



ANEXO IV

JUSTIFICACION DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS

MEMORIA CIENTÍFICA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

1ª ANUALIDAD

2ª ANUALIDAD

FINAL

Número Expediente: PNSD2009/021

Investigador Principal: Ana Polache Vengut

Otros Investigadores: Luis Granero Maciá, Teodoro Zornoza Sabina, Lucía Hipólito Cubedo, M^a José Sánchez Catalán y Lucía Martí Prats

Título Proyecto o subproyecto Terapia combinada con agentes secuestrantes de Acetaldehído y antagonistas de los receptores opioides como una nueva intervención terapéutica en el tratamiento farmacológico de las recaídas en la dependencia Alcohólica: estudios preclínicos

Título Proyecto coordinado en el que se integra (Sólo en caso de ser un subproyecto)

Organismo: Universitat de València

Centro: Facultat de Farmacia

Departamento: Farmàcia i Tecnologia Farmacèutica

Comunidad Autónoma: Comunidad Valenciana

Duración: 3 años

Fecha de inicio: 25 de Octubre de 2009

Fecha de finalización: 25 de Octubre de 2012

Año Convocatoria: 2009

Área Temática: Investigación sobre estrategias terapéuticas, buscando nuevos métodos de tratamiento, incluyendo dianas terapéuticas y diseño de nuevos fármacos.

Palabras Clave: alcoholismo, prevención recaídas, D-Penicilamina, L-Cisteína, antagonistas de receptores opioides, terapia combinada, Modelo ADE, estudios preclínicos

RESUMEN: (Objetivo, ámbito de estudio, sujetos de estudio, instrumentalización, resultados, conclusiones. Máximo 2.000 palabras.)

El proyecto desarrollado plantea una nueva estrategia terapéutica para el tratamiento de las recaídas basada en el uso combinado de antagonistas de los receptores opioides (naltrexona, actualmente en uso en la terapéutica de las recaídas en la dependencia



alcohólica, y β -funaltrexamina) y agentes secuestrantes del acetaldehído (L-Cisteína, L-Cys, y D-penicilamina, DP). En la tercera y última anualidad se ha evaluado la efectividad de la **Naltrexona** y de la combinación **Naltrexona + D-Penicilamina** a través de **estudios preclínicos** utilizando el modelo ADE, (Alcohol Deprivation Effect). Se trata de un **protocolo de larga duración** (en total 40 semanas) con fases de privación repetidas que se distribuyen aleatoriamente a lo largo de todo el periodo de duración y que permite reproducir perfectamente, y de una manera robusta, las **recaídas** producidas por la reexposición a pequeñas dosis del etanol y la eficacia de los tratamientos farmacológicos. Se ha utilizado la rata macho Wistar adulta como animal de experimentación. El tratamiento se inicia con un periodo de 8 semanas durante las cuales los animales, alojados en jaulas individuales, tienen acceso *ad libitum* a cuatro botellas de líquido: una botella con agua, y 3 botellas que contienen etanol al 5, 10 y 20% (v/v), respectivamente. Estas concentraciones de etanol son equiparables a las existentes en las bebidas alcohólicas más habituales (cerveza, vino y bebidas espirituosas). Posteriormente, los animales se someten a un periodo de privación de 2 semanas durante el cual tienen libre acceso a agua y comida. Tras este primer periodo de privación, los animales son alternativamente re-expuestos a etanol (se reintroducen de nuevo las tres botellas con etanol) y a periodos adicionales de privación a intervalos de tiempo irregulares, siendo la duración de los periodos de ingesta de etanol y de privación irregular, por ejemplo, 5 ± 1 semanas y 3 ± 1 semanas, respectivamente, con el fin de prevenir mecanismos comportamentales de adaptación. El tratamiento farmacológico en estudio (Naltrexona o Naltrexona más D-Penicilamina) se ha administrado al final del cuarto periodo de privación de forma análoga al método propuesto por el grupo liderado por R. Spanagel.

Como en el año anterior, desde el inicio del experimento se han controlado los pesos de los animales, así como la ingesta de agua y etanol y se ha comprobado en ambos casos la evolución ha sido similar a la observada en el grupo anterior de animales: el peso ha ido incrementándose desde aproximadamente 0.260 Kg al inicio del estudio hasta alrededor de 0.580 Kg en el momento de la instauración del tratamiento.

Tras el CUARTO periodo de privación, los animales se dividieron aleatoriamente en tres grupos de manera que su ingesta basal fuese similar: en un grupo se procedió a la **administración subcutánea de la Naltrexona** a la dosis de 2.5 mg/kg dos veces al día y además se les implanto una mini bomba osmótica **ALZET(modelo 2 ML1) cargada con vehículo**; en el segundo grupo se administró la Naltrexona a la misma dosis y además los animales recibieron **D-Penicilamina por vía subcutánea mediante mini bombas osmóticas ALZET(modelo 2 ML1) a velocidad constante de 0.25 mg/h** durante una semana (esta dosis en nuestros ensayos anteriores no fue capaz de bloquear el ADE). El tercer grupo (grupo control) de animales recibieron administraciones subcutáneas de



salino dos veces al día y se les implantó bombas osmóticas ALZET cargadas con el vehículo (agua).

Los resultados de este experimento se muestran en la Figura 1

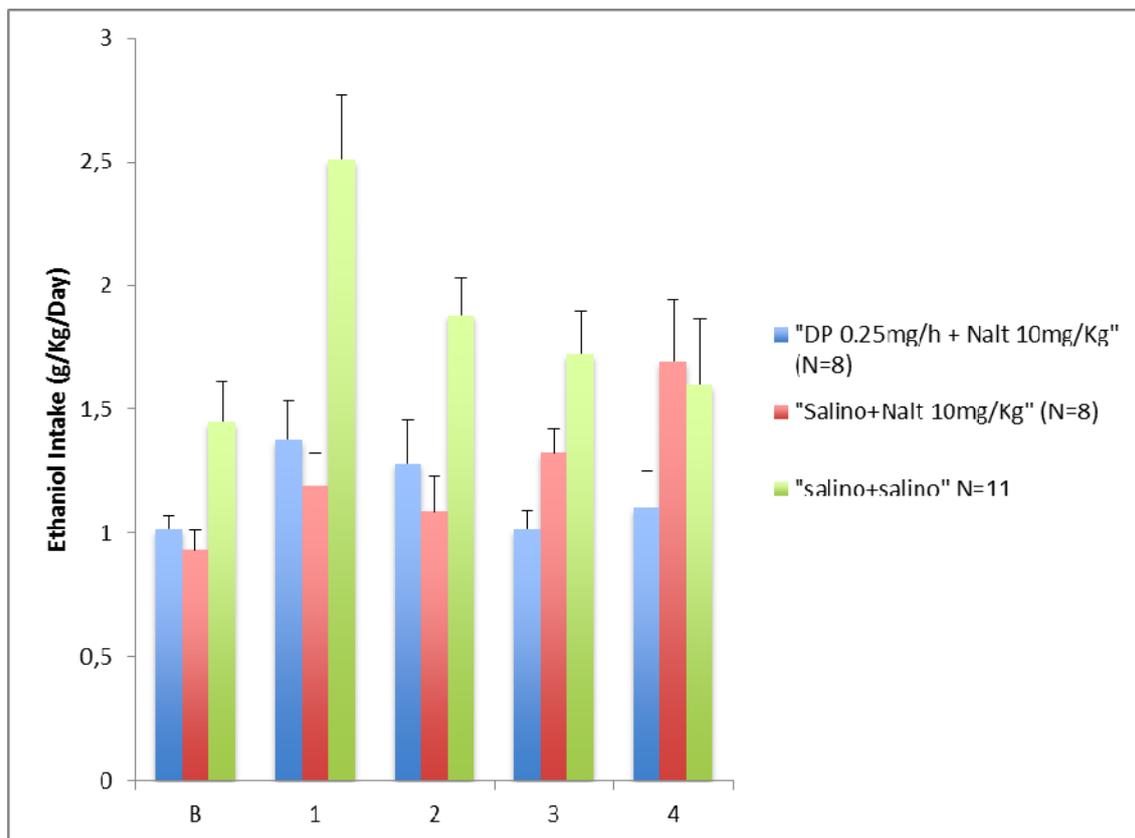


Figura 1. Ingesta total de etanol (g/kg/día) antes y después del cuarto periodo de privación tras la administración de vehículo, Naltrexona o Naltrexona más DP. El consumo basal de etanol se calculó como la media de ingesta de 3 días consecutivos.

Como se observa en la Figura 3, los animales que recibieron vehículo experimentaron un ADE evidente, es decir, tras el periodo de privación su consumo de etanol es claramente más elevado (2.56 g/Kg/día) que el consumo basal (1.45 g/Kg/día). Por el contrario, en los animales de los grupos tratados con Naltrexona y con Naltrexona + DP el consumo de alcohol tras el período de privación no se modificó, es decir, no experimentaron el fenómeno del ADE. El ANOVA mixto de dos vías indica la existencia de diferencias significativas en la interacción tiempo x tratamiento ($F(8,96)=5.167$; $p<10^{-4}$), así como en el factor tiempo ($F(8,96)=7.682$; $p<10^{-4}$) y en el factor tratamiento ($F(2,96)=8.23$, $p=0.002$). También cabe resaltar que en el grupo tratado con la combinación del antagonista opioide y el agente secuestrante, el consumo de alcohol se mantuvo al nivel del consumo basal durante todo el tratamiento, mientras que en el



grupo tratado con sólo con Naltrexona la ingesta de alcohol se incrementó, con respecto al basal en el cuarto día tras la reintroducción.

Adicionalmente y con el fin de alcanzar el Objetivo General 3 propuesto, se diseñó un experimento en el que se evaluó el efecto de la DP en el ADE tras su administración en el VTA posterior (VTAp). Para ello, tras el CUARTO periodo de privación, a los animales se les implantaron bilateralmente en el VTA, **2 mini bombas osmóticas ALZET (modelo 2001)** que liberaron DP en el VTA a la velocidad de 1.5 µg/h en cada hemisferio (3 µg/h en total) durante una semana. Un segundo grupo de animales (grupo control) fueron sometidos a la misma cirugía, pero en este caso las mini bombas osmóticas estaban cargadas con vehículo. Los resultados se muestran en la Figura 2.

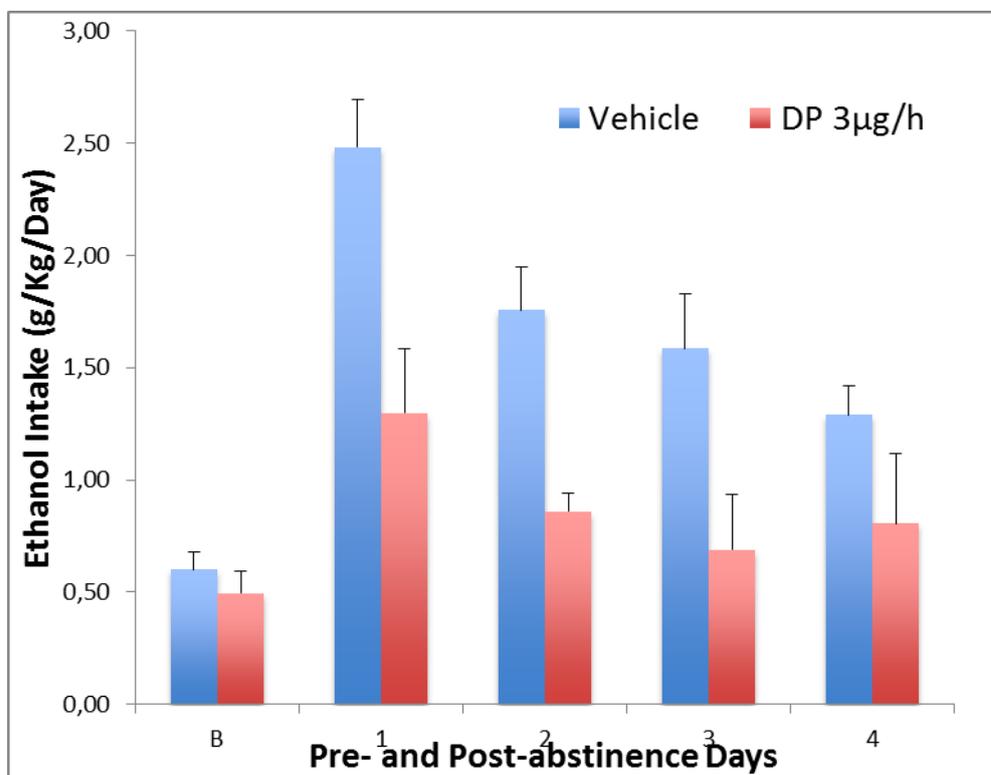


Figura 2. Ingesta total de etanol (g/kg/día) antes y después del cuarto periodo de privación tras la administración de DP en el VTA posterior. El consumo basal de etanol se calculó como la media de ingesta de 3 días consecutivos.

Como se observa en la Figura 2, el grupo tratado con vehículo mostró un claro incremento en el consumo de etanol tras su reintroducción, indicando la aparición de fenómeno ADE. Por el contrario, el tratamiento intrategmental con la DP previno, aparentemente, la aparición del ADE. El ANOVA mixto de dos vías indica la existencia de diferencias significativas en la interacción tiempo x tratamiento ($F(4,40) = 5.167$;



$p=0.014$), así como en el factor tiempo ($F(4,40)=19,968$; $p<10^{-4}$) y en el factor tratamiento ($F(1,10)=17,906$; $p=0,002$). Estos resultados demuestran, por una parte, que **el secuestro de acetaldehído en áreas concretas del cerebro fue suficiente para prevenir el ADE y, por otra, ponen en evidencia el papel desempeñado por el VTA posterior en el fenómeno de la recaída.**

Por otro lado, se ha puesto a punto el método analítico para medir niveles de DP en plasma y cerebro. Nuestro objetivo fue establecer una correlación entre eficacia antirecaída de la DP y niveles plasmáticos y cerebrales. Este aminoácido se cuantificó mediante HPLC utilizando un detector electroquímico (Antec, Leyden, The Netherlands). El potencial aplicado fue de $+0.8$ V (ISAAC cell, Antec, Leyden, The Netherlands). Las muestras y los patrones adecuadamente tratados se inyectaron en una columna C18 de $2.6 \mu\text{m}$ (mod. Kinetex C-18, Phenomenex, Torrance, United States). La fase móvil estaba compuesta de una solución acuosa que contenía NaCl 0.116 g/L, 1-octanesulfonic acid (0.54 g/L) y diammonium hydrogen citrate (4.52 g/L). El pH de la fase se ajustó a 3.1 , y fue bombeada a través de la columna a un flujo de 0.1 mL/min. Con el fin de cuantificar los niveles plasmáticos y cerebrales de DP a las dos velocidades de perfusión previamente utilizadas (0.25 y 1 mg/h), los animales se sometieron al protocolo detallado en la siguiente Figura (Figura 3). Los animales fueron canulados en la vena yugular derecha con el fin de facilitar la toma de muestras plasmáticas. Las muestras cerebrales se analizaron tras el sacrificio de los animales.

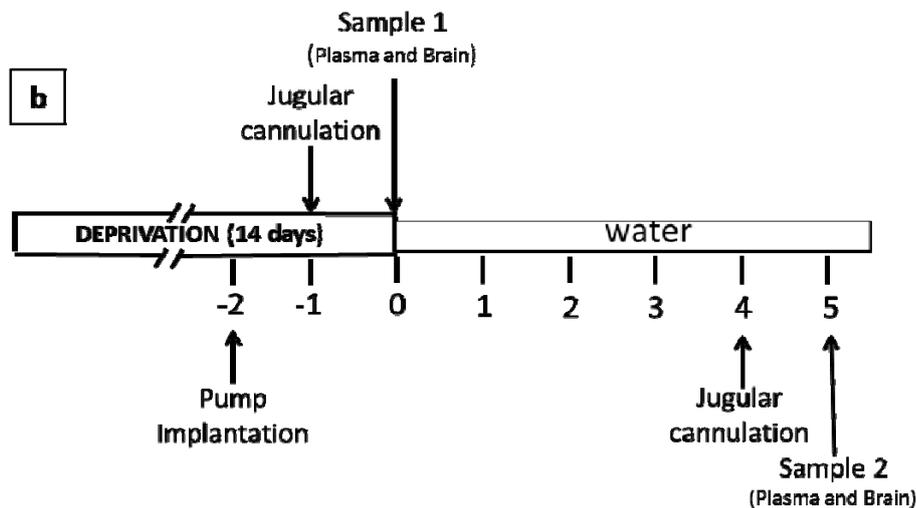


Figura 3. Representación esquemática del protocolo utilizado para la toma de muestras de DP en plasma y en cerebro. La implantación de las bombas y la canulación en la yugular se realizó en el cuarto periodo de privación.



Como se observa en la Figura anterior, se analizaron dos muestras: a los dos días (Muestra 1, día 0 en el esquema) y a los 7 días (Muestra 2, día 5 en el esquema) tras la implantación de las bombas. Se analizaron muestras de dos áreas cerebrales: prosencéfalo (forebrain) y mesencéfalo (midbrain). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

		DP INFUSION RATE	
		0.25 mg/h	1mg/h
SAMPLE 1	PLASMA ($\mu\text{g/ml}$)	0.43 \pm 0.01	2.85 \pm 0.47
	FOREBRAIN ($\mu\text{g/g}$)	-	0.054 \pm 0.013 (1.73%) ^a
	MIDBRAIN ($\mu\text{g/g}$)	-	0.071 \pm 0.017 (2.43%) ^a
SAMPLE 2	PLASMA ($\mu\text{g/ml}$)	0.56 \pm 0.14	4.32 \pm 0.37
	FOREBRAIN ($\mu\text{g/g}$)	-	0.091 \pm 0.015 (1.95%) ^a
	MIDBRAIN ($\mu\text{g/g}$)	-	0.16 \pm 0.029 (3.7%) ^a

^a ratio brain to plasma concentration expressed as percentage.

- not detectable

Tabla 1. Niveles plasmáticos y cerebrales de DP tras su administración subcutánea en mini bombas osmóticas ALZET 2ML1 en los días 2 (sample 1) y 7 (sample 2) post-administración.

De acuerdo con los resultados de este experimento, los niveles de DP en plasma oscilan entre 0.4-0.5 $\mu\text{g/ml}$ cuando se perfunde a la velocidad de 0.25 mg/h y entre 2.8-4.3 $\mu\text{g/ml}$ cuando se perfunde a la velocidad de 1mg/h. Cabe recordar que, según nuestros resultados del año anterior, la DP solo fue capaz de prevenir el ADE a la velocidad de 1mg/h, siendo ineficaz cuando se perfundió a la menor velocidad. Por tanto, **se puede concluir que los niveles plasmáticos de DP necesarios para su eficacia antirecaída están alrededor de 3-4 $\mu\text{g/ml}$.** En relación, a las muestras cerebrales, como se observa en la tabla 1, tras la perfusión a la velocidad de 0.25 mg/h los niveles de DP fueron indetectables, en nuestras condiciones experimentales, tanto en el prosencéfalo como en el mesencéfalo. Por el contrario, al aumentar la velocidad de perfusión hasta 1 mg/h, **pudimos cuantificar los niveles de DP en ambas regiones cerebrales alcanzándose**



valores de 0.4-0.5 $\mu\text{g/g}$ de tejido, lo cual expresado en porcentaje respecto a los niveles de plasma se sitúa alrededor del 2-3%.

Con el fin de ahondar en el conocimiento del mecanismo de acción del etanol y optimizar las intervenciones terapéuticas en el tratamiento farmacológico de las recaídas en la dependencia alcohólica se han desarrollado una serie adicional de **experimentos comportamentales** que han permitido, mediante el uso adecuado de herramientas farmacológicas, poner de manifiesto la existencias del efecto dual (activador y depresor) del etanol en la neuronas dopaminérgicas del VTA posterior. Con este fin, se ha iniciado **el estudio de la participación de los receptores GABA_A, en especial los de subtipo A localizados en el VTA, en los efectos depresores provocados por el etanol no biotransformado**. Para ello, se ha evaluado el efecto de la bicuculina, antagonista de los receptores GABA_A (0.0175 nmol), en la depresión de la actividad motora provocada por la administración intra-VTA de 35 nmoles de etanol en ratas pre-tratadas con DP administrada intraperitonealmente a la dosis de 50 mg/kg. La DP se administró, como en estudios anteriores, 30 minutos antes de la microinyecciones intra-VTA de etanol. Las microinyecciones de bicuculina en el VTA se realizaron 5 minutos antes de la administración del etanol. La actividad locomotora, como índice comportamental de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA, se cuantificó durante los 20 min posteriores a la administración de etanol. Los resultados se muestran en la Figura 4.

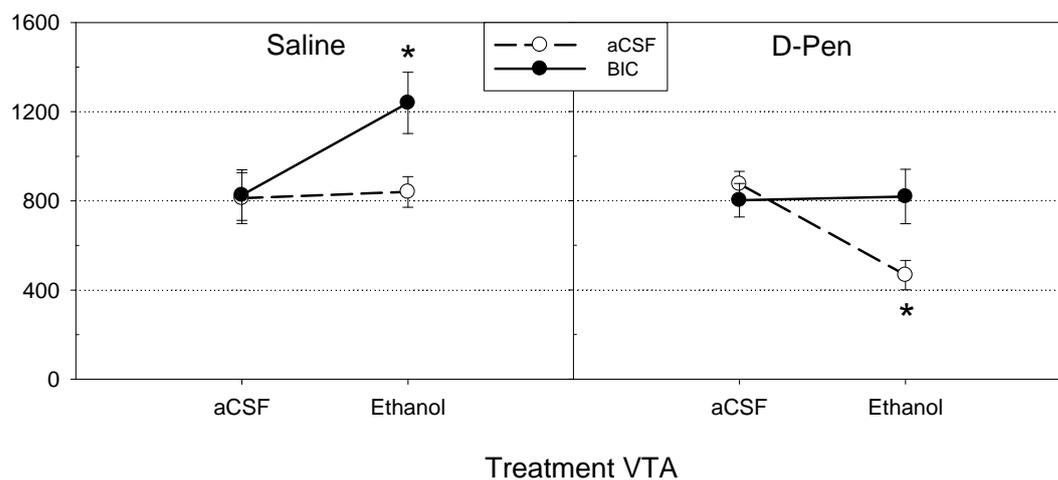


Figura 4. Efecto de la administración intraperitoneal de salino o DP (50 mg/kg), 30 minutos antes de la administración intra VTA de aCSF o etanol, en la distancia recorrida por los animales (cm, eje de ordenadas). Los animales también recibieron, 5 minutos antes de la administración de aCSF o etanol, una microinyección de aCSF or bicuculina en el VTA posterior.

Estos resultados muestran que el bloqueo de los receptores GABA_A con bicuculina previene la depresión motora provocada por la inyección local de etanol en ratas pre-



tratadas con DP. Estos datos apoyan: a) la importancia del acetaldehído generado en el cerebro en los efectos estimulantes del etanol, b) la participación de la fracción no biotransformada de etanol en los efectos depresores observados cuando el acetaldehído es secuestrado y c) la implicación de los receptores GABA_A como diana a través de la cual esta fracción de etanol puede actuar reduciendo la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA posterior.

Estos resultados han sido presentados en forma de 2 comunicaciones orales y 3 pósters en el **2012 ISBRA** (International Society for Biochemical Research on Alcoholism) **WORLD CONGRESS** que se celebró en Sapporo (Japón) del 9 al 12 de Septiembre del 2012 y cuyos abstracts se han publicado en la prestigiosa revista *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* bajo el título:

COMUNICACIONES ORALES

- *L Hipólito; MJ Sánchez- Catalán; L Granero; A Polache*; THE CONTROVERSIAL ROLE OF SALSOLINOL IN THE NEUROBIOLOGICAL EFFECTS OF ETHANOL: FROM OLD TO NEW FINDINGS. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(9), (S073) 32A, 2012

-*A. Orrico; MJ Sánchez-Catalán; L. Hipólito; L Martí-Prats; T. Zornoza; L Granero; A. Polache*; MIGHT THE USE OF ACETALDEHYDE SEQUESTERING AGENTS BE A NEW STRATEGY FOR RELAPSE REDUCTION IN ALCOHOL-DEPENDENT PATIENTS? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(9), (S074) 32A, 2012

PÓSTERS

- *L Martí-Prats; A. Orrico; MJ Sánchez-Catalán; A. Mollar; MJ Cano-Cebrián; T. Zornoza; A. Polache; L Granero*; THE TWO FACES OF ETHANOL: ACTIVATION AND DEPRESSION OF THE VENTRAL TEGMENTAL AREA DOPAMINE NEURONS ACTIVITY. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(9), (P150) 129A, 2012

- *A. Mollar; A. Orrico; MJ Sánchez-Catalán; L Hipólito; L Martí-Prats; MJ Cano-Cebrián; T. Zornoza; L Granero and A. Polache*; EFFICACY OF ACETALDEHYDE SEQUESTERING AGENTS IN RELAPSE PREVENTION IN A LONG-TERM ETHANOL SELF-ADMINISTRATION MODEL IN RATS. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(9), (P151) 129A, 2012

- *A. Orrico; MJ Sánchez-Catalán; L. Hipólito; L Martí-Prats; A. Mollar; MJ Cano-Cebrián; L Granero; T. Zornoza; A. Polache*; D-PENICILLAMINE EFFICACY ON THE ALCOHOL DEPRIVATION EFFECT AFTER SYSTEMIC OR INTRATEGMENTAL ADMINISTRATION IN RATS. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36(9), (P153) 130 A, 2012.



Además, en estos momentos se han mandado para su publicación en la revista *Psychopharmacology* un artículo titulado: **EFFICACY OF D-PENICILLAMINE, A SEQUESTERING ACETALDEHYDE AGENT, IN THE PREVENTION OF ALCOHOL RELAPSE-LIKE DRINKING IN RATS**

Alejandro Orrico, Lucía Hipólito, María José Sánchez-Catalán, Lucía Martí-Prats, Teodoro Zornoza, Luis Granero and Ana Polache.

ARTÍCULOS PUBLICADOS COMO CONSECUENCIA DE LA ACCIÓN: (Se adjuntarán tres separatas de cada uno de ellos)

MODIFICACIONES DE LA METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO SOBRE LOS PROYECTADOS Y SU JUSTIFICACIÓN:

Como modificación importante y muy interesante cabe destacar la **puesta a punto del método analítico para la cuantificación de los niveles de D-pencilamina tanto en plasma como en cerebro**. Ello ha permitido establecer una correlación entre niveles plasmáticos y eficacia lo cual puede ser de gran utilidad en el desarrollo de los estudios biofarmacéuticos necesarios para la puesta a punto de un nuevo preparado comercial antirecaída.

Además, como en el caso de la segunda anualidad, se han realizado **estudios comportamentales** no planificados inicialmente en la Memoria (cuantificación de la actividad locomotora como índice de la actividad de las neuronas dopaminérgicas del VTA posterior). Aunque el etanol, como otras drogas de abuso, estimula las neuronas dopaminérgicas del VTA posterior, este aumento parece ser el resultado de un balance entre los efectos activadores y depresores que ocurren simultáneamente tras la administración del etanol. El uso de estrategias farmacológicas adecuadas puede ayudar a desenmascarar la existencia de estas dos tendencias opuestas. Por ello, se han realizado nuevos experimentos que completan los ya iniciados en el año anterior y que nos han permitido profundizar en el complejo efecto que ejerce el etanol sobre un área cerebral clave en los procesos de refuerzo: el área tegmental Ventral posterior (VTAp). De esta manera hemos podido identificar a los receptores GABA_A como una de las dianas a través de las cuales el etanol podría ejercer sus efectos depresores. Por otra parte, se ha confirmado que el acetaldehído generado a través del metabolismo cerebral es responsable de los efectos estimulantes del etanol, dando un soporte mecanístico a la estrategia planteada en este proyecto para la prevención de las recaídas en el alcoholismo

OBJETIVOS PLANTEADOS :(Transcribir los del proyecto original)



Los **OBJETIVOS GENERALES** que pretenden alcanzarse, obviamente están relacionados con la demostración de la validez de las anteriores hipótesis de trabajo y pueden resumirse en los siguientes:

O.G.1: Analizar la efectividad del tratamiento con agentes secuestrantes en la prevención de la recaída en la adicción alcohólica provocada por la ingesta, durante el período de abstinencia, de pequeñas dosis de etanol; es decir, contrastar la **hipótesis 1** de trabajo propuesta.

O.G.2: Comprobar si la efectividad antirecaída del tratamiento combinado con agentes secuestrantes y antagonistas de los receptores opioides aumenta en relación al tratamiento convencional que emplea naltrexona únicamente; es decir, contrastar la **hipótesis 2** de trabajo.

O.G.3: Identificar las estructuras cerebrales y grupos neuronales que pueden mediar los efectos antirecaída de los tratamientos ensayados, prestando especial atención al VTA para validar la **hipótesis 3**.

El plan de trabajo diseñado pretende alcanzar los anteriores objetivos generales a través de los siguientes **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**:

O.E.1: Establecimiento del efecto de la D-penicilamina y la L-cisteína administrados por vía sistémica en la prevención de la recaída en el consumo de etanol utilizando el ADE como modelo experimental animal.

O.E.2: Evaluar la efectividad de la administración sistémica de naltrexona como tratamiento de referencia y, en especial, la de la administración del antagonista selectivo e irreversible de los receptores de tipo μ , β -FNA, en el bloqueo de la recaída medida a través del ADE.

O.E.3: Evaluar la efectividad de la administración conjunta de los agentes secuestrantes del ACH y los antagonistas de los receptores opioides ensayados en el bloqueo de la recaída medida a través del ADE y compararla con la obtenida en los tratamientos con naltrexona habituales.

O.E.4: Caracterizar los efectos de los agentes farmacológicos ensayados y sus combinaciones, administrados por vía sistémica en la actividad del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico en ratas alcohólicas sometidas a privación forzada ante la administración de pequeñas dosis de etanol.

O.E.5: Estudio de la implicación de los receptores opioides, especialmente los de tipo μ , localizados a nivel del VTA en los efectos preventivos de la recaída de los agentes farmacológicos ensayados, a través de:

O.E.5.1: medida del ADE

O.E.5.2: mediciones neuroquímicas de la actividad del sistema mesolímbico



OBJETIVOS CONCRETOS ALCANZADOS: (Ordenar de igual forma que los planteados. En el caso de proyectos coordinados, el coordinador deberá describir además el desarrollo de la coordinación entre subproyectos en este año, y los resultados de dicha coordinación con relación a los objetivos globales del proyecto)

O.E.3 Evaluar la efectividad de la administración conjunta de los agentes secuestrantes del ACH y los antagonistas de los receptores opioides ensayados en el bloqueo de la recaída medida a través del ADE y compararla con la obtenida en los tratamientos con naltrexona habituales.

En esta tercera anualidad se ha podido corroborar, mediante **estudios preclínicos** que la **DPenicilamina** (agente secuestrante del acetaldehído) junto con la Naltrexona (antagonista de amplio espectro de los receptores opioides) administradas por vía sistémica (subcutánea) son **capaces de prevenir la recaída medida a través del ADE**. Cabe destacar que se ha utilizado una velocidad de perfusión de la DP que por sí sola no tiene efectividad. Además, la terapia conjunta ha permitido prolongar el efecto en relación al tratamiento con naltrexona.

O.E.4: *Caracterizar los efectos de los agentes farmacológicos ensayados y sus combinaciones, administrados por vía sistémica en la actividad del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico en ratas alcohólicas sometidas a privación forzada ante la administración de pequeñas dosis de etanol.*

Estos experimentos no se han llevado a cabo por problemas básicamente metodológicos que, a priori, no estaban previstos. Como alternativa, se han desarrollado los estudios comportamentales previamente citados.

O.E.5: *Estudio de la implicación de los receptores opioides, especialmente los de tipo μ , localizados a nivel del VTA en los efectos preventivos de la recaída de los agentes farmacológicos ensayados, a través de:*

O.E.5.1: medida del ADE

O.E.5.2: mediciones neuroquímicas de la actividad del sistema mesolímbico

En este caso se ha podido comprobar, a través de la medida del ADE, que el área tegmental ventral es una región clave en la eficacia de la DP para prevenir la recaída. Los experimentos correspondientes al objetivo *O.E.5.2* no se han llevado a cabo pero alternativamente se han podido medir los niveles de este aminoácido en nuestras condiciones experimentales gracias a la puesta a punto del método analítico para la cuantificación de los niveles de D-penicilamina tanto en plasma como en cerebro.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS EN EL ÁREA DE LAS DROGODEPENDENCIAS. (En caso de memoria final)



Los resultados obtenidos son muy esperanzadores ya que sientan las bases de una **nueva estrategia para la prevención de las recaídas: el uso de agentes secuestrantes del acetaldehído**. Ello constituye el primer paso para el desarrollo de un nuevo fármaco para el tratamiento de uno de los problemas más graves de las drogodependencias en general y del alcoholismo en particular: las recaídas. En este caso se ha utilizado la D-Penicilamina, que presenta la ventaja adicional de estar ya comercializada para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, lo cual puede acelerar su aplicabilidad. Como resultado de gran utilidad práctica en futuros estudios biofarmacéuticos cabe destacar la cuantificación de los niveles plasmáticos de DP que producen eficacia. Además se ha comprobado que la **combinación de la DP a una dosis baja, que es ineficaz por sí misma, y la Naltrexona** permite no sólo prevenir el ADE en nuestro modelo sino también mantener el nivel bajo de ingesta de alcohol durante un tiempo más prolongado que con la Naltrexona únicamente. Ello puede ser de gran utilidad práctica en futuros tratamientos si se pudiera desarrollar una forma farmacéutica que incorporase el agente secuestrante junto con el antagonista de los receptores opioides, puesto que ello, según nuestros resultados, mejoraría la eficacia los actuales tratamientos.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O AYUDAS RECIBIDAS PARA ESTE PROYECTO:

origen, cantidad, en qué se aplica

IMPORTE: 4000 euros (Se solicitaron 7000 euros)

PROCEDENCIA: Ajudes Complementaries per a projectos d'I+D, Conselleria d'Educació, Direcció General de Política Científica (DOGV, 17/06/10)

APLICACIÓN: Adquisición bombas ALZET, animales de experimentación.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigación@msps la presente memoria.

EnBurjassot..... a .4.... de Diciembre... de 2012

FIRMA



Los resultados obtenidos son muy esperanzadores ya que sientan las bases de una **nueva estrategia para la prevención de las recaídas: el uso de agentes secuestrantes del acetaldehído**. Ello constituye el primer paso para el desarrollo de un nuevo fármaco para el tratamiento de uno de los problemas más graves de las drogodependencias en general y del alcoholismo en particular: las recaídas. En este caso se ha utilizado la D-Penicilamina, que presenta la ventaja adicional de estar ya comercializada para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, lo cual puede acelerar su aplicabilidad. Como resultado de gran utilidad práctica en futuros estudios biofarmacéuticos cabe destacar la cuantificación de los niveles plasmáticos de DP que producen eficacia. Además se ha comprobado que la **combinación de la DP a una dosis baja, que es ineficaz por sí misma, y la Naltrexona** permite no sólo prevenir el ADE en nuestro modelo sino también mantener el nivel bajo de ingesta de alcohol durante un tiempo más prolongado que con la Naltrexona únicamente. Ello puede ser de gran utilidad práctica en futuros tratamientos si se pudiera desarrollar una forma farmacéutica que incorporase el agente secuestrante junto con el antagonista de los receptores opioides, puesto que ello, según nuestros resultados, mejoraría la eficacia los actuales tratamientos.

PATENTES U OTROS RESULTADOS EXPLOTABLES COMERCIALMENTE QUE SEAN CONSECUENCIA DEL PROYECTO. (En caso de memoria final)

OTRAS SUBVENCIONES O AYUDAS RECIBIDAS PARA ESTE PROYECTO:

origen, cantidad, en qué se aplica

IMPORTE: 4000 euros (Se solicitaron 7000 euros)

PROCEDENCIA: Ajudes Complementaries per a projectos d'I+D, Conselleria d'Educació, Direcció General de Política Científica (DOGV, 17/06/10)

APLICACIÓN: Adquisición bombas ALZET, animales de experimentación.

OTRAS CONSIDERACIONES QUE SE DESEE HACER CONSTAR

En esta fecha se remite también por correo electrónico, a la dirección pndinvestigación@mssps la presente memoria.

EnBurjassot..... a .4.... de Diciembre... de 2012

FIRMA