una cantidad efectiva de interleucina-6 (IL-6). En algunas realizaciones, la cantidad efectiva de IL-6 da como resultado un aumento en la expresión del receptor de oxitocina (OTR) en el sujeto. En algunas realizaciones, de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí en los que se administra IL-6 al sujeto, el péptido de oxitocina y la IL-6 pueden administrarse de manera concurrente o secuencial. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra simultáneamente con la IL-6 en la misma dosis unitaria. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra simultáneamente con la IL-6 pero en dosis unitarias o formulaciones separadas. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y la IL-6 se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, la IL-6 se administra al sujeto en una primera administración y después el péptido de oxitocina se administra al sujeto en una segunda administración. En algunas de estas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra entre alrededor de 1 minuto y alrededor de 4 horas después de la administración de la IL-6. En algunas de estas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra entre alrededor de 1 minuto y alrededor de 4 horas, entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 4 horas, entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 3 horas, entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 2 horas, entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 1 hora, entre alrededor de 10 minutos y alrededor de 30 minutos, entre alrededor de 20 minutos y alrededor de 4 horas, entre alrededor de 20 minutos y alrededor de 3 horas, entre alrededor de 20 minutos y alrededor de 1 hora, entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 4 horas, entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 3 horas, entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 2 horas, entre alrededor de 30 minutos y alrededor de 1 hora después de la administración de la IL-6. En algunas de estas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra alrededor de 1 minuto, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 90 minutos, alrededor de 120 minutos, alrededor de 150 minutos, alrededor de 180 minutos, alrededor de 210 minutos, o alrededor de 240 minutos después de la administración de la IL-6. En algunas de estas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 20 minutos, o alrededor de 30 minutos después de la administración de la IL-6. En una realización, primero se administra el péptido de oxitocina al sujeto y después se administra la IL-6. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. En algunas de estas realizaciones, los iones de magnesio se administran simultáneamente con el péptido de oxitocina y/o IL-6, antes de cualquiera o antes de tanto el péptido de oxitocina como la IL-6, o después de cualquiera o después de tanto el péptido de oxitocina como la IL-6.

El péptido de oxitocina y los iones de magnesio pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes a un sujeto que los necesite. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra mediante administración mucosa craneofacial (por ejemplo, administración nasal, bucal, sublingual u ocular). En una realización, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran por vía intranasal en la misma formulación. En una realización, el péptido de oxitocina se administra a través de la mucosa craneofacial y los iones de magnesio se administran sistémicamente, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, o intratecal.

En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina se administra mediante administración intranasal. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administran mediante administración intranasal. El péptido de oxitocina y/o los iones de magnesio se pueden administrar al tejido mucoso dentro de la cavidad nasal utilizando un dispositivo adecuado para administración intranasal, tal como el dispositivo de administración nasal descrito aquí. Las regiones adecuadas dentro de la cavidad nasal incluyen, pero no se limitan a, los dos tercios inferiores de la cavidad nasal, o el tercio superior, o todo el pasaje nasal. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y/o los iones de magnesio se administran en el tercio superior de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y/o los iones de magnesio se administran en los dos tercios inferiores de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina y/o los iones de magnesio se administran específicamente para alcanzar tanto los dos tercios inferiores como el tercio superior de la cavidad nasal. En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, o un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, que comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el método es para tratar déficits sociales y de comunicación o ansiedad.

En algunas realizaciones, de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos aquí en los que se administra IL-6 al sujeto, la IL-6 se administra mediante administración intranasal. La IL-6 se puede administrar al tejido mucoso dentro de la cavidad nasal utilizando un dispositivo adecuado para administración intranasal, tal como el dispositivo de administración nasal descrito aquí. En algunas realizaciones, la IL-6 se administra por vía sistémica, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, o intratecal.

En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1). En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 8 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 800 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 400 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 300 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 200 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 100 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 80 µg, alrededor de 8 µg a alrededor de 50 µg, alrededor de 10 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 10 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 10 µg a alrededor de 200 µg, alrededor de 10 µg a alrededor de 100 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 800 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 400 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 200 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 160 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 120 µg, alrededor de 16 µg a alrededor de 80 µg, alrededor de 20 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 20 µg a alrededor de 800 µg, alrededor de 20 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 20 µg a alrededor de 200 µg, alrededor de 20 µg a alrededor de 100 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 300 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 120 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 90 µg, alrededor de 50 µg a alrededor de 1000 µg, alrededor de 50 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 50 µg a alrededor de 250 µg, alrededor de 50 µg a alrededor de 100 µg, o alrededor de 50 µg a alrededor de 80 µg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 8 µg, alrededor de 16 µg, alrededor de 32 µg, alrededor de 48 µg, alrededor de 64 µg, alrededor de 80 µg, alrededor de 96 µg, alrededor de 128 µg, alrededor de 256 µg, alrededor de 10 µg, alrededor de 20 µg, alrededor de 30 µg, alrededor de 40 µg, alrededor de 50 µg, alrededor de 60 µg, alrededor de 70 µg, alrededor de 80 µg, alrededor de 90 µg, alrededor de 100 µg, alrededor de 120 µg, alrededor de 150 µg, alrededor de 200 µg, alrededor de 400 µg, alrededor de 600 µg, alrededor de 800 µg o alrededor de 100 µg. En una realización preferida, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 8 µg a alrededor de 120 µg, alrededor de 15 µg a alrededor de 120 µg, alrededor de 30 µg a alrededor de 120 µg, o alrededor de 66 µg.

En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 4 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 400 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 200 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 150 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 100 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 50 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 40 UI, alrededor de 4 UI a alrededor de 25 UI, alrededor de 5 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 5 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 5 UI a alrededor de 100 UI, alrededor de 5 UI a alrededor de 50 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 400 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 200 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 100 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 80 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 60 UI, alrededor de 8 UI a alrededor de 40 UI, alrededor de 10 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 10 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 10 UI a alrededor de 100 UI, alrededor de 10 UI a alrededor de 50 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 150 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 60 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 45 UI, alrededor de 25 UI a alrededor de 500 UI, alrededor de 25 UI a alrededor de 250 UI, alrededor de 25 UI a alrededor de 125 UI, alrededor de 25 UI a alrededor de 50 UI, o alrededor de 25 UI a alrededor de 40 UI. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 4 UI, alrededor de 8 UI, alrededor de 16 UI, alrededor de 24 UI, alrededor de 32 UI, alrededor de 40 UI, alrededor de 48 UI, alrededor de 64 UI, alrededor de 128 UI, alrededor de 5 UI, alrededor de 10 UI, alrededor de 15 UI, alrededor de 20 UI, alrededor de 25 UI, alrededor de 30 UI, alrededor de 35 UI, alrededor de 40 UI, alrededor de 45 UI, alrededor de 50 UI, alrededor de 60 UI, alrededor de 75 UI, alrededor de 100 UI, alrededor de 200 UI, alrededor de

de 300 UI, alrededor de 400 UI o alrededor de 50 UI. En una realización preferida, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 4 UI a alrededor de 60 UI, alrededor de 7,5 UI a alrededor de 60 UI, alrededor de 15 UI a alrededor de 60 UI, o alrededor de 30 UI.

- 5 La dosis o cantidad de oxitocina en la combinación es, en una realización, eficaz para proporcionar una mejora clínicamente medible en un síntoma de un trastorno del espectro autista o un trastorno relacionado. La combinación de oxitocina y iones de magnesio proporciona un efecto sinérgico o potenciado para mejorar el trastorno del espectro autista o un trastorno relacionado. En algunas realizaciones, la oxitocina se administra en una dosis subterapéuticamente efectiva con respecto a una dosis de oxitocina administrada como agente único. La dosis de oxitocina como agente único depende, en parte, de la vía de administración. Por consiguiente, la dosis de oxitocina en la terapia combinada descrita aquí también dependerá, en parte, de la vía de administración.

10

La dosis óptima de iones de magnesio puede depender del trastorno o síntoma específico, del tipo de efecto sinérgico o mejorado deseado, y de otros factores tal como la vía de administración. La dosis óptima puede medirse en la cantidad total de iones de magnesio administrados, o en la concentración de iones de magnesio en la formulación administrada. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio administrada es alrededor de 50 µg a alrededor de 68 mg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio administrada es alrededor de 50 µg a alrededor de 34 mg, o alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio administrada es alrededor de 1,3 mg, o alrededor de 2,6 mg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio administrada es alrededor de 1,2 mg, o alrededor de 2,4 mg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio administrada es alrededor de 50 µg a alrededor de 17 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 8 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 4 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 2 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 1 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 100 µg a alrededor de 68 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 34 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 17 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 8 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 4 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 2 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 1 mg, alrededor de 100 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 200 µg a alrededor de 68 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 34 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 17 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 8 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 4 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 2 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 1 mg, alrededor de 200 µg a alrededor de 500 µg, alrededor de 500 µg a alrededor de 68 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 34 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 17 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 8 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 5 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 4 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 3 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 2 mg, alrededor de 500 µg a alrededor de 1 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 68 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 34 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 17 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 6 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 5 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 4 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 2 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 6 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 5 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 4 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 3 mg, alrededor de 1,5 mg a alrededor de 2 mg, alrededor de 1,3 mg a alrededor de 2,6 mg o alrededor de 1,2 mg a alrededor de 2,4 mg. En algunas realizaciones, los iones de magnesio se proporcionan utilizando una sal de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio y/o cloruro de magnesio).

En algunas realizaciones, la sal de magnesio administrada comprende cloruro de magnesio, y la dosis efectiva de la sal de magnesio es alrededor de 0,48 mg a alrededor de 600 mg de cloruro de magnesio hexahidratado ( $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ , MW 203,3). En algunas realizaciones, la dosis efectiva de cloruro de magnesio hexahidratado es alrededor de 0,48 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 50 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg, o alrededor de 12 mg a alrededor de 24 mg. En algunas realizaciones preferidas, la dosis efectiva de cloruro de magnesio hexahidratado es alrededor de 6 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 24 mg o alrededor de 30 mg.

En algunas realizaciones, la sal de magnesio administrada es citrato de magnesio, y la dosis efectiva de la sal de magnesio es alrededor de 0,48 mg a alrededor de 600 mg de citrato de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de citrato de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio dibásico anhídrico, MW. 214.4) es alrededor de 0,48 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 50 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 600 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 150 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 75 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 50 mg, alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg, o alrededor de 12 mg a alrededor de 24 mg. En algunas realizaciones preferidas, la dosis efectiva de citrato de magnesio (por ejemplo, citrato de magnesio dibásico anhídrico, MW. 214.4) es alrededor de 6 mg, alrededor de 12 mg, alrededor de 18 mg, alrededor de 24 mg o alrededor de 30 mg. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de citrato de magnesio es alrededor de 0,48 mg a alrededor de 12 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 5 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 2,5 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 5 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 2 mg, alrededor de

- de 2 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 2 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 2 mg a alrededor de 6 mg, alrededor de 2 mg a alrededor de 4 mg, alrededor de 3 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 4 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 4 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 4 mg a alrededor de 6 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 8 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 7 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 6 mg, alrededor de 6 mg a alrededor de 10 mg, alrededor de 6 mg a alrededor de 8 mg, o alrededor de 6 mg a alrededor de 7 mg. Si se sustituye citrato de magnesio por otras sales de magnesio, la dosis efectiva de la sal de magnesio proporciona una cantidad de iones de magnesio equivalente a la proporcionada por el citrato de magnesio.
- 10 Se pretende y se entiende que todas y cada una de las dosis de los iones de magnesio descritas aquí se pueden combinar con todas y cada una de las dosis del péptido de oxitocina descritas aquí como si cada combinación se indicara individualmente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 0,5 µg a alrededor de 2000 µg, y la dosis efectiva de los iones de magnesio es alrededor de 50 µg a alrededor de 68 mg de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 15 µg a alrededor de 120 µg (por ejemplo, alrededor de 60 µg o alrededor de 66 µg), y la dosis efectiva de los iones de magnesio es equivalente a la cantidad de iones de magnesio proporcionada por alrededor de 10 mg a alrededor de 30 mg (por ejemplo, alrededor de 12 mg o alrededor de 24 mg) de citrato de magnesio.
- 15 En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o una ansiedad, que comprende administrar (por ejemplo, mediante administración intranasal) a un sujeto que lo necesita una dosis eficaz de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la relación molar entre la dosis del péptido de oxitocina administrada y la dosis de los iones de magnesio administrada está entre alrededor de 1:800, alrededor de 1:1000, alrededor de 1:1100, alrededor de 1:1200, alrededor de 1:1400, alrededor de 1:1600, o cualquiera de las relaciones OT/Mg (m) descritas aquí para la formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio. En algunas de estas realizaciones, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1). En algunas de estas realizaciones, los iones de magnesio son proporcionados por citrato de magnesio y/o cloruro de magnesio. En algunas de estas realizaciones, los déficits sociales y de comunicación son un deterioro en las habilidades de comunicación y/o interacción social, una falta de contacto visual, y/o una incapacidad para formar y/o mantener relaciones sociales.
- 20 En una realización, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o una ansiedad, que comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una dosis de alrededor de 8 µg a alrededor de 300 µg, alrededor de 15 µg a alrededor de 120 µg, o alrededor de 66 µg de un péptido de oxitocina, y una dosis de alrededor de 50 µg a alrededor de 68 mg, alrededor de 50 µg a alrededor de 34 mg, alrededor de 1 mg a alrededor de 3 mg, alrededor de 1,3 mg, o alrededor de 2,6 mg de magnesio o iones de magnesio. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio descrita aquí. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio en una formulación líquida de entre alrededor de 5 µl y alrededor de 1000 µl en volumen. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación o composición de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml (por ejemplo, alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml) de oxitocina y entre alrededor de 1 mg/ml y alrededor de 30 mg/ml de magnesio o iones de magnesio. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml (por ejemplo, alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml o alrededor de 0,15 mg/ml y alrededor de 1,5 mg/ml) de oxitocina y entre alrededor de 1% y alrededor de 25% (en peso) (por ejemplo, alrededor de 1% a alrededor de 15% o alrededor de 10% a alrededor de 14%) de citrato de magnesio. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (por ejemplo, alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml o alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml) de oxitocina y entre alrededor de 1% y alrededor de 25% (en peso) (por ejemplo, alrededor de 1% a alrededor de 15%, alrededor de 10% a alrededor de 14%, o alrededor de 12%) de citrato de magnesio. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende entre alrededor de 0,01 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml (por ejemplo, alrededor de 0,1 mg/ml y alrededor de 16 mg/ml o alrededor de 0,15 mg/ml y alrededor de 1,5 mg/ml) de oxitocina y entre alrededor de 1% y alrededor de 25% (en peso) (por ejemplo, alrededor de 1% a alrededor de 15%, alrededor de 8% a alrededor de 12%, o alrededor de 10%) de cloruro de magnesio hexahidratado. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio que comprende entre alrededor de 5 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml (por ejemplo, alrededor de 50 UI/ml y alrededor de 8000 UI/ml o alrededor de 75 UI/ml y alrededor de 750 UI/ml) de oxitocina y entre alrededor de 1% y alrededor de 25% (en peso) (por ejemplo, alrededor de 1% a alrededor de 15%, alrededor de 8% a alrededor de 12%, o alrededor de 10%) de cloruro de magnesio hexahidratado.

En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio comprende alrededor de 8 µg (o 4 UI) a alrededor de 1000 µg (o 500 UI) del péptido de oxitocina administrado en una disolución acuosa que contiene alrededor de 0,11% a alrededor de 1,65% (p/v) de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio comprende alrededor de 15 µg (o 7,5 UI) a alrededor de 120 µg (o alrededor de 60 UI) (por ejemplo, alrededor de 60 µg o 30 UI) del péptido de oxitocina administrado en una disolución acuosa que contiene alrededor de 1,1% a alrededor de 1,6% (por ejemplo, alrededor de 1,2% o alrededor de 1,35%) de magnesio. En una realización, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio comprende alrededor de 60 µg (o 30 UI) del péptido de oxitocina administrado en una disolución acuosa que contiene alrededor de 1,2% o alrededor de 1,35% de magnesio.

En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administra por vía intranasal en una formulación líquida, y el volumen de la formulación líquida administrado está entre alrededor de 5 µl y alrededor de 1000 µl. En algunas realizaciones, el volumen administrado está entre alrededor de 5 µl y alrededor de 500 µl, entre alrededor de 5 µl y alrededor de 250 µl, entre alrededor de 5 µl y alrededor de 100 µl, entre alrededor de 5 µl y alrededor de 50 µl, entre alrededor de 10 µl y alrededor de 1000 µl, entre alrededor de 10 µl y alrededor de 500 µl, entre alrededor de 10 µl y alrededor de 250 µl, entre alrededor de 10 µl y alrededor de 100 µl, entre alrededor de 25 µl y alrededor de 1000 µl, entre alrededor de 25 µl y alrededor de 500 µl, entre alrededor de 25 µl y alrededor de 250 µl, entre alrededor de 25 µl y alrededor de 100 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 1000 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 750 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 500 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 450 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 300 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 250 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 200 µl, entre alrededor de 50 µl y alrededor de 150 µl, entre alrededor de 100 µl y alrededor de 500 µl, entre alrededor de 100 µl y alrededor de 400 µl, entre alrededor de 100 µl y alrededor de 300 µl, o entre alrededor de 100 µl y alrededor de 200 µl. En algunas realizaciones, el volumen administrado es alrededor de 50 µl, alrededor de 100 µl, alrededor de 150 µl, alrededor de 200 µl, alrededor de 250 µl, alrededor de 300 µl, alrededor de 350 µl, alrededor de 400 µl, alrededor de 450 µl, o alrededor de 500 µl. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio se administra por vía intranasal en una formulación líquida contenida en un dispositivo nasal descrito aquí.

La combinación de un péptido de oxitocina e iones de magnesio descrita aquí se puede utilizar para el tratamiento de cualquier déficit social y de comunicación tratable con oxitocina, tal como el deterioro de las habilidades de comunicación y/o la interacción social, la falta de contacto visual, y/o la incapacidad de formar y/o mantener relaciones sociales. Por lo tanto, se proporciona un método para tratar déficits sociales y de comunicación, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que el déficit social y de comunicación es un deterioro en las habilidades de comunicación y/o interacción social, falta de contacto visual, y/o una incapacidad para formar y/o mantener relaciones sociales. En una realización, el método comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio. En algunas realizaciones, la relación molar entre la cantidad del péptido de oxitocina y la cantidad de magnesio o iones de magnesio es alrededor de 1:1100.

En una realización, se proporciona un método para tratar un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o una ansiedad, que comprende administrar por vía intranasal a un sujeto que lo necesita (por ejemplo, un paciente humano o veterinario) una dosis efectiva de un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que la coadministración del péptido de oxitocina y los iones de magnesio produce un efecto sinérgico o mejorado. En algunas realizaciones, el péptido de oxitocina es oxitocina humana que consiste en Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly (SEQ. ID NO:1). En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina es alrededor de 8 µg (o 4 UI) a alrededor de 1000 µg (o 500 UI), más preferiblemente alrededor de 15 µg (o 7,5 UI) a alrededor de 120 µg (o 60 UI). En algunas realizaciones, la dosis efectiva de los iones de magnesio es alrededor de 50 µg a alrededor de 68 mg. En algunas realizaciones, los iones de magnesio se proporcionan utilizando una sal de magnesio (por ejemplo, cloruro de magnesio y/o citrato de magnesio) administrada en una cantidad para proporcionar alrededor de 50 µg a alrededor de 68 mg de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio se proporciona utilizando alrededor de 0,48 mg a alrededor de 600 mg de citrato de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva de iones de magnesio se proporciona utilizando alrededor de 0,42 mg a alrededor de 540 mg de cloruro de magnesio hexahidratado. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio comprende alrededor de 15 µg (o 7,5 UI) a alrededor de 120 µg (o 60 UI) (por ejemplo, alrededor de 60 µg o 30 UI) del péptido de oxitocina administrado en una disolución acuosa que contiene alrededor de 1,1% a alrededor de 1,54% (por ejemplo, alrededor de 1,2% o alrededor de 1,35%) (p/v) de magnesio. En algunas realizaciones, la dosis efectiva del péptido de oxitocina y los iones de magnesio comprende alrededor de 10 µg a alrededor de 120 µg (por ejemplo, alrededor de 66 µg) del péptido de oxitocina administrado en una disolución acuosa que contiene alrededor de 10% a alrededor de 14% (por ejemplo, alrededor de 12%) (p/v) de citrato de magnesio.

#### Kits

Se proporcionan aquí kits para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos aquí. Se proporcionan kits para uso en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad. En algunas realizaciones, el kit

comprende un péptido de oxitocina e iones de magnesio, en el que el péptido de oxitocina y los iones de magnesio están en una cantidad que produce un efecto sinérgico o mejorado cuando se usa en el tratamiento de un trastorno del espectro autista, un trastorno que manifiesta uno o más síntomas asociados con un trastorno del espectro autista, déficits sociales y de comunicación, o ansiedad, y un dispositivo para administración mucosal craneofacial (por ejemplo, administración intranasal) en un envase adecuado. Los kits pueden comprender además un inhibidor de proteasas y/o al menos un potenciador de la absorción. Los kits pueden comprender además IL-6. Otros kits pueden comprender además instrucciones que proporcionen información al usuario y/o al proveedor de atención médica para llevar a cabo cualquiera de los métodos descritos aquí. Los kits pueden comprender además reactivos/herramientas para medir los niveles de IL-6 en un sujeto, y opcionalmente instrucciones para predecir la eficacia de la oxitocina nasal y los iones de magnesio.

También se proporciona un kit que comprende una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio descrita aquí contenida en un dispositivo para administración mucosa craneofacial (por ejemplo, un dispositivo para administración intranasal tal como un aparato de bomba nasal) y un envase adecuado. El kit puede comprender además instrucciones para administrar la formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio a un sujeto que lo necesite.

Las instrucciones relativas al uso del kit describen en general cómo se utiliza el contenido del kit para llevar a cabo los métodos de la descripción. Las instrucciones suministradas en los kits suelen ser instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, una hoja de papel incluida en el kit), pero también son aceptables las instrucciones legibles por máquina (por ejemplo, instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico).

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son útiles para facilitar la comprensión de la descripción, se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden ser limitativos.

### Ejemplo 1: Preparación ejemplar de una formulación de péptido de oxitocina que contiene magnesio

#### Ejemplo 1A

La formulación del fármaco, que es hipertónica y tiene un pH de 4,5, consisten en oxitocina USP (150 UI/ml); cloruro de magnesio USP (como hexahidrato o sal anhidra); ácido cítrico USP (como forma anhidra o monohidrato); hidróxido de sodio NF; y agua estéril para inyección USP. La composición cuantitativa se proporciona en la Tabla 1. La relación molar de oxitocina a iones de magnesio en la formulación es alrededor de 1: 1679. Todos los ingredientes cumplen con los requisitos compendiales (USP/NF) de las monografías correspondientes.

Tabla 1

Componente	Composición		Función
	mg/ml	% en peso	
Oxitocina USP <sup>1</sup>	150 UI	Nota 1	Ingrediente activo
Cloruro de magnesio USP <sup>2</sup>	101,7	10,2	Sistema quelante
Ácido cítrico USP <sup>3</sup>	9,6	0,96	
Hidróxido de sodio NF	c.s. pH 4,5	c.s. pH 4,5	Ajuste del pH
Agua estéril para inyección USP	c.s.	c.s.	Disolvente
Total	aprox. 1000	100	

<sup>1</sup> La cantidad exacta de oxitocina a utilizar se basa en su actividad oxitólica según el certificado de análisis del proveedor.

<sup>2</sup> Los valores de composición del cloruro de magnesio representan los del hexahidrato; también se puede utilizar la sal anhidra, con el correspondiente ajuste de composición.

<sup>3</sup> Los valores de composición del ácido cítrico representan los de la forma anhidra; también puede utilizarse el monohidrato, con el correspondiente ajuste de composición.

El producto farmacéutico se fabrica disolviendo los ingredientes en agua estéril para inyección, filtrándolos de forma estéril, y envasándolos en un vial con una bomba a presión sin conservantes, y se prueba de acuerdo con la guía de pulverización nasal de la FDA de julio de 2002.

En un ejemplo, se preparó un lote de 10 l de la formulación de oxitocina que contiene magnesio de acuerdo con la composición proporcionada en la Tabla 1 de la siguiente manera: Se llenó el recipiente de formulación con agua hasta alrededor del 60% del volumen del lote requerido. Mientras agitaba a temperatura ambiente, se añadió en el siguiente orden las cantidades requeridas de: Cloruro de Sodio, Ácido Cítrico y Cloruro de Magnesio hexahidratado. Los materiales se disolvieron fácilmente. No se requirió calor, sólo agitación suave. Se ajustó el pH de la disolución a 4,5 con la adición de NaOH 1N. (Si se titula demasiado, se puede utilizar HCl al 10% para retrotitular hasta pH 4,5). Se añadió la cantidad necesaria de oxitocina y se agitó hasta disolverla. Se añadió agua para llevar el lote al peso/volumen final. Se agitó hasta que la disolución quedó homogénea.

#### Ejemplo 1B

La formulación del fármaco, que es isotónica y tiene un pH de 4,5, consiste en oxitocina USP (150 UI/ml); citrato de magnesio, cloruro de sodio USP; acetato de sodio trihidratado USP; ácido acético glacial USP, y agua estéril para inyección USP. Las composiciones cuantitativas se proporcionan en la Tabla 2. La relación molar de oxitocina a iones de magnesio en la formulación es alrededor de 1: 1992. El pH diana de 4,5 se selecciona en función de la estabilidad óptima de la formulación en este pH o cerca de él (Hawe, et al. Pharmaceut. Res. 2009, 26: 1679-1688). Todos los ingredientes cumplen con los requisitos compendiales (USP/NF) de las monografías correspondientes.

Para preparar una disolución madre de oxitocina, se añade oxitocina liofilizada (2 mg) a 1 ml de agua (USP), disolución salina fisiológica al 0,9% o disolución salina amortiguada con fosfato, en un recipiente de vidrio de 5 ml. La disolución se agita hasta que se disuelve toda la oxitocina, y el pH se ajusta entre 3,5 y 8,5, produciendo 1 ml de una formulación líquida de oxitocina 2 mg/ml (alrededor de 1000 UI/ml). Para uso como material clínico, la oxitocina y los excipientes se fabrican según las Buenas Prácticas de Fabricación actuales, y se someten a una esterilización terminal (filtración aséptica a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros) antes de introducirlos en una botella de depósito de vidrio y sellarlos con un activador de bomba. Se pueden producir diversas concentraciones de formulación a partir de este ejemplo aumentando o disminuyendo la cantidad de oxitocina. De este volumen de lote de 1 ml, se obtienen aproximadamente 10 dosis de oxitocina.

Tabla 2

Ingrediente	Concentración (mg/ml)
Oxitocina USP	0,283
Citrato de magnesio	120
Cloruro de sodio USP	4,675
Acetato de sodio trihidratado USP	6,805
Ácido cítrico USP	pH 4,5
Agua estéril para inyección USP	c.s.

#### Ejemplo 2: Modelo de rata de comportamiento social

Las ratas se trataron por vía intranasal con 20 µl (10 µl/fosa nasal) de una disolución que contenía disolución salina, 10 µg de oxitocina, una combinación de 12% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:1127 para oxitocina e iones de magnesio), o 12% de citrato de magnesio. Se utilizaron ocho (8) ratas en cada grupo de tratamiento. Cuarenta minutos después de la administración del fármaco por vía nasal, dos animales del mismo grupo de tratamiento se emparejaron y se colocaron en una cámara de prueba, y se registró su comportamiento social (olfatear, seguir, gatear por encima y por debajo, acicalamiento conjunto [compañero de acicalamiento] y juego de pelea) durante 10 minutos. El tiempo dedicado a la interacción social se muestra en la FIG. 1. Los resultados muestran evidencia de un efecto mejorado de la combinación de 12% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina en la mejora del comportamiento social.

#### Ejemplo 3: Modelo de rata de ansiedad

#### Ejemplo 3A

Las ratas se trataron por vía intranasal con 20 µl (10 µl/fosa nasal) de una disolución que contenía disolución salina, 10 µg de oxitocina, una combinación de 12% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:1127 para oxitocina e iones de magnesio), o 12% de citrato de magnesio. Se utilizaron ocho (8) ratas en cada grupo de tratamiento. Cincuenta minutos después de la administración del fármaco por vía nasal, los animales se colocaron en un laberinto de brazos radiales, y se evaluó su ansiedad mediante el número de entradas en los brazos abiertos que los animales hicieron durante un período de 5 minutos. Los números observados de entradas con los brazos abiertos se muestran en la FIG. 2. Los resultados muestran evidencia de un efecto sinérgico de la combinación de 12% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina en la reducción de la ansiedad.

#### Ejemplo 3B

Las ratas se trataron intranasalmente con 20 µl (10 µl/fosa nasal) de una disolución que contenía disolución salina, 3% de citrato de magnesio, 6% de citrato de magnesio, 16 µg de oxitocina, 10 µg de oxitocina, una combinación de 3% de citrato de magnesio y 16 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:176 para oxitocina a iones de magnesio), o una combinación de 6% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:563 para oxitocina a iones de magnesio). Se utilizaron ocho (8) ratas en cada grupo de tratamiento. Treinta minutos después de la administración del fármaco por vía nasal, los animales se expusieron a 5 minutos de estrés en una plataforma elevada, seguido inmediatamente de la colocación en un laberinto elevado en cruz durante 5 minutos. Su ansiedad se evaluó mediante el número de entradas en los brazos abiertos que los animales hicieron durante el período de 5 minutos. Los números observados de entradas en los brazos abiertos se muestran en la FIGS. 3A y 3B.

Los animales tratados con la combinación de 3% de citrato de magnesio y 16 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:176 para oxitocina a iones de magnesio) tuvieron menor ansiedad que los animales tratados con 3% de citrato de magnesio solo o con 16 µg de oxitocina sola, como lo indica el mayor número de entradas en los brazos abiertos. Por el contrario, los animales tratados con la combinación de 6% de citrato de magnesio y 10 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:563 para oxitocina a iones de magnesio) tuvieron mayor ansiedad que los animales tratados con 6% de citrato de magnesio solo o con 10 µg de oxitocina sola, como lo indica el menor número de entradas en los brazos abiertos.

Para evaluar más a fondo la ansiedad, se determina la latencia hasta la entrada en los brazos abiertos, el tiempo transcurrido en los brazos abiertos, y el número de entradas en los brazos cerrados.

Los experimentos se repiten con cantidades adicionales de citrato de magnesio y oxitocina, incluyendo, por ejemplo, 6% de citrato de magnesio solo, 20 µg de oxitocina sola, y una combinación de 6% de citrato de magnesio y 20 µg de oxitocina (relación molar de alrededor de 1:281 para oxitocina e iones de magnesio).

#### **Ejemplo 4: Un estudio de caso de un solo sujeto**

A un sujeto (por ejemplo un niño) con diagnóstico de trastorno del espectro autista se le administra por vía intranasal una formulación líquida que contiene entre 12 y 24 UI de oxitocina todas las mañanas y todas las noches durante un período de 3 días. Se evalúa el funcionamiento social y la ansiedad del sujeto. Despues de un período de reposo farmacológico de 4 días, se le administra al sujeto por vía intranasal una formulación líquida que contiene entre 3% y 12% de citrato de magnesio todas las mañanas y noches durante un período de 3 días, y se evalúa el funcionamiento social y la ansiedad del sujeto. Despues de un período de reposo farmacológico de 4 días, se le administra al sujeto por vía intranasal una formulación líquida que contiene una combinación de entre 12 y 24 UI de oxitocina y entre 3% y 12% de citrato de magnesio todas las mañanas y noches durante un período de 3 días, y se evalúa el funcionamiento social y la ansiedad del sujeto.

#### **Ejemplo 5: Pruebas clínicas en seres humanos**

Utilizando un diseño bi-enmascarado, aleatorizado, controlado con placebo, y paralelo, se prueban los efectos de un tratamiento intranasal de 6 semanas de duración con una combinación de oxitocina y magnesio dos veces al día en sujetos masculinos y femeninos, de 18 a 55 años de edad, con diagnóstico de trastorno del espectro autista. El criterio principal de valoración de la eficacia es el cambio en las puntuaciones de reciprocidad social medidas mediante el Esquema de Observación Diagnóstica del Autismo II antes y después del período de tratamiento bi-enmascarado. Los criterios de valoración secundarios consisten en uno o más de los siguientes:

(1) Cambios en las puntuaciones de comunicación y comportamiento restringido y repetitivo medidos mediante el Esquema de Observación Diagnóstica del Autismo II antes y al finalizar el período de tratamiento bi-enmascarado;

(2) Cambio en la ansiedad, medido a través del inventario de Ansiedad de Estado y Rasgo evaluado antes y al finalizar el período de tratamiento bi-enmascarado;

(3) Cambio en la depresión, medido mediante la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos evaluado antes y al finalizar el período de tratamiento bi-enmascarado;

(4) Cambio en la mirada ante señales sociales, evaluado antes y al finalizar el período de tratamiento bi-enmascarado;

(5) Cambios en las expresiones faciales y de voz analizados a partir de videos grabados cada dos semanas durante el período de prueba; y

(6) Cambio en las puntuaciones de Impresión Clínica Global y Evaluación Global del Funcionamiento evaluado cada dos semanas durante el período de prueba.

Los criterios de inclusión en el estudio consisten en lo siguiente:

1) Diagnosticado de trastorno del espectro autista según DSM-V;

2) Se superó el punto de corte para anomalías cualitativas en la interacción social recíproca (Dominio A) en la Entrevista de Diagnóstico de Autismo - Revisada; y

5 3) CI verbal superior a 85 y CI completo superior a 80 medido con la Escala de Inteligencia para Adultos Wechsler III.

Los criterios de exclusión del estudio consisten en lo siguiente:

10 1) Diagnóstico psiquiátrico primario distinto a los criterios de inclusión 1);

2) Inestabilidad actual debido a un diagnóstico psiquiátrico comórbido;

15 3) Historial de cambios en medicamentos o dosis de medicamentos psicotrópicos dentro del mes posterior a la aleatorización;

4) En tratamiento actual con psicotrópicos más de dos categorías;

20 5) Bajo tratamiento actual con atomoxetina o fenidato de metilo;

6) Historia de tratamiento continuo con oxitocina;

7) Historia de sensibilidad a la oxitocina;

25 8) Antecedentes de convulsiones o traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia durante más de 5 minutos; y

9) Historial de alcoholismo o abuso de sustancias o adicción.

30 **Ejemplo 6: Efectos de la oxitocina y el magnesio en el trastorno de ansiedad social**

Los sujetos que cumplen los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, cuarta edición, para la fobia social generalizada son asignados aleatoriamente al tratamiento con placebo nasal (disolución salina) - tratamiento A, oxitocina sola (30 UI) - tratamiento B, magnesio solo (10%) - tratamiento C, u oxitocina (30 UI) más magnesio (10%) - tratamiento D.

35 Despues de un período de prueba de 1 semana, monoenmascarado, con placebo, los pacientes reciben un tratamiento bi-enmascarado de 11 semanas de duración con los tratamientos A, B, C o D. Los pacientes reciben tratamientos dos veces al día a intervalos de aproximadamente 12 horas.

40 Opcionalmente, se toman los niveles séricos de IL-6 al final del período de preinclusión de 1 semana y al final del tratamiento de 11 semanas.

45 Se mide el número de personas que responden según el ítem de Mejora Global de la Impresión Clínica Global ("mucho mejor" o "muchísimo mejor"); el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de la Escala de Ansiedad Social de Liebowitz. De manera óptima, el nivel sérico de IL-6 se correlaciona con el grado de eficacia para determinar la efectividad de IL-6 como un biomarcador predictivo de eficacia. Se analizan los efectos de los grupos de tratamiento.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición acuosa formulada para administración intranasal para uso en el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno del espectro autista, un trastorno de ansiedad social, un trastorno obsesivo-compulsivo, un trastorno de la comunicación social, un trastorno por déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Timothy, síndrome del cromosoma X frágil, síndrome de Rett, o síndrome de Williams, en un individuo que lo necesita, en la que la composición comprende entre 8 µg y 1000 µg de un péptido de oxitocina y entre 0,11% y 1,65% (p/v) de iones de magnesio, en la que la relación molar del péptido de oxitocina a los 10 iones de magnesio es 1:800 a 1:1600, y en la que la composición produce un efecto sinérgico cuando se usa en dicho tratamiento.
- 15 2. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1000.
- 15 3. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1200.
- 20 4. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la relación molar del péptido de oxitocina a los iones de magnesio es 1:1400.
- 20 5. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que el trastorno es el síndrome de Prader-Willi.
- 25 6. La composición para el uso de la reivindicación 1, en la que la composición se administra en un volumen de entre 5 µl y 1000 µl.
- 25 7. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición comprende 8 µg a 80 µg del péptido de oxitocina.
- 30 8. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la composición está contenida en un dispositivo para administración intranasal.
- 30 9. La composición para el uso de la reivindicación 8, en la que el dispositivo es un aparato de bomba nasal; 35 opcionalmente en la que el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito unida a un activador de bomba; además, opcionalmente, el activador de bomba está medido para suministrar un volumen específico de 50 µl.
- 40 10. La composición para el uso de la reivindicación 9, en la que el aparato de bomba nasal comprende una botella de depósito unida a un aerosolizador.
- 40 11. La composición para el uso de la reivindicación 9 o 10, en la que el aparato de bomba nasal comprende uno o más de los siguientes: 45 (i) un filtro para evitar el reflujo; (ii) una trayectoria de fluido libre de metales; y (iii) un material plástico estable a la radiación gamma.
- 50 12. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el péptido de oxitocina es oxitocina humana que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 1.

FIG. 1

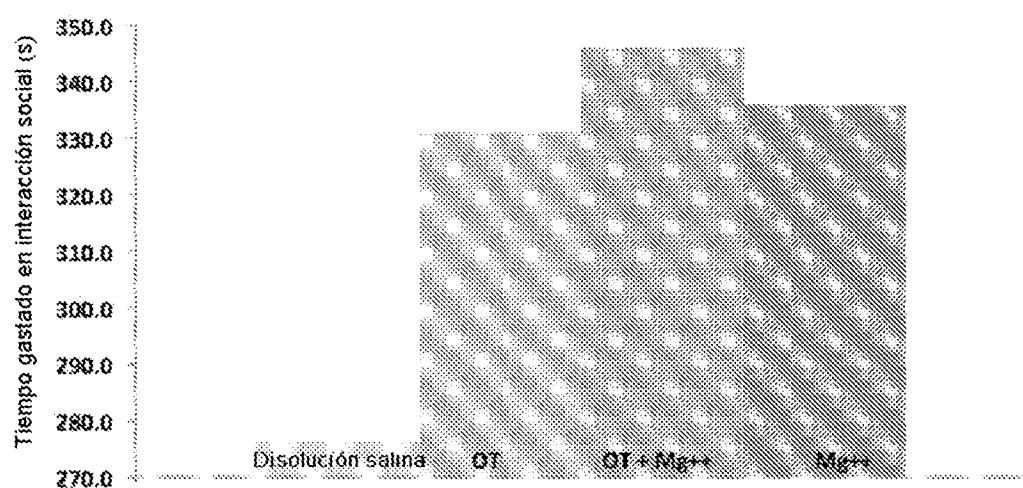


FIG. 2

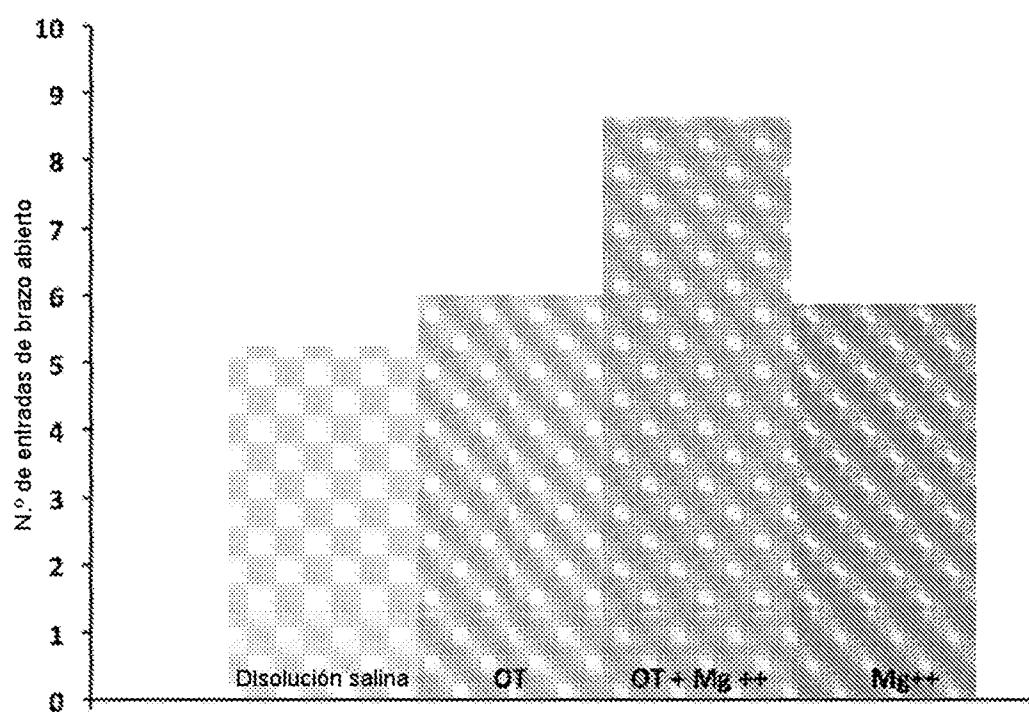


FIG. 3A

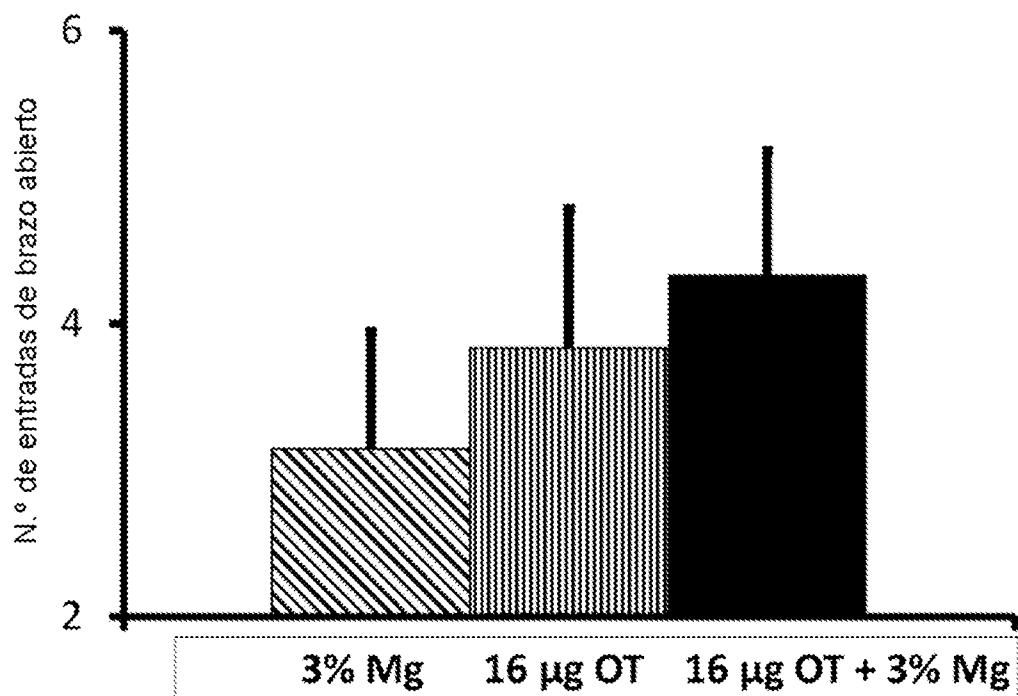


FIG. 3B

