



No. 09-149219- -00017-0000

Fecha: 2014-06-06 15:22:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 78

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

P-2426

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 9.149.219

Solicitud de patente a nombre de **PPTM INTERNATIONAL S.A. R.L.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta, cuya notificación fue presentada el 16 de julio de 2013 de la Sociedad **PPTM INTERNATIONAL S.A. R.L.**, domiciliada en Luxemburgo, Luxemburgo, solicitante de la patente en referencia, en respuesta al oficio No. 3049 notificado por fijación en lista el 11 de marzo de 2014, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo pliego reivindicatorio en donde se ha modificado el pliego reivindicatorio original, eliminando la reivindicación 3, para un total de 2 reivindicaciones con las que cuenta el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

2. Claridad

El artículo 30 de la Dec. 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante

1/7/8

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

2

la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

2.1 Su Despacho objeta la falta de concisión y claridad del compuesto “*paroxetina hemihidrato de clorhidrato de paroxetina*” que hace parte de la composición reivindicada, ante lo cual nos encontramos de acuerdo en que efectivamente hubo un problema de traducción y por tanto en el nuevo pliego reivindicatorio, dicho compuesto ha sido remplazado correctamente por “Hemidrato del Clorhidrato de Paroxetina”. Mediante dicha modificación, se da por superada la objeción establecida en la acción oficial pendiente.

3. Falta de Nivel inventivo

De acuerdo a lo establecido por el artículo 18 de la Comunidad Andina, se tiene que:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

Una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

De acuerdo a lo establecido en la acción oficial pendiente, se tiene que la reivindicación 1 y sus dependientes, han sido afectadas por falta de nivel inventivo, en vista de las enseñanzas de los documentos D1: “Generalised Urticaria in a Young woman treated with Clomipramine and after ingestión of Codfish”. Pharmacopsychiatry, Vol. 39, Núm. 4, págs. 154-156 y D2:

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

WO2007056618. Ante dicha afirmación, mi representada presenta ciertos contraargumentos, los cuales desvirtuarán dicha afirmación.

En primera instancia, se hace completamente necesario analizar las enseñanzas de cada uno de los documentos citados por el señor Examinador. Comenzando por D1, se tiene que éste reporta un caso de dermatitis generalizada y picazón inducida por una posible interacción de fármaco-alimento en una mujer joven que consumió clomipramina para Desorden Obsesivo Compulsivo (DOC).

Se describe que una mujer de 33 años de edad quien estaba siendo tratada por síntomas de ansiedad le fue administrado un tratamiento consistente de Clomipramina 75-100 mg al día más alprazolam 0.5 mg al día. Alrededor de un mes después de iniciado el tratamiento se desarrolló urticaria con una intensa picazón, sin haber consumido otra droga. En la evaluación se conoció que la paciente había ingerido bacalao, razón por la cual se postuló una posible interacción entre la clomipramina y el bacalao, por lo que se cambió gradualmente el tratamiento de clomipramina a paroxetina.

Con base en lo anterior, lo único que aporta D1 al estado de la técnica es el conocimiento de la posible reacción activo-alimento. Efectivamente se habla de una terapia concomitante de alprazolam y paroxetina a partir del cambio de medicamento por la reacción descrita, pero no se describe NINGUNA COMPOSICIÓN o ningún resultado SINÉRGICO O DE POTENCIACIÓN asociado a dicha combinación.

Por lo anterior, este documento NO CONTIENE INFORMACIÓN O CONOCIMIENTO ALGUNO que lleve a una persona normalmente versada en la materia a la realización de una composición farmacéutica sinérgica, en donde se puede disminuir la cantidad de los principios activos, mantener su efectividad y además potencializar su efecto terapéutico.

Por lo anterior, este documento claramente NO AFECTA EL NIVEL INVENTIVO de nuestra invención.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Con respecto al documento D2, se tiene que el Examinador manifiesta que dicho documento "divulga terapias de combinación para la ansiedad, esquizofrenia, depresión y adicción (Resumen). La composición es de metirapona o ketoconazol, una benzodiacepina tal como oxacepam (Pág. 16, 17). Puede incluir un tercer componente, tal como un ansiolítico como la paroxetina (pág. 18). Otras benzodiacepinas que se pueden emplear son: ...alprazolam (Xanax) (Pág. 17)."

Ahora bien, tenemos que este documento describe en el capítulo descriptivo y en sus reivindicaciones una composición farmacéutica que comprende un primer agente que ataca el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y un segundo agente que se dirige a la corteza prefrontal (ver Anexo 1, traducido al español para mayor referencia).

Con base en lo anterior, tenemos que un GRAN NÚMERO DE COMBINACIONES POSIBLES pueden ser derivadas de esta descripción y reivindicaciones. Todos los principios activos que caben en esta descripción tan general son muy diferentes entre sí, incluso de diferentes familias, en donde además se describe la combinación con un tercer agente que inhibe la actividad del sistema nervioso simpático, por tanto, dichas combinaciones tendrán resultados muy diversos cada uno respondiendo a sus propias características físico químicas y biológicas particulares y específicas de cada combinación (de dos o tres agentes), por lo que este documento no se puede considerar como descriptivo o bien que aporte conocimiento real y directo para llevar a cabo nuestra invención.

Para poder visualizar mejor la amplitud de lo descrito en este documento se ha elaborado un cuadro en el cual se esquematizan todos aquellos fármacos mencionados como "opciones" para combinar y llevar a cabo la invención descrita en este documento (ver Anexo 2).

Siendo así las cosas, es claro que la familia de las benzodiacepinas solo fue señalada como una generalización del activo realmente experimentado, es decir el oxacepam, pero nunca se describe específicamente al alprazolam, sino cualquiera

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

perteneciente a dicha familia, como lo son: triazolam, oxazolam, estazolam, midazolam, diazepam, lorazepam, lormetazepam, bentazepam, flurazepam, flunitrazepam, clonazepam, clorazepato dipotásico (Tranxilium) o el clordiazepóxido (Librium), etc.

Además, como podemos apreciar en el cuadro adjunto (anexo 2), las benzodiacepinas pueden fungir tanto como un segundo agente, como uno tercero y combinaciones entre estos mismos tipos de activos están contempladas.

En este punto, es importante señalar que en el documento D2 se describen las combinaciones de los activos en función de su acción terapéutica, dejando aún más general su descripción.

Por lo tanto, el señalamiento de la familia de las benzodiacepinas, o bien la familia de los agentes inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina, solo ha sido una mención general, sin ser específica para el activo alprazolam o paroxetina, mucho menos ha sido experimentada y descrita en este documento la combinación específica de paroxetina y alprazolam, con lo cual, una persona normalmente versada en la materia, esto no le representaría un conocimiento útil para el desarrollo de un medicamento mejorado de una combinación específica, como SÍ lo es nuestra invención.

De cara a este documento, una persona normalmente versada en la materia tiene como “opciones” CIENTOS DE COMBINACIONES POSIBLES, por lo que ante tal cantidad, es imposible considerar como obvia o evidente la combinación de alprazolam y paroxetina, y mucho menos prever un resultado sinérgico en razón de lo descrito.

Adicionalmente y con respecto a la descripción de la dosis de los compuestos tenemos que es descrito en la página 8, línea 4 a 10 del documento D2, lo siguiente:

“...Se entiende en el arte que algunos pacientes pueden ser más o menos sensibles a una dosis en particular de un medicamento dado. En este caso, como es generalmente verdad,

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

los pacientes y sus médicos pueden monitorear el tratamiento para un efecto deseado y las dosis pueden ser ajustadas de varias maneras (es decir, con el tiempo). Las cantidades de compuestos químicos dentro de las composiciones actuales pueden variar. Por ejemplo, un paciente puede recibir alrededor de 1-1000 mg de un agente primario dado y de 1-1000 mg de un agente secundario dado a intervalos definidos.”

Lo anterior, como se puede apreciar NO DESCRIBE NINGUNA DOSIS DE ALGUN ACTIVO ESPECÍFICO y mucho menos, de UNA COMBINACIÓN ESPECÍFICA.

Todos los señalamientos de dosificación que se han descrito en dicho documento (Págs. 8 y 9), se hacen en forma general, ambigua, inespecífica y **equivocadamente** se refieren a que son aplicables a todos y cada uno de los agentes enunciados, aunque dichos agentes pueden ser de hecho de diversas familias. Por ejemplo, de lo anterior tenemos lo mencionado en la página 8, líneas 8 a 14 de D2:

“Las cantidades de compuestos químicos dentro de las composiciones actuales pueden variar. Por ejemplo, un paciente puede recibir alrededor de 1-1000 mg de un agente primario dado y de 1-1000 mg de un agente secundario dado a intervalos definidos. Cuando se incluye un tercer agente, la formulación puede incluir y el paciente puede recibir de 1-1000 mg del tercer agente. Por ejemplo, el paciente puede ser tratado cada tantas horas (es decir, cada 2, 4, 6, 8, 12 o 24 horas), cada tantos días (es decir, una vez al día, un día sí, un día no, cada tercer día) o cada tantas semanas (es decir, una vez a la semana).”

Un experto en la materia evidentemente no podría establecer a partir de la información ambigua, cuál es la dosis efectiva de cada uno de los compuestos activos mencionados en la composición.

Es así como a partir de lo divulgado, una persona normalmente versada en la materia tampoco estaría en la capacidad de deducir **qué dosis sería la adecuada para tener un efecto sinérgico** en la combinación Alprazolam y Paroxetina, ya

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

que los rangos que se mencionan son aplicables, según este documento, a CUALQUIER AGENTE MENCIONADO, y además se menciona que la cantidad del ingrediente activo variará dependiendo del paciente y del particular modo de aplicación. De ésta forma, se considera que ésta anterioridad al ser tan general e inespecífica realmente no describe ninguna invención.

Asimismo, vemos que en los ejemplos solo se menciona un estudio en ratas relacionado con lo siguiente:

“Efectos de una farmacoterapia combinada de baja dosis en la auto administración de cocaína en ratas: Los estudios aquí descritos examinan una farmacoterapia de combinación, consistente con la aquí descrita, para el tratamiento de adicción (específicamente, abuso de cocaína).” (Remarcado propio)

A partir de dicho apartado, queda en evidencia que D2 sólo tiene soporte para ciertas combinaciones (aquellas experimentadas) y no para todos los activos mencionados en la descripción y en las reivindicaciones como posibles combinaciones a realizar. Específicamente, se han descrito y probado otras combinaciones diferentes a la descrita en nuestra invención, siendo éstas:

- (1) metirapona y oxazepam;
- (2) ketoconazol y alprazolam;
- (3) ketoconazol y oxazepam;
- (4) metirapona y alprazolam;
- (5) muscimol y CP-154,526; y
- (6) muscimol y metirapona.

Expresamente se manifiesta que las combinaciones de fármacos consisten de por lo menos un fármaco de cada clase (es decir, metirapona y oxazepam).

Pero aún más importante a todos los argumentos anteriormente expuestos, es lo que se menciona en la pág. 33, líneas 9 y 10:

“Como se nota, los fármacos se combinaron a dosis por debajo de las dosis normalmente efectivas, y surgió un efecto aditivo o sinérgico.”

En primer lugar se debe resaltar lo evidente, en ninguna de las combinaciones probadas se encuentra la combinación materia de nuestra invención: Paroxetina + Alprazolam y además, se tiene que a partir de lo observado, analizado y experimentado, NO TODAS LAS COMBINACIONES RESULTARON SER SINÉRGICAS, dado que en algunas solo se presentó ADITIVIDAD.

Entonces, el conocimiento que aporta éste documento resulta ser trascendental para la valoración de la actividad inventiva de nuestra invención, ya que NO TODAS LAS COMBINACIONES EXPERIMENTADAS EN DICHO DOCUMENTO D2, SON SINÉRGICAS.

Por lo tanto, para una persona normalmente versada en la materia NO PODRÍA DEDUCIR fácilmente, que la combinación farmacéutica acá reivindicada es sinérgica, ya que los activos que la componen solo son mencionados como parte de una lista enunciativa, mas no descriptiva, y de las combinaciones probadas se obtuvieron resultados DIFERENTES, por lo que evidentemente NO SE PUEDE GENERALIZAR UN EFECTO SINERGICO A TODOS LOS ACTIVOS MENCIONADOS EN DICHO DOCUMENTO.

Recordemos lo que señala el artículo 16 de la Decisión 486:

“Artículo 16. Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

“El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida”.

Y nuevamente el artículo 18 de la Dec. 486:

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

De lo anterior debemos notar que, para que se considere que una anterioridad se encuentra en el estado de la técnica debe haber de por medio UNA DESCRIPCION de la invención.

En segundo término tenemos que la anterioridad deberá contener información que lleve a una persona normalmente versada en la materia **de forma directa y sin ambigüedades** a la solución al problema planteado.

Adicionalmente, la "Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad" señala lo siguiente:

"5. Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia.

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto **hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no solo que podría indicar, sino que indicaría)** a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, como modificar o adaptar el estado de la técnica cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, **sin realizar una actividad inventiva**.

Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo". (Remarcado propio)

Es así como en el presente caso, del documento D1 solo se extrae la información relativa al cambio de activos que se tuvo que administrar en virtud de una

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

reacción activo-alimento. NO SE MENCIONA NINGÚN EFECTO DE LA TERAPIA CONCOMITANTE, por lo que no le es dable al Examinador señalar que con dicho documento se puede establecer un efecto determinado y que entonces afecta el nivel inventivo de nuestra invención, y en relación a lo descrito en el documento D2, si bien es cierto que son mencionados los compuestos activos reclamados por ésta solicitud, como parte de una lista INMENSA de posibles agentes activos de combinaciones, también es cierto que claramente se aporta que **NO TODAS LAS COMBINACIONES DE LOS ACTIVOS DESCRITOS SON SINÉRGICAS, LO CUAL DE HECHO CONFIRMA QUE LA ACTIVIDAD SIENÉRGICA DE NUESTRA COMBINACIÓN ES UN EFECTO INESPERADO, SIN SER OBVIO NI EVIDENTE.**

De cualquier forma, una persona normalmente versada en la materia tiene conocimiento en relación a que un resultado sinérgico NO ES OBVIO, contrario a lo que afirma equívocamente el señor Examinador, quien en la acción oficial pendiente, RECONOCE QUE SE HA PRESENTADO EVIDENCIA DE UN EFECTO SINÉRGICO, peor que éste de por sí, era esperado.

Sin embargo, un efecto sinérgico NUNCA PUEDE SER OBVIADO O EVIDENTE. Un efecto sinérgico, es, por definición, un efecto inesperado. Para una persona normalmente versada en la materia, el efecto OBVIO O EVIDENTE podría ser más bien una ADICION de efectos (efecto aditivo), aunque es bien sabido también que pudiera presentarse un antagonismo entre los activos (disminución de efectos).

La definición de lo que es obvio o evidente, es cuando no se hace NECESARIO LA INVESTIGACIÓN para conocer un resultado.

En consecuencia, si una persona normalmente versada en la materia, tiene como referencia los documentos citados del estado de la técnica, es claro que a raíz de lo aportado por D2, NO SE PUEDE GENERALIZAR UN RESULTADO A TODOS LOS ACTIVOS DESCRITOS EN DICHO DOCUMENTO, dado que a pesar de que los agentes activos pertenezcan a la misma familia, estos presentan efectos distintos en una combinación farmacéutica.

Adicionalmente, el presente Examen técnico de patentabilidad menciona:

“...la utilización de composiciones que contengan un antidepresivo tipo paroxetina y un ansiolítico tipo alprazolam con el fin de lograr un efecto sinérgico en donde se potencie el efecto antidepresivo y ansiolítico para el tratamiento de enfermedades tales como la ansiedad, esquizofrenia, depresión y adicciones ya era conocida en el documento D2, que menciona composiciones que contienen estos principios activos.”

Como ya se ha analizado, en el documento D2 la mención de los activos de la invención, solo fue UNA GENERALIZACIÓN al mencionar a las familias de los activos, incluso estas familias son mencionadas como una opción entre varias opciones de familias.

Por lo tanto, no existen bases para asegurar que la composición descrita y reivindicada en ésta solicitud ya había sido “utilizada” con el fin de lograr un efecto sinérgico. Básicamente solo se puede asegurar que en el documento D2, los compuestos activos pertenecientes a la familia de las benzodiacepinas (como oxacepam y alprazolam) combinados con metirapona (que es un inhibidor de la síntesis de corticosterona), muscimol (que es un agente selectivo agonista de los receptores GABA) y ketoconazol (antifúngico) han sido experimentados con el fin de potenciar sus efectos y como resultado se describió **clara y expresamente** que **SOLO ALGUNAS** DE ESTAS COMBINACIONES RESULTARON SER SINÉRGICAS, y otras resultaron ser tan solo ADITIVAS.

Por lo tanto, cómo podría una persona con conocimientos medios en la materia DEDUCIR a la luz de lo “descrito” en D2, que alguna de las benzodiacepinas combinadas con algún inhibidor de la recaptura selectiva de serotonina, tendría una actividad sinérgica?

La sinergia de dos componentes SOLO puede ser establecida a través de la investigación. Ningún científico podría APORTAR ESTE CONOCIMIENTO

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

TÉCNICO solo con una deducción, sin antes haber pasado por un proceso de investigación.

En el caso que nos ocupa, se realizaron estudios isobolográficos (el cual consta en el expediente que se actúa), estudios de biodisponibilidad y un estudio clínico para establecer la eficacia y seguridad de la combinación de ambos activos. Dicho estudio, después de su realización en el año 2007, se publicó en la Revista Mexicana de Neurociencia en el año 2010 (ver Anexo 3), esto con el fin de demostrar la ventaja técnica que se aporta con nuestra invención.

El hecho de pertenecer a la misma familia de compuestos respecto a los descritos en el documento D2, en este caso el Alprazolam y la Paroxetina, no es indicativo de que tendrán un comportamiento sinérgico a la luz de D2. Esto en razón de que, como fue comentado anteriormente, cada principio activo tiene características estructurales diferentes y propiedades químicas, físicas, biológicas y microbiológicas específicas que permiten distinguir a cada uno de ellos de sus propios productos de degradación, u obtener información sobre su estabilidad a fin de definir su período de eficacia. Por lo tanto, las características fisicoquímicas concretas de cada principio activo determinarán en cada caso la dosis efectiva de éste, su comportamiento farmacológico y su rendimiento dentro de una formulación.

La ley señala que se considera que existe nivel inventivo cuando estamos ante la no obviedad. Algo obvio se puede traducir como una situación en la que no es necesaria la investigación para saber el resultado de una teoría o un problema determinado.

Sin embargo, el conocimiento científico está irremediablemente precedido por la investigación científica. El conocimiento técnico específico que aporta ésta invención, es decir LA SINERGIA EXISTENTE ENTRE ALPRAZOLAM Y PAROXETINA Y LA DOSIS EFECTIVA Y SEGURA DE DICHA COMBINACIÓN, no está descrita ni se puede deducir de forma obvia o evidente a partir de las enseñanzas aportadas por los documentos citados en la acción oficial pendiente.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Posteriormente, el presente Examen de patentabilidad, continúa mencionando:

“La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer una composición de paroxetina y alprazolam para lograr un efecto sinérgico, puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 se puede obtener una composición que contenga dichos fármacos con el fin de mejorar sus efectos, potenciándolos y logrando un efecto sinérgico. De igual manera, es conocido...”

Respetuosamente consideramos que la contribución de los documentos citados D1 y D2 solo aportan al estado de la técnica la utilización conjunta de ambos activos, pero DE NINGÚN MODO SUGIEREN O APORTAN o siquiera PREVEEN, un resultado específico determinado, porque de hecho ninguno de los documentos citados describen ningún resultado para esta combinación, como el que de hecho SÍ aporta la materia acá reivindicada: que ambos activos, actuando en una sola unidad de dosificación presentan un efecto sinérgico.

De esta manera, se considera que las conclusiones que obtuvo el señor Examinador a partir de éste Examen de patentabilidad, claramente no tiene fundamento en los documentos citados D1 y D2 y por tanto, dichos documentos no afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Por otro lado se declara lo siguiente:

“De igual manera, es conocido en el estado de la técnica que la dosis empleada para paroxetina es de 20 mg y para alprazolam (conocido en el mercado como Tafil o como Xanax) es de 0,25 mg.”

Respetuosamente manifestamos, que el hecho de que exista en el mercado un producto farmacéutico con la concentración de 0.25 mg, no implica que de hecho a esa dosis y por separado tendrá una efectividad apropiada.

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

A efecto de considerarse como evidencia científica (y jurídicamente válida) debería haber entonces un DOCUMENTO CIENTÍFICO, con fecha y publicación cierta, en donde se avale que a dicha concentración o dosis de UNA VEZ AL DÍA, como es el caso de la invención, el compuesto activo es efectivo.

El señalar que existen productos en el mercado con concentraciones iguales a las reivindicadas, dicha aseveración no puede ser parte de una objeción formal, según lo señalado en el artículo 16 de la Decisión 486.

Por lo tanto, el hecho de que existan presentaciones comerciales de alprazolam (o de cada uno de los activos por separado), o incluso que ahora sean comercializadas en la forma de una sola unidad de dosificación, no establece que las dosis fueran las conocidas y las usadas en el momento de la presentación de la presente solicitud de patente, ya que no hay una fecha cierta con la cual considerar que pertenecen al estado de la técnica aplicable a la invención para ser considerada en el presente examen, y aún si así lo fuera, la sinergia resultante de los activos actuando en una sola unidad de dosificación, solo ha sido conocida hasta el momento de la presente invención.

Para corroborar lo anterior, se citan diversos estudios en donde se puede apreciar la dosis conocida del activo Alprazolam, con lo cual se evidencia que, cuando éste activo es prescrito en forma individual habrá que administrar dosis más elevadas (a fin de que dicho activo sea efectivo) comparadas con la utilizada en nuestra invención:

1.- **"Alprazolam plasma concentrations and treatment response in panic disorder and agoraphobia."** (2 a 6 mg diarios) *Lesser IM, Lydiard RB, Antal E, Rubin RT, Ballenger JC, DuPont R. Department of Psychiatry, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance 90509.*

En este estudio se evaluó la relación entre la concentración plasmática de alprazolam y los efectos adversos, y la respuesta al tratamiento en pacientes con desorden de pánico y agorafobia. 96 pacientes con desorden de pánico y agorafobia fueron tratados en un estudio de 6 semanas, con dosis mixta, doble

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

ciego, controlado con placebo, dosis-respuesta de 2 mg/día o 6 mg/día de alprazolam.

2.- **"The relationship of alprazolam dose to steady-state plasma concentrations."** Ciraulo DA, Antal EJ, Smith RB, Olson DR, Goldberg DA, Rand EH, Raskin RB, Phillips JP, Shader RI, Greenblatt DJ. *J Clin Psychopharmacol.* 1990 Feb; 10(1):27-32. Department of Psychiatry, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts. *Am J Psychiatry.* 1992 Nov; 149(11):1556-62.

Este estudio examina la relación entre el amplio rango de dosis terapéuticas de Alprazolam, que van desde 1 mg hasta 10 mg diarios.

3.- **"Drug treatment of panic disorder. Comparative efficacy of alprazolam, imipramine, and placebo."** Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. *J Clin Psychiatry.* 1993 Oct; 54 Suppl: 25-45; discussion 46-8.

Se comparó alprazolam, imipramina y placebo en una muestra de 1,168 sujetos asignados aleatoriamente. El estudio se condujo en 12 centros, valorando los cambios clínicos durante 8 semanas de tratamiento doble ciego. Se administró desde 1 mg de alprazolam hasta 10 mg, según el estado del paciente.

4.- Cambridge University Press 0521011698 - Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide Stephen M. Stahl Excerpt .

En este documento se publica una dosis de Alprazolam que va desde 1 mg hasta 6 mg diarios.

5.- **"Clinical Pharmacology, Clinical Efficacy, and Behavioral Toxicity of Alprazolam: a review of the literature."** Joris C. Verster and Edmund R. Volkerts, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Department of Psychopharmacology, University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands. *CNS Drug Reviews Vol. 10, No. 1, pp. 45-76, 2004* Neva Press, Branford, Connecticut.

Se hizo una revisión de la literatura en donde se evaluó la actuación de Alprazolam en diversos trastornos, así como las dosis conocidas de este activo

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

que, por ejemplo, en el caso del Desorden de Pánico la dosis media fue de 4.2 mg diarios después de 3 semanas y 5.7 después de 8 semanas de tratamiento.

6.- **“Sertraline and alprazolam in the treatment of panic disorder.”** *Fiseković S, Loga-Zec S. Bosn J Basic Med Sci. 2005 May; 5(2): 78-81. Psychiatric Clinic, University of Sarajevo, Clinics Center, Bolnicka 25, 71 000, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina.*

Describe un estudio de 12 semanas controlado con placebo, con dosis mixta, con pacientes diagnosticados con desorden de pánico con y sin agorafobia, para evaluar la eficacia y seguridad de sertralina y alprazolam. El estudio incluyó 40 pacientes divididos en 2 grupos. Sertralina fue administrado en dosis de 20 mg/día y Alprazolam en dosis de 1-1.5 mg/día.

Como se puede apreciar el compuesto activo Alprazolam es administrado, mucho antes de haber sido publicada la presente solicitud de patente, en dosis que van desde 1 mg hasta 10 mg diarios. Aunado a lo anterior, podemos apreciar que, aunque es comercializado y administrado en concentraciones de 0.25 mg, es dosificado 4 veces al día, es decir, 1 mg diario.

Lo anterior evidencia que nuestra invención aporta una significativa disminución de dosis y también una mejora en los resultados conseguidos con la combinación en comparación a cuando los activos son administrados separadamente, así como una considerable disminución de efectos adversos.

Por último, el presente examen de de patentabilidad concluye que:

“En consecuencia, era obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2 con el fin de lograr un efecto sinérgico en combinaciones descritas en el documento D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por las composiciones reivindicadas en relación con las composiciones del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a

la luz de los documentos D1 y D2.”

No obstante a lo anterior, hemos demostrado que el documento D1 no aporta ningún tipo de conocimiento relacionado a una composición y su resultado, y D2 por su parte, realiza experimentos con determinadas combinaciones de las cuales solo algunas de ellas resultaron con efecto sinérgico, con lo que enseña que las combinaciones de activos, aún pertenecientes a las mismas familias, tendrán resultados diversos.

Por lo tanto, SE AFIRMA QUE SÍ SE TRATA DE UN EFECTO INESPERADO el que la combinación materia de la invención sea sinérgica y en consecuencia pueda ser disminuida su dosificación y aún así tener resultados eficaces y seguros.

Por considerar que es aplicable al caso que se analiza, es importante señalar lo que la “Guía Para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad” señala sobre el examen de nivel inventivo:

*“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción referente a falta de nivel inventivo **debe probarse con documentos del estado de la técnica**. Es decir que el examinador tiene la carga de probar que la invención carece de nivel inventivo y no solo limitarse a establecer las diferencias entre la solicitud y el estado de la técnica. El método para examinar nivel inventivo será el método problema solución.”*

“9.5.3 Análisis ex post facto

*El examinador debe evitar **emitir conceptos subjetivos**, que lleven a menospreciar la actividad inventiva de la invención. Debe basarse en la comparación entre la invención y el estado de la técnica, y en el **efecto técnico proporcionado**.*

9.6.1 Invención de selección

Las invenciones de selección son realizadas seleccionado un rango pequeño que no ha

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

*sido mencionado en el estado de la técnica, dentro de un rango grande de opciones divulgadas en el estado de la técnica. El factor más importante para determinar si una invención de selección posee nivel inventivo, es el hecho de que la selección **produzca un efecto técnico no esperado.***

a)...

*b) **Selección no evidente** entre una serie de posibilidades conocidas que implica actividad inventiva.*

*• La invención reivindicada consiste en elegir compuestos químicos concretos (subgénero o especie) de un **amplio campo de compuestos (genero), presentando los compuestos elegidos ventajas imprevistas.***

...

*no hay ninguna indicación que impulsara a un experto en la materia a esta selección concreta, **EN LUGAR DE CUALQUIER OTRA, a fin de conseguir las propiedades ventajosas descritas.*** (Remarcado propio)

Según todo lo que hemos evidenciado en el presente escrito, los documentos citados no contienen información que llevarían **directamente y sin ambigüedades** a una persona normalmente versada en la materia a la materia acá reivindicada. Por lo tanto, ninguno de los dos documentos son suficientes, para **considerar, motivar y fundamentar** que existe una falta de nivel inventivo en nuestra solicitud.

De igual forma, NINGÚN DOCUMENTO EN EL ESTADO DE LA TÉCNICA establece, menciona o sugiere ventajas sobre esta combinación específica, por lo que tampoco existe **NINGUNA INDICACIÓN QUE IMPULSARA AL EXPERTO EN LA MATERIA A ESTA COMBINACIÓN CONCRETA.**

Por lo anteriormente expuesto y fundado, solicitamos se tenga por acreditado el requisito de nivel inventivo y en consecuencia otorgar el derecho de patente a nuestra solicitud.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4. Concesión de Solicitudes Equivalentes

Si bien entendemos y aceptamos que cada país es autónomo en la concesión o negación de los privilegios de patente, queremos resaltar el hecho que el análisis de los requisitos para el otorgamiento de esos derechos es prácticamente universal. La presente invención fue concedida por la Oficina de Patentes de Europa: EP2179732 (B1).

Si bien es cierto que cada país es autónomo en conceder o negar el privilegio de patente para una solicitud, también es cierto que los requisitos de concesión de dichos privilegios son universales, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, como también la forma de evaluarlos. Así las cosas, el hecho de que la misma solicitud cumpla con los mencionados requisitos en diferentes países, como se mencionó anteriormente, es un claro indicio del merecimiento de la patente en Colombia.

5. Conclusiones

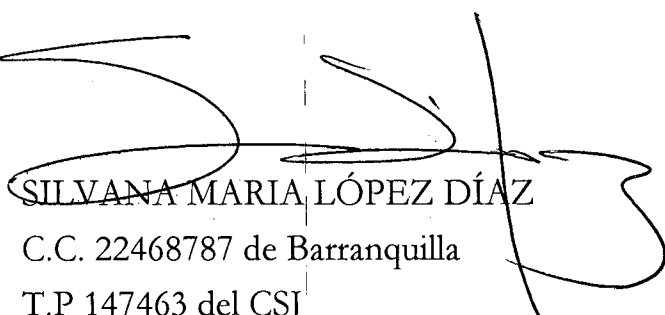
Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22468787 de Barranquilla

T.P 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones
- Anexo 1: “Composiciones y Métodos para el Tratamiento de Adicción y otros trastornos Neuropsiquiátricos”
- Anexo 2: Cuadro descriptivo de las combinaciones de la presente invención.
- Anexo 3: “Eficacia y seguridad de Paroxetina-Alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión”. Revista Mexicana de Neurociencia, Noviembre-Diciembre, 2010.

21

P-2426
Reiv. Modificadas
06-06-2014

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica caracterizada porque consiste en la combinación de Hemidrato del Clorhidrato de Paroxetina en una cantidad de 20.0 mg y Alprazolam en una cantidad de 0.25 mg, además de excipientes farmacéuticamente aceptables, los cuales se encuentran formulados en una sola unidad de dosificación para ser administrada por vía oral.

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque se encuentra en la forma farmacéutica de tabletas o cápsulas.

ANEXO 1

COMPOSICIONES Y MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE ADICCIÓN Y OTROS TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

APLICACIONES RELACIONADAS

Esta aplicación declara el beneficio de la Aplicación U.S. No. 60/735,507, archivado en noviembre 10, 2005, y Aplicación U.S. No/764,727, archivado el 2 de febrero, 2006. Para el propósito de cualquier patente U.S. que puede emitirse de la presente aplicación, el contenido de estas dos aplicaciones archivadas anteriormente se incorpora aquí por referencia aquí por completo.

CAMPO TÉCNICO

Esta invención se relaciona a métodos para tratar una variedad de condiciones y trastornos, incluyendo trastornos neuropsiquiátricos como adicción, ansiedad, depresión, esquizofrenia y condiciones relacionadas (es decir, insomnio) y de forma más general a métodos de hacer y utilizar formulaciones farmacéuticas que atacan a tejidos marcados dentro de los sistemas nerviosos y endócrinos.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se basa, en parte, en nuestro descubrimiento de que ciertos tipos de agentes terapéuticos se pueden utilizar en combinación para tratar una variedad de trastornos neuropsiquiátricos y relacionados, incluyendo adicción (es decir, adicción a una sustancia como droga o una actividad como apostar). De forma más específica, estos agentes se pueden utilizar para tratar trastornos alimenticios; depresión; trastornos de comportamiento perturbador (es decir, trastornos de déficit de atención como trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD)); esquizofrenia; ansiedad (es decir, ansiedad experimentada en el contexto de trastorno de estrés post-traumático); trastornos de sueño; y/o condiciones relacionadas o resultantes. Por ejemplo, la invención incluye composiciones y métodos que se pueden utilizar para tratar o prevenir obesidad o varios trastornos de alimentación. Las composiciones también se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de insomnio, que puede ocurrir de forma independiente o en conexión con condiciones asociadas con estrés o trastornos relacionados con estrés (es decir, una ansiedad). De forma más general, estas condiciones se puede describir como aquellas asociadas con hipercortisolismo, otras actividades dentro del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (es decir, regulación alterada de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH)) o corteza prefrontal, y/o actividad excesiva en el sistema nervioso simpático.

Las presentes composiciones también se pueden utilizar para aliviar algunos de los síntomas experimentados durante la menopausia o asociados con el ciclo menstrual (es decir, síndrome premenstrual (PMS)).

De igual manera, la invención presenta composiciones farmacéuticas y métodos por los cuales se pueden preparar y administrar (es decir, prescritos y auto administrados) a un paciente. Dadas las normas actuales, esperamos que los agentes terapéuticos descritos aquí se formularán en una sola

alternativas ejemplares para combinar y administrar los agentes terapéuticos se describen a continuación (es decir, se pueden administrar soluciones de forma intravenosa).

Sin importar la formulación o configuración precisa, las composiciones pueden incluir por lo menos un ingrediente activo que ataque el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y por lo menos un ingrediente activo que se dirija a la corteza prefrontal (es decir, al atacar los receptores GABA_A en la corteza prefrontal). De forma más específica, las composiciones pueden incluir por lo menos uno de un agente activo primero que: inhiba la hormona liberadora de corticotropina (CRH); inhiba la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); y/o inhiba cortisol. Por ejemplo, el agente puede reducir la capacidad de CRH para estimular la liberación de ACTH de la glándula pituitaria, reducir la capacidad de ACTH para estimular la liberación de cortisol de la glándula adrenal o inhibir la síntesis, secreción o actividad de cortisol. Por ejemplo, mientras que las composiciones presentes no se limitan a aquellas que ejercen su efecto por ningún mecanismo en particular, los agentes que inhiben y/o bloquean un evento hacia abajo como activación del receptor, dimerización o señalamiento transcripcional a través de un elemento de respuesta de glucocorticoide. Estos agentes también pueden ser agentes que se unan a otro tipo de receptor adrenocorticoesteroides, como un receptor mineralocorticoide y/o que inhiban los eventos hacia abajo siguiendo la unión del receptor mineralocorticoide.

Las composiciones pueden incluir también por lo menos uno de un agente activo secundario que se dirija a la corteza prefrontal al, por ejemplo, incrementar la expresión o actividad de ácido gamma-aminobutírico (GABA); imitar GABA; inhibir el metabolismo de GABA en la corteza prefrontal; y/o de otra manera estimular el señalamiento de GABA en la corteza prefrontal. Como se nota, las composiciones pueden contener estos agentes primarios y secundarios por virtud de una combinación física de agentes *per se* (es decir, en una mezcla o suspensión) en, por ejemplo, una preparación de liberación sostenida. En otras materializaciones, las composiciones se pueden combinar por virtud de un paquete compartido (es decir, tabletas conteniendo el agente activo primario y tabletas conteniendo el agente activo secundario se pueden combinar en un solo empaque blíster, opcionalmente marcado para indicar días de la semana y/u horas del día). Las soluciones para la administración intravenosa se pueden empacar de forma similar, con una solución conteniendo el agente primario y una solución conteniendo el agente secundario, con instrucciones para administración simultánea o secuencial.

En materializaciones específicas, las composiciones pueden incluir uno o más tipos de agentes enlistados en la primera columna de la siguiente tabla o uno o más de los tipos de agentes enlistados en la segunda columna.

Agente Activo Primario	Agente Activo Secundario
Un agente que inhibe CRH en el eje HPA o CNS, incluyendo la corteza prefrontal	Un agente que estimula de forma directa o indirecta GABA en la corteza prefrontal
Un agente que inhibe ACTH en la glándula pituitaria	Un agente que imita GABA en la corteza prefrontal
Un agente que inhibe cortisol en la glándula adrenal	Un agente que inhibe el metabolismo GABA

24

Uno o ambos tipos de agentes pueden combinarse con un agente que inhiba la actividad del sistema nervioso simpático (es decir, un beta bloqueador como propanolol (Inderal®)). Los beta bloqueadores y otros agentes (es decir, ansiolíticos) que se pueden incluir como un "tercer" agente se describen a continuación. Así, las composiciones o farmacoterapias combinadas pueden incluir un agente que inhiba un receptor beta-adrenérgico (es decir, al unir el receptor y al inhibir su interacción con epinefrina) o que de otra forma actúen como agentes anti hipertensivos o ansiolíticos.

En materializaciones específicas, un agente que inhibe CRH se puede combinar con un agente que estimula GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático; un agente que inhibe ACTH se puede combinar con un agente que estimule GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhiba la actividad en el sistema nervioso simpático; un agente que inhibe cortisol se puede combinar con un agente que estimule GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhiba la actividad en el sistema nervioso simpático; y uno o más agentes que se ligan a receptores adrenocorticoesteroides se pueden combinar con un agente que inhiba la actividad en el sistema nervioso simpático. En alguna de estas materializaciones ejemplares, el agente referenciado puede ser uno descrito aquí (es decir, un agente que estimula GABA puede ser un agente que estimule GABA de forma directa o indirecta en la corteza prefrontal; un agente que imita GABA en la corteza prefrontal (es decir, un agonista del receptor GABA (es decir, GABA_A); o un agente que inhiba el metabolismo GABA).

GABA es un neurotransmisor inhibidor que hiperpolariza la neurona inhibida después de la unión al receptor. Esta unión abre canales de cloruro y potasio, ya sea de forma directa o indirecta. Los receptores inotrópicos activados son por si solos canales de iones mientras que los receptores metabotrópicos son receptores unidos a proteína G que activan a los canales de iones a través de las proteínas G intermedias. Cualquier tipo de receptor se puede activar por un agente que sirve para imitar GABA y por lo tanto atacar la corteza prefrontal. Otros agentes pueden actuar al incrementar la síntesis de GABA. Por ejemplo, los ácidos nucleicos codificando la enzima sintética ácido L-glutámico decarboxilasa, o un fragmento biológicamente activo o algún mutante de este, se puede administrar a un paciente que probablemente se beneficie de los métodos aquí descritos (es decir, un paciente que ha demostrado o quien ha sido diagnosticado como teniendo una adicción (otros pacientes tratables con el tratamiento se describen en otras partes aquí)).

En otras materializaciones, la composición terapéutica puede ser una combinación de por lo menos dos o tres de (es decir, dos, tres o cuatro de): un agente que inhiba CRH, un agente que inhiba ACTH, un agente que inhiba cortisol (o se ligue a un receptor adrenocorticoide), un agente que estimule GABA de forma directa o indirecta en la corteza prefrontal, un agente que imite GABA en la corteza prefrontal, o un agente que inhiba el metabolismo de GABA y un agente que inhiba la actividad en el sistema nervioso simpático.

A menos que el contexto lo indique de otra forma, utilizamos el término "agente" de forma amplia para referirse a cualquier sustancia que afecta una molécula blanco (es decir, un ligando o receptor al que se une) o una región blanco del cerebro o sistema endócrino en una forma clínicamente benéfica (es decir, al inhibir la activación del eje HPA después de la exposición de un paciente a una o más pistas ambientales condicionadas). Por ejemplo, podemos referirnos a compuestos químicos como metirapona

25

(Metopirona®) como "agentes". También podemos utilizar el término "compuesto" para referirnos a compuestos químicos convencionales (es decir, moléculas orgánicas o inorgánicas pequeñas). El "agente" también puede ser una proteína o una molécula con base de proteína, como un ligando mutante o anticuerpo. Otros agentes útiles incluyen ácidos nucleicos o entidades basadas en ácido nucleico como oligonucleótidos anti sentidos o moléculas de ARN que median ARNi y los vectores utilizados para su entrega. Por ejemplo, podemos referirnos a un anticuerpo que se une específicamente y altera (es decir, inhibe) la actividad de CRH (es decir, el anticuerpo anti-CRH humano o humanizado) o a un ácido nucleico (es decir un siRNA o shRNA) que interactúa específicamente con, e inhibe la transportación de un RNA codificando CRH como un "agente" que inhibe CRH. CRH es una de las moléculas que se pueden atacar; ACTH, cortisol y GABA se pueden atacar por cualquiera de los tipos de agentes aquí discutidos en referencia a CHR. Los compuestos útiles en la invención incluyen aquellos que se unen a un receptor de cortisol. Los resultados preliminares indican que la corticoesterona se eleva en un modelo animal de adicción.

Mientras que los agentes útiles en las composiciones de la invención se describen más adelante, notamos que existen agentes que pueden inhibir CRG en HPA incluyendo a agentes (es decir, ácidos nucleicos) que inhiben la expresión CRH; agentes que inhiben la producción de CRH o secreción por vía de la participación en un ciclo de retroalimentación negativa; anticuerpos que se unen específicamente a e inhiben CRH; antagonistas del receptor CRH (es decir, proteínas, incluyendo anticuerpos, que se unen al receptor CRH e inhiben la transducción de la señal o que actúan de forma intracelular para inhibir los compuestos secundarios (es decir, moléculas pequeñas) que inhiben la expresión, secreción o actividad de CRH o el receptor CRH (es decir, compuestos que inhiben la capacidad de CRH a unirse a receptores cognados en la pituitaria); y agentes que facilitan el metabolismo CRH. Como se nota, otros agentes pueden inhibir ACTH. Por ejemplo, las composiciones de la invención pueden incluir agentes (es decir, ácidos nucleicos) que inhiben la expresión ACTH; agentes que inhiben la producción o secreción de ACTH por vía de la participación en un ciclo de retroalimentación negativa; anticuerpos que se unen específicamente e inhiben ACTH; antagonistas del receptor ACTH (es decir, proteínas que se unen al receptor ACTH e inhiben la transducción de la señal o actúan de forma intracelular para inhibir los mensajeros secundarios normalmente generados en respuesta a la unión del receptor ACTH); compuestos químicos que inhiben la expresión, secreción o actividad de ACTH o el receptor ACTH (es decir, compuestos que inhiben la capacidad de ACTH de unirse a receptores cognados en la glándula adrenal) y agentes que facilitan el metabolismo de ACTH.

Los agentes que inhiben CRH incluyen [Met18, Lys23, Glu27,29,40, Ala32,41, Leu33,36,38] CRF9-1, que se abrevia como CRF(9-41)alfa hélico y tiene una secuencia Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Lu-Glu-Glu-Ala (SEQ ID NO:1)) y fragmentos biológicamente activos o variantes de eso (Rivier et al., Science 224:889, 1984). Otro agente que inhibe CRH es [D-Phe12, Nle21,38, (αMeLeu37)] CRF(12-41), que se abrevia como D-Phe CRF12-41, y fragmentos biológicamente activos y variantes del mismo. Otros agentes que inhiben CRH incluyen Astressin®, CP-154,526; NB127914, Antalarmin®, CRA1000; CRA1001 y Antisauvagine-30. También ver U.S. Patente Nos. 6,326,463; 6,323,312; 4,594,329 y 4,605,642. Se conoce en el arte que borrar ciertos residuos de aminoácidos N-terminales

20

de CRF produce antagonistas CRF, y estos antagonistas (es decir, CRF(8-41), CRF(9-41) y CRF(10-41)) se pueden utilizar en las composiciones y métodos actuales. Los péptidos cíclicos que inhiben CRF se describen en la U.S. Patente No. 6,323,312 y se pueden utilizar en las presentes composiciones y métodos.

Para inhibir ACTH, uno puede administrar una cantidad suficiente de ACTH para inhibir ACTH a través de la inhibición de retroalimentación o para regular hacia abajo el receptor ACTH.

Los compuestos químicos que inhiben cortisol incluyen metirapona, ketoconazol y aminoglutetamida. Compuestos útiles y otros agentes, incluyendo aquellos descritos con particularidad aquí y/o de otra forma conocidos en el arte, pueden actuar en cualquier punto junto con el eje HPA para regular hacia abajo el efecto de cortisol (es decir, pueden actuar en el objetivo (es decir, cortisol) de forma directa (es decir, al unirse o al inhibir el blanco) o de forma indirecta (al inhibir un flujo hacia arriba activo de la molécula desde el blanco en el eje HPA)).

Los antagonistas de la sustancia P y los inhibidores vasopresina también se pueden utilizar en las composiciones actuales y métodos para inhibir la actividad dentro del eje HPA. La sustancia P es un neuropéptido aminoácido 11 que se une al receptor neurokinina 1. Los antagonistas incluyen Aprepitant®, que actualmente está disponible para náusea inducida por quimioterapia y MK-0869, que es un antidepresivo y antagonista del receptor de la sustancia P. [D-Arg¹, D-Pro², D-Trp^{7,9}, Leu¹¹] SP se ha administrado de forma intravenosa como un antagonista de la sustancia P.

Los agentes que aumentan el señalamiento de endocannabinoide también se pueden utilizar para inhibir la actividad en el eje HPA y son útiles en las composiciones y métodos actuales. Estos agentes pueden estimular la expresión o actividad de un endocannabinoide o pueden, por ejemplo, ser o imitar a un endocannabinoide (ver Patel et al., Endocrinol. 145:5431-5438, 2004). Mientras que la invención no se limita a agentes que ejercen su efecto positivo en los trastornos y otras condiciones aquí descritas por algún mecanismo particular, notamos que los endocannabinoides pueden inhibir la liberación de vasopresina de la pituitaria posterior (Tasker, Endocrinol. 145:5429-5430, 2004). 29-5430. Los cannabinoides exógenos han mostrado que estimulan HPA, pero por lo menos un compuesto, CP55940, pueden reducir la secreción inducida por estrés de las hormonas HPA (Thomas et al., J Pharmacol. Exp. Ther. 285:285-292, 1998).

Un agente que estimula de forma directa o indirecta GABA en la corteza prefrontal también lo puede hacer al incrementar de forma directa o indirecta la síntesis, liberación o actividad de GABA. La actividad se puede incrementar, por ejemplo, al incrementar la interacción entre GABA y un receptor cognado. Existen varias formas para incrementar esta interacción, incluyendo incrementar la concentración de GABA, ofreciendo un agonista del receptor, o alterando la cinética de la unión al receptor y transducción de señal. La concentración de GABA puede a cambio, incrementarse al incrementar la síntesis de GABA o al inhibir el metabolismo GABA. Los concentraciones de GABA se incrementan por la administración de agentes que imitan GABA. Con relación a la estimulación indirecta, cualquier agente (es decir, un antidepresivo) que incrementa de forma preferencial la actividad dopaminérgica o noradrenérgica en la corteza prefrontal puede afectar de forma indirecta (es decir, estimula) GABA en la corteza prefrontal. La mirtazapina es un ejemplo de un agente antidepresivo que se puede utilizar para estimular de forma indirecta a GABA; atomoxetine es un

27

ejemplo de otro tipo de agente que imita el efecto de GABA y estimuladores directos incluyen cualquier benzodiacepina (es decir, oxazepam ((Serax®) o clordiazepóxido) o alprazolam (Xanax®). Otros agentes útiles como muscimol y baclofeno pueden estimular GABA a través del receptor GABA_A o GABA_B, respectivamente. Otros agonistas o imitadores de GABA incluyen progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrina, ácido valproico (Depakote™), tiagabina (Gabitril™), lamotrigina (Lamictal™), fentoina (Dilantin™), carbamazepina (Tegretol™) y topiramato (Topamax™).

Mientras que las dosis se describen a continuación, aquí notamos que cuando los agentes utilizados dentro de las composiciones de la invención son los únicos que se conocen al momento y se utilizan para tratar a pacientes, la dosis de por lo menos uno de los agentes necesarios en el contexto de nuestra terapia combinada puede ser menor que la dosis a la cual el agente se recepta actualmente o normalmente. Por ejemplo, en donde las composiciones actuales incluyan una benzodiacepina que se utiliza actualmente en el tratamiento de ansiedad, la cantidad de ese compuesto administrado a un paciente para el tratamiento de adicción puede ser menor a lo que un médico podrían haber prescrito típicamente para el tratamiento de ansiedad. En algunas instancias, las dosis de estos dos agentes dentro de las composiciones actuales serán menores que las dosis tradicionales de aquellos agentes. Mientras que las composiciones de la invención no se limitan a aquellas que tienen ventajas particulares, creemos que la capacidad de utilizar formulaciones de baja dosis reducirá la incidencia de efectos secundarios así como el potencial de abuso asociado con algunos agentes. Se entiende en el arte que algunos pacientes pueden ser más o menos sensibles a una dosis en particular de un medicamento dado. En este caso, como es generalmente verdad, los pacientes y sus médicos pueden monitorear el tratamiento para un efecto deseado y las dosis pueden ser ajustadas de varias maneras (es decir, con el tiempo).

Las cantidades de compuestos químicos dentro de las composiciones actuales pueden variar. Por ejemplo, un paciente puede recibir alrededor de 1-1000 mg de un agente primario dado y de 1-1000 mg de un agente secundario dado a intervalos definidos. Cuando se incluye un tercer agente, la formulación puede incluir y el paciente puede recibir de 1-1000 mg del tercer agente. Por ejemplo, el paciente puede ser tratado cada tantas horas (es decir, cada 2, 4, 6, 8, 12 o 24 horas), cada tantos días (es decir, una vez al día, un día sí, un día no, cada tercer día) o cada tantas semanas (es decir, una vez a la semana). Por ejemplo, un paciente puede recibir por lo menos o alrededor de 5-1500 mg (es decir por lo menos o alrededor de 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1250, o 1500 mg)) de un agente primario y por lo menos o alrededor de 5-500 mg (es decir 1, 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450, 500) de un agente secundario de 1 a 4 veces al día. Bajo dicho régimen, un paciente podría recibir por lo menos o alrededor de 10-6000 mg del primer agente (es decir por lo menos o alrededor de 25-1500 mg; 50-1250 mg; 100-1250 mg; 100-1000 mg; 250-1000 mg; 500-1000 mg; 750-1000 mg (es decir, alrededor de 750 mg o alrededor de 1000 mg)) como metirapona o ketoconazol. Bajo el mismo régimen o uno diferente, un paciente podría recibir alrededor de 5-100 mg de un agente secundario (es decir, alrededor de 5-50 mg; alrededor de 5-40 mg; alrededor de 5-30 mg; alrededor de 5-20 mg; alrededor de 5-10 mg; alrededor de 10-50 mg; alrededor de 10-40 mg; alrededor de 10-30 mg; alrededor de 20-50 mg; alrededor de 20-40 mg; alrededor de 20-30 mg; alrededor de 30-50 mg; o alrededor de 30-40 mg; del primer agente).

Como se nota, el segundo agente puede ser una benzodiacepina, como oxazepam. Como se nota, dosis apropiadas se pueden entregar en el tiempo de una formulación de liberación sostenida, que se puede administrar en intervalos diarios o semanales. Cuando se utilicen formulaciones o dispositivos particulares (es decir, una bomba de infusión), la administración puede proceder sin la necesidad de intervención del paciente por periodos de tiempo más largos.

Las cantidades de agentes dentro de una preparación farmacéutica pueden ser las mismas o diferentes (es decir, la proporción del primer agente al segundo puede ser por lo menos o alrededor de 100:1; 90:1; 80:1; 75:1; 65:1; 60:1; 55:1; 50:1; 45:1; 40:1; 35:1; 30:1; 25:1; 20:1; 15:1; 10:1; 9:1; 8:1; 7:1; 6:1; 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; o alrededor de 1:1). Por ejemplo, una composición puede contener alrededor de 1 equivalente de oxazepam a alrededor de 25-50 equivalentes de metirapona; alrededor de 25-50 equivalentes de ketoconazol a alrededor de 1 equivalente de alprazolam; alrededor de 25-50 equivalentes de ketoconazol a alrededor de 1 equivalente de oxazepam; alrededor de 25-50 equivalentes de metirapona a alrededor de 1 equivalente de alprazolam; alrededor de 1 equivalente de muscimol a alrededor de 25-50 equivalentes de CO-154,526; o alrededor de 1 equivalente de muscimol a alrededor de 25-50 equivalentes de metirapona. Un equivalente puede ser una unidad de peso (es decir, un miligramo). Las proporciones pueden correr de forma diferente, sin embargo, con la cantidad del segundo agente excediendo la cantidad del primer agente (por ejemplo, la extensión variante descrita aquí). Las cantidades relativas de los ingredientes activos también se pueden expresar en términos de porcentaje. Por ejemplo, en relación al otro, la cantidad del segundo agente puede ser por lo menos o alrededor de 1-99% de la cantidad del segundo agente. Cuando se incluye un tercer agente para inhibir en sistema nervioso simpático, la cantidad relativa de ese agente también puede variar con relación al primer y segundo agente. Por ejemplo, en relación a los demás, la cantidad del tercer agente puede ser por lo menos o alrededor de 1-99% de la cantidad del primer o segundo agente. Cuando se incluye un tercer agente en una composición y/o se utiliza en un régimen de tratamiento, puede permitir el uso ya sea del primer y/o segundo agente en una cantidad que es menor a la vaticinada o que se requiere para la eficacia en ausencia del tercer agente.

Las composiciones farmacéuticas, que se describen más adelante pueden incluir ingredientes estándar como portadores y conservadores. Las composiciones también pueden incluir sustancias (es decir, glicol polietileno) para incrementar la solubilidad de los ingredientes activos. Normalmente, los ingredientes activos representarán una minoría de la composición general. Por ejemplo, el primer, segundo y tercer agente pueden constituir alrededor de 1-50% de la composición farmacéutica (es decir, 1-40%; 1-30%; 1-20%; 1-10%; 2-40%; 2-30%; 2-20%; 2-10%; 2-5%; 3-40%; 3-30%; 3-20%; 3-10%; 3-5%; 4-40%; 4-30%; 4-20%; 4-10%; 4-5%; 1-2%; 1-3%; 1-4%; 2-4%; 2-3%; o 3-4% de la composición farmacéutica).

Cuando un agente "ataca" un área dentro del sistema nervioso o sistema endócrino del paciente, afecta la actividad de las células dentro de esa área de tal forma que ofrece un beneficio para el paciente. Por ejemplo, cuando un paciente es adicto a una sustancia o actividad, el beneficio puede ser una reducción en el uso de la sustancia o actividad. Por ejemplo, el paciente puede utilizar la sustancia o realizar la actividad con menos frecuencia o a menor extensión de lo que se esperaría en la ausencia de tratamiento o a una menor extensión que previo al tratamiento. Así, el beneficio se puede caracterizar

como una reducción en el riesgo de recaída, incluso en la presencia de disparadores ambientales condicionados. El beneficio clínico puede ser subjetivo en que los pacientes pueden reportar una reducción en su antojo por una sustancia o actividad. Así, los compuestos y métodos de la invención se pueden utilizar para promover abstinencia o periodos de abstinencia que son más largos de lo que se esperaría en la ausencia de tratamiento. El lograr una mejoría detectable constituye "tratamiento" de una adicción con las composiciones y métodos actuales; se puede lograr una recuperación completa, pero no se requiere para constituir tratamiento. Lo mismo es verdad sobre otras indicaciones. Por ejemplo, una mejoría detectable en el caso de trastorno asociado con ansiedad, un trastorno alimenticio, de sueño, esquizofrenia o síntoma desagradable de menopausia constituye tratamiento. La ausencia completa de cualquier dificultad no es necesaria.

Creemos que comprendemos ciertos eventos que ocurren en el curso del tratamiento, las composiciones de la presente invención no se limitan a aquellas que funcionan al afectar algún mecanismo celular particular. Nuestra hipótesis de trabajo es que, con relación a la adicción, los disparadores de recaída a comportamientos no deseados (es decir, comportamientos adictivos) producen aquellos comportamientos (o deseos de comportamiento) a través de una activación condicionada del eje HPA que afecta la actividad neuronal en la corteza prefrontal. De forma más específica, la activación condicionada del eje HPA incrementa la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol (corticoesterona en ratas) y estas hormonas a cambio, afectan la actividad en la corteza prefrontal (la corteza prefrontal medial en ratas), una región del cerebro involucrada en recompensa, juicio y otras actividades relacionadas a la propensión a recaída. Cuando se administra para tratar adicción, creemos que las terapias combinadas descritas aquí reducen la probabilidad de recaída al disminuir la actividad dentro del eje HPA y/o corteza prefrontal. Esto reduce la secreción de CRH, ACTH y/o cortisol a niveles demasiado bajos para causar los antojos asociados con la adicción a una sustancia o comportamiento no deseado. Ya que estas hormonas (CRH, ACTH y cortisol) afectan la actividad en la corteza prefrontal, esperamos que la actividad prefrontal disminuya también, y que el agente secundario de la composición pueda facilitar esa disminución.

Como se nota, los ingredientes activo de las composiciones presentes se pueden combinar en una sola formulación o por virtud de su empaque. De igual forma, la presente invención contiene paquetes conteniendo formulaciones únicas y/o formulaciones en paquete doble junto con instrucciones para su uso. Por ejemplo, las composiciones pueden combinarse dentro de una sola tableta o se pueden dividir en tabletas y colocarse en un empaque blíster opcionalmente marcado para indicar el día u hora del día que se deben tomar.

Como se nota, las composiciones se pueden utilizar para tratar adicción a una variedad de compuestos (es decir, para tratar abuso de sustancias) o actividades. Por ejemplo, las composiciones se pueden utilizar para tratar adicción a estimulantes (es decir, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, metilfenidato y estimulantes relacionados), opioides (es decir, heroína, codeínas, hidrocodona y fármacos opioides relacionados), nicotina, alcohol, medicamentos que necesitan receta (es decir, medicamentos recetados para el manejo de dolor como Percodan® o Percocet®) y fármacos derivados de plantas ocurriendo naturalmente (es decir, marihuana, tabaco y agentes adictivos). Los pacientes siendo tratados con metadona también son candidatos para el tratamiento con composiciones aquí

descritas. Las presentes composiciones pueden ayudar a dichos pacientes a disminuir y discontinuar el uso de metadona. Los pacientes que se involucran en comportamientos adictivos también pueden identificar y tratar. Estos pacientes pueden estar sufriendo de una adicción a las apuestas, al sexo o a comida. En cada uno de estos trastornos, disparadores condicionados se cree que inducen o contribuyen a la recaída.

De forma alternativa o en adición, las composiciones descritas aquí se pueden utilizar para tratar otros trastornos neuropsiquiátricos que involucran la actividad del eje HPA y la corteza prefrontal. Estos incluyen ansiedad, incluyendo pero no limitada a ansiedad asociada con trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post-traumático (PTSD), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado y obesidad. Los pacientes diagnosticados como sufriendo de depresión también se pueden tratar. Su depresión puede ser, pero no está necesariamente asociada con un trastorno depresivo mayor, distimia, depresión bipolar, depresión asociada con condiciones médicas y depresión asociada con abuso de sustancias.

Otras condiciones tratables son obesidad y varios trastornos de alimentación, incluyendo el Síndrome Prader Willi. Otros pacientes tratables incluyen a aquellos sufriendo de esquizofrenia; aquellos con trastornos de comportamiento perturbador (es decir trastorno de déficit de atención (ADD) o ADHD); aquellos experimentando menopausia y aquellos sufriendo de un síndrome relacionado con el ciclo menstrual (es decir, PMS). Otras condiciones tratables son insomnio y varios trastornos de sueño.

Los detalles de una o más materializaciones de la invención se establecen en los dibujos acompañantes y la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes de la descripción y dibujos y de las declaraciones.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las FIGs. 1A y 1B son gráficas en barra ilustrando el efecto de la combinación de metirapoma y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína en ratas. El número de infusiones de cocaína se grafica en la FIG 1A, y el número de infusiones expresada como porcentaje de la línea basal se grafica en la FIG. 1B.

Las FIGs. 2A y 2B son gráficas de barra ilustrando el efecto de la combinación de metirapona y oxazepam en la auto administración intravenosa de tres dosis diferentes de cocaína en ratas. El número de infusiones por sesión se grafica en la FIG. 1A, y el mismo resultado, expresado como un porcentaje de la base, se grafica en la FIG 2B.

La FIG 3 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de ketoconazol y alprazolam en la auto administración intravenosa de cocaína en ratas. El número de infusiones se grafica.

La FIG 4 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración intravenosa de tres dosis diferentes de cocaína en ratas.

La FIG 5 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como porcentaje de lo basal.

31

La FIG 6 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como porcentaje de lo basal.

La FIG 7 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de metirapona y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas.

La FIG 8 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de muscimol y CP-154,526 en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como porcentaje de lo basal.

La FIG 9 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de muscimol y metirapona en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como porcentaje de lo basal.

La FIG 10 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de la combinación de metirapona y oxazepam en una restauración inducida de comportamiento extinguido de búsqueda de cocaína en ratas.

La FIG 11 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de inyecciones crónicas de metirapona en la restauración inducida de comportamiento extinguido de búsqueda de cocaína en ratas.

La FIG 12 es una gráfica de barras ilustrando el efecto de CP-154,526 y oxazepam en la restauración inducida del comportamiento extinguido de búsqueda de cocaína en ratas.

La FIG 12 es un esquema representando un camino sintético para la síntesis de metirapona.

La FIG 14 es una tabla resumiendo las condiciones de prueba y resultados de un análisis farmacocinético de cocaína, metirapona y oxazepam.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las composiciones descritas aquí incluyen dos o más agentes terapéuticos para el tratamiento de adicción, otros trastornos neuropsiquiátricos y condiciones independientes o asociadas. Uno o más de los agentes incluidos en las formulaciones pueden ser un agente que está actualmente disponible pero no prescrito para las indicaciones aquí descritas. Por ejemplo, metirapona se utiliza comúnmente para diagnosticar un fallo de las glándulas adrenales y oxazepam es una benzodiacepina utilizada para tratar trastornos de ansiedad y relacionados. Ambos fármacos afectan los sistemas fisiológicos relacionados al estrés y la activación subsiguiente del eje HPA. De forma alternativa, uno o más agentes puede formarse de acuerdo con las lecciones aquí incluidas. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido o una molécula RNA que media RNAi puede ser producida dadas las secuencias de los objetivos descubiertos (es decir, CRH, ACTH y receptor GABA (es decir, GABA_A o un componente del complejo receptor GABA_A, como se puede atacar por cualquiera de los agentes "secundarios" descritos aquí) o por receptores β adrenérgicos en el sistema nervioso simpático. Las secuencias de estos objetivos se conocen o están disponibles fácilmente a alguien con capacidad ordinaria en el arte, al igual que los métodos para hacer oligonucleótidos antisentido y moléculas RNA que median RNAi. Otros agentes útiles ya sea disponibles previamente o recién hechos, incluyen anticuerpos que se unen específicamente al ligando aquí identificado (es decir, CRH, ACTH o GABA) o a un receptor activado en respuesta a las condiciones ambientales condicionadas (es decir, un receptor para CRH, ACTH, cortisol o GABA). En donde se utiliza un agente para inhibir la actividad en el sistema nervioso

simpático, puede ser un compuesto químico, como aquellos aquí provistos u otro tipo de agente. Por ejemplo, se pueden administrar ácidos nucleicos o agentes basados en ácido nucleico para inhibir la expresión de receptores β adrenérgicos o anticuerpos que se unen específicamente y antagonizan a estos receptores. Con una unión específica, el anticuerpo puede actuar como un agonista o antagonista de la entidad unida, como se desea para facilitar o inhibir la actividad celular mediada por la unión al receptor. Por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a CRH puede actuar como un antagonista CRH; un anticuerpo que se une específicamente al receptor GABA puede actuar como un agonista del receptor GABA; un anticuerpo que se une específicamente a un receptor β adrenérgico puede actuar como un antagonista de adrenalina; un anticuerpo que se une específicamente a un receptor glucocorticoide puede actuar como un antagonista para inhibir cortisol; etc.

El trabajo realizado en nuestro laboratorio ha demostrado que el eje HPA juega un papel importante en la adicción a drogas (Goeders, Psychoneuroendocrinology 22:237, 1997; Goeders, J. Pharmacol. Exp. Ther. 301:785-789, 2002; Goeders Psychoneuroendocrinology 27:13-33, 2002; Goeders, Eur. Neuropsychopharmacology 3:435-441, 2003), y ahora tenemos datos indicando que ciertas combinaciones de fármacos (es decir, la combinación de metirapona y oxazepam) son efectivas al tratar adicción (como se evidencia al reducir la recompensa de cocaína). De igual manera, la invención ofrece composiciones que representan agentes terapéuticos combinados (es decir, combinaciones de dos o tres agentes que atacan las regiones de los sistemas nervioso y/o endócrino (es decir el eje HPA y el sistema nervioso simpático) descritos aquí) y métodos para tratar a pacientes con estos agentes (es decir, con el agente "primario" y "secundario" y un "tercer" agente, como aquí se describe).

Sin importar la sustancia o actividad al cual un paciente es adicto, la extensión de la adicción puede variar; puede a mayor o menor grado impactar la capacidad del paciente para participar o soportar los eventos de la vida diaria, y puede recurrir con diferente frecuencia (es decir, el paciente puede experimentar una rara recaída o una recaída suficientemente regular y/o frecuente).

Los agentes se pueden caracterizar de varias formas, y las composiciones de la invención pueden incluir a dos o más agentes del mismo tipo o de tipos diferentes. Por ejemplo, los agentes se pueden categorizar como compuestos químicos (es decir, metirapona y topiramato); como moléculas de proteína o moléculas con base de proteína, como ligandos mutantes (es decir un ligando que se une pero no se activa o activa por completo su receptor cognado) como anticuerpos; o como ácidos nucleicos o entidades con base de ácido nucleico, como oligonucleótidos antisentido o moléculas RNA que median RNAi. Así, las composiciones de la invención pueden incluir dos o más compuestos químicos, dos o más proteínas distintas o moléculas basadas en proteína; o dos o más ácidos nucleicos distintos o entidades con base de ácido nucleico. De forma alternativa, las composiciones pueden incluir dos tipos diferentes de agentes (es decir, una proteína y un ácido nucleico o un compuesto químico y una proteína como un anticuerpo o un fragmento activo del mismo). Los métodos por el cual los pacientes son tratados pueden incluir de forma similar la administración de dos o más compuestos químicos; dos o más proteínas distintas o moléculas basadas en proteína; dos o más ácidos nucleicos distintos o entidades basadas en ácidos nucleicos; o cualquier combinación de agentes de estos tipos diferentes (es decir, una proteína y un ácido nucleico).

33

Cualquiera o ambos agentes que atacan al eje HPA y los agentes que atacan a la corteza prefrontal se pueden combinar con un agente que inhibe la actividad del sistema nervioso simpático. Cualquiera o ambos tipos de agentes se pueden combinar con un beta bloqueador, ejemplos adecuados se ofrecen a continuación, u otro tipo de agente antihipertensión y /o ansiolítico (es decir, un inhibidor de la angiotensina II como candasartan). El tercer agente (es decir, el agente utilizado en adición al agente que ataca al eje HPA y/o al agente que ataca a la corteza prefrontal) también puede ser una antidepressivo, incluyendo cualquiera de los agentes en la clase SSRI (inhibidor de la recaptura selectiva de serotonina).

Compuestos químicos útiles: Los agentes útiles al atacar el eje HPA incluyen metirapona y ketoconazol. La metirapona inhibe la síntesis de corticoesterona al inhibir el paso 11 β -hidroxilación en la síntesis de adrenocorticoesteroides (Sonino, In: Agarwal (Ed), Hormone antagonists, Walter de Gruyter, Berlin, pp 421-429, 1982; Haleem et al., Brain Res. 458, 339-347, 1988; Haynes, In: Gilman et al. (Eds), The Pharmacological Basis of Therapeutics, eighth edition, Pergamon Press, New York, pp. 1431-1462, 1990).

La metirapona está comercialmente disponible y se puede sintetizar por fabricantes externos (es decir, una empresa de servicios farmacéuticos). En un esquema, la metirapona se puede sintetizar en un proceso de dos pasos en donde un material de inicio se expone a luz ultravioleta (ver, es decir, el camino sintético ilustrado en la FIG. 13).

El efecto de la administración de metirapona se puede valorar al medir las concentraciones en plasma de corticoesterona. Investigamos los efectos de del inhibidor de la síntesis de corticoesterona metirapona y ketoconazol en la autoadministración de cocaína (ver a continuación).

El pre tratamiento con metirapona resultó en disminuciones relacionadas a la dosis significativas en la corticoesterona en plasma y la autoadministración continua de cocaína, sugiriendo que la corticoesterona está involucrada en la recompensa de cocaína (también ver Goeders et al., Brain Res. 722:145-152, 1996).

El ketoconazol es un agente antimicótico oral con un amplio espectro de actividad y baja toxicidad que se utiliza en el tratamiento de enfermedades micóticas (Sonino, In: Agarwal (Ed), Hormone Antagonists, Walter de Gruyter, Berlin, pp 421-429, 1982; Tienpont et al., Experientia 35:606-607, 1979). Este fármaco también inhibe los pasos 11 β -hidroxilación y 18-hidroxilación en la síntesis de adrenocorticoesteroides (Engelhardt et al., Klin. Wochenschr. 63:607-612, 1985) y también pueden funcionar como antagonistas del receptor glucocorticoide (Loose et al., J. Clin. Invest. 72:404-408, 1983). Además, los estudios clínicos han sugerido que ketoconazol (así como metirapona) son efectivos en el tratamiento de depresión hiper cortisolémica resistente a la terapia antidepressiva estándar (Ghadirian et al., Biol. Psychiatry 37:368-375, 1995; Murphy et al., J. Clin. Psychopharmacol. 11:121-126, 1991; Wolkowitz et al., Am. J. Psychiatry 150:810-812, 1993).

Los agentes que inhiben CRH incluyen [Met18, Lys23, Glu27,29,40, Ala32,41, Leu33,36,38] CRF9-41, que se abrevia como CRF-alfa hélico (9-41) y tiene la secuencia Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala (SEQ ID No: 1)) y fragmentos biológicamente activos o fragmentos del mismo (Rivier et al., Science 224:889, 1984).

34

Otro agente que inhibe CRH es [D-Phe12, Nle21,38,(αMeLeu37)] CRF (12-41), que se abrevia como D-Phe CRF12-41 y los fragmentos biológicamente activos y variantes del mismo. Otros agentes que inhiben CRH incluyen Astressin®; CRP-154,526; NB127914, Antalarmin®; CRA1000; CRA1001 y Antisauvagine-30. También ver U.S. Patente Nos. 6,326,463; 6,323,312; y 4,594,329.

Para inhibir ACTH, uno puede administrar una cantidad suficiente de ACTH para inhibir ACTH a través de inhibición por retroalimentación o regular hacia abajo el receptor ACTH. Los compuestos se pueden probar para su capacidad de afectar ACTH en varias valoraciones, incluyendo valoraciones de cultivo celular utilizando por ejemplo, células pituitarias anteriores de ratas en un cultivo mono capa (ver *Endocrinol.* 91:562, 1972).

Los agentes que inhiben la actividad dentro del eje HPA también incluyen antagonistas de la sustancia P (es decir, [D-Arg1,D-Pro2,D-Trp7,9,Leu11]SP) y antagonistas de la vasopresina.

Como se nota, en adición a metirapona, ketoconazol u otro agente que inhiba el eje HPA, los agentes terapéuticos de la presente invención pueden incluir uno o más agentes que ataquen la corteza prefrontal al atacar GABA. Las benzodiacepinas (es decir, oxazepam) son una clase de fármacos útiles en este sentido. Las benzodiacepinas se encuentran entre los fármacos prescritos con mayor frecuencia para el manejo farmacológico de ansiedad (Baldessarini, In: Hardman et al., (Eds), Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, pp. 399-430, 1996).

Ya que algunos de los síntomas principales asociados con el retiro de la cocaína muchas veces incluyen ansiedad severa, agitación e inquietud (Crowley, In: Fisher et al., (Eds), Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects, Oxford University Press, New York, pp. 193-211, 1987; Gawin and Ellinwood, *Ann. Rev. Med.* 40:149-161, 1989; Tarr and Macklin, *Pediatric Clinics of North America* 34:319-331, 1987), las benzodiacepinas pueden ser útiles al aliviar estos síntomas negativos durante las etapas tempranas del retiro y una benzodiacepina incorporada en las terapias combinadas descritas aquí se puede utilizar para tratar a pacientes que presentan estos síntomas (es decir, ansiedad, agitación e inquietud), ya sea en el contexto de una adicción o en conexión a otro evento (es decir, otro evento neuropsiquiátrico, menopausia, PMS). Estos fármacos también son útiles en la sala de emergencias para el tratamiento de algunas complicaciones médicas asociadas con intoxicación por cocaína ya que las convulsiones son muchas veces aparentes después de una sobredosis aguda. Estos ataques pueden tratarse con efectividad con diazepam intravenoso (Valium®) (Gay, *J. Psychoactive Drugs* 13:297-318, 1981; Tarr and Macklin, *Pediatric Clinics of North America* 34:319-331, 1987), y diazepam se puede utilizar en terapias combinadas aquí descritas. La expresión del receptor de benzodiacepina se puede valorar utilizando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, los receptores se pueden etiquetar con [³H]PK11195 (ver Javaid et al., *Biol. Psychiatry* 36:44-50, 1994; también ver Chesley et al., *J. Clin. Psychiatry* 51:404-406, 1990). Los datos descritos a continuación sugieren que las benzodiacepinas median ciertos aspectos del refuerzo de cocaína en ratas.

Las benzodiacepinas o agentes útiles que atacan la corteza prefrontal incluyen oxazepam, como se menciona arriba, así como clordiazepóxido, mirtazapina, atomoxetina, gabapentina (Neurontin™), muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrin, ácido vapróico (Depakote™), tiagabina (Gabitril™), lamotrigina (Lamictal™), fentoina (Dilantina™), carbamazepina (Tegretol™) y topiramato (Topamax™).

BS

Otras benzodiacepinas útiles incluyen lorazepam (Ativan®), prazepam (Centrax®), flurazepam (Dalmane®), clonazepam (Klonopin®), clordiazepóxido (Librium®), halazepam (Paxipam®), temezepam (Restoril®), clorazapata (Tranxene®), diazepam (Valium®) y alprazolam (Xanax®).

Cuando se incluye un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático, ese agente puede ser un beta bloqueador o cualquier otro tipo de agente antihipertensivo. De forma más específica, el agente puede ser sotalol (Betapace®), imolol (Blocadren®), carteolol (Cartrol®), carvedilol (Coreg®), nadolol (Corgard®), nadol/bendroflumetazida (Corzida®), propranolol (Inderal®), propranolol/HCTZ (Inderide®), betazolol (Kerlona®), penbutolol (Levatol®), metoprolol (Lopressor®), labetalol (Normodyne®), acebutolol (Sectral®), atenolol/HCTZ (Tenoretic®), atenolol (Tenormin®), timolol/HCTZ (Timolide®), metoprolol (Toprol®), labetalol (Trandate®), pindolol (Visken®), bisoprolol (Zebeta®), bisoprolol/HCTZ (Ziac®), esmolol (Brevibloc®) o combinaciones del mismo.

De forma alternativa, o en adición, cuando se incluye un agente que inhibe la actividad del sistema nervioso simpático, puede ser un SSRI. Los SSRIs disponibles actualmente, cualquiera de los cuales o cualquiera de las combinaciones que se puedan utilizar en las composiciones y métodos presentes incluyen citalopram (Celexa®), escitalopram oxalato (Lexapro®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®) y sertralina (Zoloft®).

Otros agentes útiles que atacan al sistema nervioso simpático, y que se pueden categorizar como agentes ansiolíticos, son inhibidores de la angiotensina II y estos agentes incluyen candasartan (Atacand®), eprosartan (Teveten®), irbesartan (Avapro®), losartan (Cozaar®), temisartan (Micardis®) o valsartan (Diovan®).

Las benzodiacepinas son agentes ansiolíticos y se pueden incorporar en las presentes composiciones ya sea como un agente que ataca a la corteza prefrontal y/o como un agente que inhibe el sistema nervioso simpático.

La invención ofrece sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o hidratos de cualquiera de los compuestos presentes (es decir, de alguno de los compuestos aquí sugeridos, generalmente o específicamente, para uso en combinación) y profármacos, metabolitos, análogos estructurales, polimorfos y otras variaciones farmacéuticamente útiles, ya sea que estén presentes como cristales, molidos y estabilizados como neocristales o en forma no cristalina. Estas otras variantes pueden ser, por ejemplo, complejos conteniendo el compuesto (es decir, metirapona) y un fracción atacante, como se describe más adelante, o un marcador detectable (es decir, el compuesto puede estar unido a un compuesto fluorescente o puede incorporar un isótopo radioactivo). Cuando se encuentra en la forma de un profármaco, un compuesto se puede modificar in vivo (es decir, intracelularmente) después de ser administrado a un paciente o a una célula en cultivo. El compuesto modificado (es decir, el profármaco procesado) puede ser idéntico a un compuesto aquí descrito y será biológicamente activo y tendrá suficiente actividad para ser clínicamente benéfico. Lo mismo es verdad de un metabolito; un compuesto dado puede ser modificado dentro de una célula y retener suficiente actividad biológica para ser clínicamente útil.

Terapias basadas en ácido nucleico: Los agentes terapéuticos útiles al tratar las condiciones aquí descritas también pueden ser ácidos nucleicos. Estos ácidos nucleicos pueden servir como el primer agente que ataca al eje HPA al inhibir, de forma directa o indirecta, la expresión de CRH, ACTH o

34

cortisol y pueden servir como el segundo agente que ataca la corteza prefrontal al incrementar GABA. Ya sea que alguno o ambos de los primeros y segundos agentes se utilicen en combinación con un tercer agente que inhibe el sistema nervioso simpático, el "tercer" agente puede ser un ácido nucleico que inhibe la expresión de un neurotransmisor o su receptor cognado dentro del sistema nervioso simpático (es decir, el ácido nucleico puede inhibir la expresión de un receptor β adrenérgico).

Los ácidos nucleicos se pueden "aislar" o "purificar" (es decir, no asociados con algunas o todas las secuencias de ácido nucleico laterales o componentes celulares con los que el ácido nucleico se asocia naturalmente in vivo). Por ejemplo, con relación a una célula, tejido u organismo con el que se asoció alguna vez de forma natural, una secuencia de ácido nucleico útil como un agente terapéutico puede ser por lo menos 50% pura (es decir, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, o 99% pura). En donde se administra una secuencia de ácido nucleico ocurriendo de forma natural o modificada (es decir un cDNA), puede incluir algunas de las secuencias no codificantes 5' o 3' asociadas con el gen ocurriendo de forma natural. Por ejemplo, un ácido nucleico aislado (DNA o RNA) puede incluir alguna o todas las secuencias no codificadoras 5' o 3' que están a un lado de la secuencia codificadora (es decir, la secuencia DNA que se transcribe en, o la secuencia RNA que da pie a, el promotor o un mejorador en mRNA). Por ejemplo, un ácido nucleico aislado puede contener menos de o alrededor de 5 kb (es decir, menos o alrededor de 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0.5 kb o 0.1 kb) de la secuencia 5' y/o 3' que está de forma natural a un lado de la molécula de ácido nucleico en una célula en donde ocurre naturalmente el ácido nucleico. En el caso de que el ácido nucleico sea RNA o mRNA, se "aisla" o "purifica" de una fuente natural (es decir, un tejido) o un cultivo celular cuando está sustancialmente libre de los componente celulares y medio en donde la célula fue cultivada (es decir, cuando el RNA o mRNA está en una forma que contiene menos o alrededor de 20%, 10%, 5%, 1% o menos, de otros componentes celulares o medio de cultivo). Cuando se sintetiza de forma química, un ácido nucleico (DNA o RNA) se "aisla" o "purifica" cuando está sustancialmente libre de los precursores químicos u otros químicos utilizados en su síntesis (es decir, cuando el ácido nucleico está en una forma que contiene menos de o alrededor de 20%, 10%, 5%, 1% o menos, de los precursores químicos u otros químicos).

Los ácidos nucleicos útiles en las composiciones y métodos aquí descritos pueden ser de dos hélices o de una sola hélice y pueden, por lo tanto, ser una hélice de sentido, una célula antisentido o una porción (es decir, un fragmento) de ya sea una hélice de sentido o antisentido. Los ácidos nucleicos se pueden sintetizar utilizando nucleótidos estándar o análogos de nucleótido o derivados (es decir, inosina, fosforotioato, o nucleótidos sustituidos por acridina), que pueden alterar la capacidad del ácido nucleico para unirse a secuencias complementarias o para resistir nucleasas. La estabilidad o solubilidad de un ácido nucleico se puede alterar (es decir, mejorar) al modificar la porción de la base de ácido nucleico, porción de azúcar o columna de fosfato. Por ejemplo, los ácidos nucleicos de la invención se pueden modificar como se enseña por Toulmé (Nature Biotech. 19:17-2001) o Faria et al. (Nature Biotech. 19:40-44, 2001) y la columna de fosfato de deoxiribosa de los ácidos nucleicos pueden modificarse para generar ácidos nucleicos péptidos (PNAs; ver Hyrup et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 4:5-23, 1996).

Los PNAs son "imitadores" de ácido nucleico; la columna natural de la molécula se reemplaza por una columna pseudopéptida y únicamente se retienen las cuatro bases nucleotidas. Esto permite una

37

hibridación específica a DNA y RNA bajo condiciones de baja potencia iónica. Los PNAs pueden sintetizarse utilizando protocolos de síntesis péptida de fase sólida estándar como se describe, por ejemplo por Hyrup et al. (supra) y Perry-O'Keefe et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14670-675). Los PNAs de los ácidos nucleicos descritos aquí se pueden utilizar en aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. Por ejemplo, PNAs se pueden utilizar como agentes antisentido o antígeno para una modulación específica a secuencia de la expresión genética al por ejemplo, inducir la detención de la transcripción o traslación o al inhibir la replicación.

Los ácidos nucleicos se pueden incorporar en un vector (es decir, un plásmido o virus replicante de forma autónoma) antes de la administración al paciente, y dichos vectores estuvieron dentro del alcance la presente invención. La invención también abarca las construcciones genéticas (es decir, plásmidos, cósmidos y otros vectores que transportan ácidos nucleicos) que incluyen un ácido nucleico de la invención en una orientación de sentido o antisentido. Los ácidos nucleicos se pueden ligar de forma operable a una secuencia regulatoria (es decir, un promotor, mejorador u otra secuencia de control de expresión, como una señal de poliadenilación) que facilita la expresión del ácido nucleico. El vector se puede replicar de forma autónoma para integrar en un genoma huésped, y puede ser un vector viral, como un retrovirus defectuoso de replicación, un adenovirus o un virus adeno asociado. Además, cuando está presente, la secuencia regulatoria puede dirigir una expresión constitutiva o específica a tejido del ácido nucleico.

Los ácidos nucleicos pueden ser oligonucleótidos antisentido. Mientras que "antisentido" a la hélice codificante de la secuencia atacada, no necesitan unirse a una secuencia codificante; también se pueden unir a una región no codificante (es decir, la región no traducida 5' o 3'). Por ejemplo, el oligonucleótido antisentido puede ser complementario a la región alrededor del sitio de inicio de traslación de un mRNA (es decir, entre las regiones -10 y +10 de un gen objetivo de interés o en o alrededor de la señal de poliadenilación). Además, la expresión genética se puede inhibir al atacar las secuencias de nucleótido complementarias a las regiones regulatorias (es decir, promotores y/o mejoradores) para formar estructuras de triple hélice que previenen la transcripción del gen en las células blanco (ver generalmente, Helene, Anticancer Drug Des. 6:569-84, 1991; Helene, Ann. N.Y. Acad. Sci. 660:27-36, 1992; y Maher, Bioassays 14:807-15, 1992). Las secuencias que se pueden atacar de forma exitosa de esta forma se pueden incrementar al crear un llamado ácido nucleico "switchback". Las moléculas switchback se sintetizan de forma alternante 5'-3', 3'-5', de tal forma que hacen par base primero con una hélice de un dúplex y luego con la otra, eliminando la necesidad de un estiramiento importante ya sea de purinas o pirimidinas en una hélice del dúplex.

Los fragmentos teniendo 9-10 nucleótidos (es decir, 12-14, 15-17, 18-20, 21-23 o 24-27 nucleótidos; siRNA normalmente tiene 21 nucleótidos) pueden ser útiles y están dentro del alcance de la invención. En otras materializaciones, los ácidos nucleicos antisentido pueden ser ácidos nucleicos anoméricos, que forman híbridos de doble hélice específicos con RNA complementario en donde, a diferencia de las unidades b normales, las hélices corren en paralelo a cada una (Gaultier et al., Nucleic Acids Res. 15:6625-6641, 1987; también ver Tanaka et al., Nucl. Acids Res. 22:3060-3074, 1994). De forma alternativa, los ácidos nucleicos antisentido pueden conformar un 2'-o-metilribonucleótido (Inoue et

al., Nucleic Acids Res. 15:6131-6148, 1987) o un análogo RNA-DNA quimérico (Inoue et al., FEBS Lett. 215:327-330, 1987).

Anticuerpos: Los anticuerpos y los fragmentos que se unen a antígeno son útiles como agentes terapéuticos en las composiciones presentes. Estos anticuerpos pueden ser de la clase G (IgG), pero los anticuerpos IgM, IgD, IgA e IgE también se pueden utilizar; lo que se requiere es que los anticuerpos se unan de forma específica a un objetivo aquí descrito y que alteren ese objetivo- ya sea al mejorar o inhibir y actividad- en una forma que, de acuerdo con nuestros hallazgos, confiera un beneficio clínico al paciente a quien fueron administrados. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. Y utilizamos los términos "anticuerpo" y "anticuerpos" para referirnos a todos los anticuerpos o fragmentos de los mismos que son, o que incluyan, un dominio de unión a antígeno de todo el anticuerpo. Por ejemplo, los anticuerpos útiles pueden no tener una porción Fc; pueden ser anticuerpos de única cadena; o pueden ser fragmentos consistiendo del (o consistiendo esencialmente de) dominio que se une a antígeno variable del anticuerpo. Los anticuerpos pueden ser humanizados (al por ejemplo, hacer injertos CDR) o completamente humanos.

Los métodos para producir anticuerpos son bien conocidos en el arte. Por ejemplo, como se nota arriba, los anticuerpos monoclonales humanos se pueden generar en ratones transgénicos portando los genes de inmunoglobulina humana en lugar de aquellos del ratón. Los esplenocitos obtenidos de estos ratones (después de la inmunización con un antígeno de interés) se pueden utilizar para producir hibridomas que secretan mAbs humano con afinidades específicas para epítopos de una proteína humana (ver, es decir WO 91/0096, WO 91/10741; WO 92/03918; WO 92/03917; Lonberg et al., Nature 368:856-859, 1994; Green et al., Nature Genet. 7:13-21, 1994; Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855, 1994; Bruggeman et al., Immunol. 7:33-40, 1993; Tuailon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724, 1993; y Bruggeman et al., Eur. J. Immunol 21:1323-1326, 1991).

El anticuerpo también puede ser uno en donde la región variable, o una porción de esta (es decir, un CDR), se genera en un organismo no humano (es decir una rata o ratón). Así, la invención contempla anticuerpos quiméricos, CDR-injertado y humanizados y anticuerpos que se generan en un organismo no humano y luego se modifica (en, es decir el marco variable o región constante) para disminuir antigenicidad en un humano. Los anticuerpos quiméricos (es decir, anticuerpos en donde diferentes porciones se derivan de diferentes especies animales (es decir, la región variable de un mAb murino y la región constante de una inmunoglobulina humana) se puede producir por técnicas recombinantes conocidas en el arte. Por ejemplo, un gen codificando la región constante Fc de una molécula de anticuerpo monoclonal murino (u otras especies) molécula de anticuerpo monoclonal se puede digerir con enzimas de restricción para remover la codificación de región del Fc murino, y la porción equivalente de un gen codificando la región constante Fc humana se puede sustituir (ver European Patent Application Nos. 125,023; 184,187; 171,496; y 173,494; también ver WO 86/01533; U.S. Patent No. 4,816,567; Better et al., Science 240:1041-1043, 1988; Liu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443, 1987; Liu et al., J. Immunol. 139:3521-3526, 1987; Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218, 1987; Nishimura et al., Cancer Res. 47:999-1005, 1987; Wood et al., Nature 314:446-449, 1985; Shaw et al., J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559, 1988; Morrison et al., Proc. Natl.

Acad. Sci. USA 81:6851, 1984; Neuberger et al., Nature 312:604, 1984; y Takeda et al., Nature 314:452, 1984).

Un fragmento de unión de antígeno de la invención puede ser: (i) un fragmento Fab (es decir, un fragmento monovalente consistiendo de dominios VL, VH, CL y CH1); (ii) un fragmento F(ab')₂ (es decir, un fragmento bivalente conteniendo dos fragmentos Fab ligados por una unión disulfido en la región bisagra); (iii) un fragmento Fd consistiendo de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv consistiendo de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., Nature 341:544-546, 1989), que consiste de un dominio VH; y (vi) una región determinando complementariedad aislada (CDR).

Los vectores de expresión se pueden utilizar para producir las proteínas de la invención, incluyendo anticuerpos, ex vivo (es decir, las proteínas de la invención se pueden purificar de los sistemas de expresión como aquellos aquí descritos) o in vivo (en, por ejemplo, organismos enteros).

Formulaciones y dosis: Los agentes identificados que atacan al eje HPA, la corteza prefrontal y/o el sistema nervioso simpático se pueden administrar a un paciente a dosis terapéuticamente efectivas para prevenir, tratar o mejorar cualquiera de los trastornos y condiciones aquí descritas (es decir, una adicción, trastorno de estrés post-traumático o cualquier otra condición asociada). Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a una cantidad del agente o combinación de agentes suficientes para mejorar por lo menos uno de los signos o síntomas del trastorno o condición.

Muchos de los agentes útiles en el contexto de la presente invención se han utilizado previamente para tratar paciente para otras razones. Cuando esté disponible la información de dosis, se puede utilizar para ayudar a determinar dosis efectivas de agentes en las combinaciones descritas aquí. La dosis utilizada para tratar un paciente para una adicción, uno de los otros trastornos aquí descritos, y/o una condición relacionada, puede ser el mismo como la dosis que se ha utilizado previamente para otra indicación. Las dosis también pueden diferir. Por ejemplo, las dosis efectivas requeridas en conexión con las terapias de combinación aquí descritas pueden ser menores a aquellas que se probó con anterioridad que eran seguras y efectivas.

La toxicidad y eficacia terapéutica de los agentes aquí descritos se puede determinar, por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales. Por ejemplo, los animales de laboratorio como roedores y primates no humanos se pueden utilizar para determinar LD₅₀ (la dosis letal a 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la proporción LD₅₀:ED₅₀. Los compuestos que exhiben grandes índices terapéuticos se prefieren con más frecuencia.

Los datos obtenidos de las valoraciones de cultivo celular y estudios en animales se pueden utilizar al formular un rango de dosis para uso en humanos. La dosis de dichos compuestos recae preferentemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen ED₅₀ con poca o nada de toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosis utilizada y la ruta de administración utilizada. Para cualquier compuesto utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente efectiva se puede estimar inicialmente de valoraciones de cultivo celular (es decir, valoraciones diseñadas para determinar si un ácido nucleico, un agente basado en ácido nucleico, o una

proteína como un anticuerpo inhibe (o estimula) la expresión o actividad del ligando o receptor que se pretende inhibir (o estimular)).

Una dosis se puede formular en modelos animales para lograr un rango de concentración en plasma circulante que incluya la IC_{50} (es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición media máxima de los síntomas) como se determina en el cultivo celular. Dicha información se puede utilizar para determinar con más precisión dosis útiles (es decir, dosis terapéuticamente efectivas) en humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo por una cromatografía de líquidos de alto desempeño.

Una de las mayores preocupaciones en el tratamiento de la adicción a drogas es un alto índice de recidivismo. Este fenómeno se puede probar en animales durante la restauración, que es un modelo preclínico muy popular de propensión a recaída durante la toma de drogas y modelos animales de restauración se pueden utilizar para determinar y definir dosis efectivas de los agentes aquí descritos. Por ejemplo, se puede enseñar a los animales a auto administrar un fármaco hasta que una ingesta de drogas estable se mantenga y luego someterlos a largos periodos de entrenamiento de extinción o abstinencia. Una vez que se cumplan los criterios de extinción, o después de un periodo de abstinencia especificado, la capacidad de estímulos específicos de restaurar la respuesta en el manipulado previamente asociado con la entrega de infusiones de drogas se toma como una medición de búsqueda de droga. Esta restauración de comportamiento de búsqueda de droga se puede elucidar al colocar inyecciones de la droga en ratas y monos (Stewart, J. Psychiatr. Neurosci. 25:125-136, 2000) o al exponer a periodos breves de choque eléctrico intermitente en el pie en ratas (Shaham et al., Brain Res. Rev. 33:13-33, 2000; Stewart, J. Psychiatr. Neurosci. 25:125-136, 2000). Una re-exposición aguda a la droga auto administrada (de Wit, Exp. Clin. Psychopharmacol. 4:5-10, 1996) y exposición a estrés (Shiffman y Wills, Coping and Substance Abuse, Academic Press, Orlando, 1985; Lamon and Alonzo, Addict. Behav. 22:195-205, 1997; Brady and Sonne, Alc. Res. Health 23:263-271, 1999; Sinha, Psychopharmacol. 158:343-359, 2001; y Sinha et al., Psychopharmacol. 142:343-351, 1999), o simplemente la presentación de imágenes relacionadas a estrés (Sinha et al., Psychopharmacol. 158:343-359, 2000), también han sido identificadas como eventos potentes para provocar recaída a búsqueda de drogas en humanos.

En los estudios descritos a continuación, encontramos inicialmente una dosis de cada uno de metirapona y oxazepam que redujo la auto administración de cocaína sin producir efectos debilitantes no específicos y otros comportamientos. Luego reducimos la dosis a la mitad hasta que encontramos una dosis de cada fármaco que no afectara la auto administración de cocaína o cualquier otro comportamiento observable (es decir, una dosis inefectiva). Cuando combinamos las dosis inefectivas de ambos fármacos, se redujo la auto administración de cocaína. Esto sugiere que aunque ambos fármacos producen sus efectos a través de mecanismos diferentes, los efectos son aditivos. Así, concluimos que al combinar fármacos que afectan al eje HPA a través de diferentes mecanismos puede producir un efecto aditivo en la recompensa de cocaína. Además, al combinar estos fármacos a concentraciones que no tienen efecto cuando los fármacos se administran solos, podemos minimizar los efectos secundarios tóxicos potenciales (es decir, disminuciones excesivas en cortisol en plasma con metirapona y la responsabilidad de abuso de las benzodiacepinas) que pueden estar asociadas con estos

compuestos. De igual manera, las composiciones de la presente invención pueden incluir combinaciones de agentes terapéuticos, uno o ambos que están presentes a un nivel de dosis menor al que sería necesario para lograr un efecto si el agente se hubiera administrado solo; las dosis pueden ser aditivas.

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular en cualquier manera convencional utilizando uno o más portadores o excipientes fisiológicamente aceptables. Así, los agentes, incluyendo compuestos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, se pueden formular para la administración oral o parenteral.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables como agentes de unión (es decir, almidón de maíz pre gelatinizado, polivinilpirrolidona o metilcelulosa hidroxipropilo); rellenos (es decir, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno de calcio); lubricantes (es decir, estearato de magnesio, talco o silica); desintegrantes (es decir, almidón de papa o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (es decir, sulfato lauril de sodio). Las tabletas se pueden recubrir por métodos bien conocidos en el arte. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables como agentes de suspensión (es decir, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (es decir, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (es decir, aceite de almendras, esteres grasos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservadores (es decir, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, saborizantes, colorantes, agentes endulzantes como sea adecuado.

Las preparaciones para la administración oral se pueden formular de forma adecuada para dar una liberación controlada de los compuestos activos (que se pueden referir aquí como "agentes terapéuticos").

Los agentes, incluyendo compuestos (es decir, pequeñas moléculas orgánicas) se pueden formular para la administración parenteral por inyección (es decir por inyección de bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis de unidad (es decir, en ampollas o en contenedores multi dosis) con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formularios como agentes de suspensión y/o dispersión. De forma alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado (es decir, agua estéril libre de pirógenos) antes de su uso.

Aparte de las formulaciones descritas previamente, los agentes también se pueden formular como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de larga duración se pueden administrar por implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los agentes se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados

(por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal poco soluble.

Las composiciones también se pueden formular para otras rutas de administración, incluyendo intranasal, tópica o mucosal (es decir, por administración sublingual).

Las composiciones pueden si se desea, ser presentadas en un empaque o dispositivo dispensador que puede contener una o más unidades de formas de dosis conteniendo el ingrediente activo. El empaque puede por ejemplo estar conformado por una recubierta de metal o plástico, como un empaque en blíster. El empaque o dispositivo dispensador se puede acompañar por instrucciones para su administración. Varias formas de presentación (es decir, presentación por vía de empaques y dispensadores) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

Los ácidos nucleicos incluyendo ácidos nucleicos antisentido, también se pueden administrar sistemáticamente, y si es el caso, se pueden modificar para atacar a células selectas dentro del eje HPA, la corteza prefrontal y/o el sistema nervioso simpático. Por ejemplo, los ácidos nucleicos antisentido se pueden ligar a anticuerpos u otras proteínas (es decir, ligandos receptores) que se unirán específicamente a los receptores de la superficie celular u otros componentes asociados con el tipo de célula blanco. De forma similar, los ácidos nucleicos pueden incluir agentes que faciliten su transportación a través de la membrana celular (ver, Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6553-6556, 1989; Lemaitre et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:648-652, 1987; y W0 88/09810) o la barrera sangre-cerebro (ver, W0 89/10134). Además, los ácidos nucleicos se pueden modificar con agentes intercalados (Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988). Los ácidos nucleicos antisentido también se pueden entregar a células utilizando los vectores descritos aquí. Para lograr concentraciones intracelulares suficientes de ácidos nucleicos antisentido, se pueden expresar en vectores teniendo un promotor más fuerte (es decir un promotor pol II o pol III potente).

En materializaciones específicas, la invención ofrece composiciones farmacéuticas que incluyen un primer agente que ataca al eje HPA y un segundo agente que ataca la corteza prefrontal. Este primer agente puede ser un agente que inhibe CRH, que inhibe ACTH, y/o que inhibe cortisol y el segundo agente que puede ser un agente que incrementa la expresión, secreción y actividad de GABA, es un imitador de GABA y/o inhiba el metabolismo de GABA. El primer o segundo agente pueden ser un compuesto químico. Por ejemplo, el primer agente puede ser metirapona (Metopirone®) o ketoconazol (Nizoral®) o sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o polimorfo del mismo. El segundo agente puede ser una benzodiazepina (es decir, oxazepam o clordiazepóxido) o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o polimorfo del mismo. El segundo agente también puede ser mirtazapina o atomoxetina o sales, solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales o polimorfos del mismo. Otro segundo agente útil es gabapentina (Nerontin™) o una sal, solvato, hidrato, profármaco, análogo estructural o polimorfo del mismo, o es muscimol o baclofen o sales, solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales o polimorfos del mismo. Agentes secundarios útiles adicionales son: progabida, riluzol, baclofen, vigabatrin, ácido valproico (Depakote™), tiagabina (Gabitril™), lamotrigina (Lamictal™), fentoina (Dilantin™), carbamazepina (Tegretol™) y topiramato (Topamax™) o sales, solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales o polimorfos del mismo. Cualquiera de las composiciones farmacéuticas se puede formular para administración oral o para

administración intravenosa. La cantidad del primer agente o la cantidad del segundo agente en una dosis de unidad puede ser menor a la cantidad del primer agente o del segundo agente actualmente o normalmente recetado para un paciente necesitando la misma dosis de unidad. Combinar los agentes puede permitirlos ser administrados a dosis que son menores a las esperadas dadas las dosis actuales, comúnmente prescritas. Por ejemplo, una composición farmacéutica puede incluir alrededor de 5-60 mg de oxazepam y alrededor de 250-1000 mg de metirapona (Metopirone®) en forma de unidad de dosis. Cualquiera de estas composiciones pueden incluir a un tercer agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático. Este tercer agente puede ser un beta bloqueador (es decir, sotalol (Betapace®), imolol (Blocadren®), carteolol (Cartrol®), carvedilol (Coreg®), nadolol (Corgard®), nadol/bendroflumetazida (Corzide®), propranolol (Inderal®), propranolol/HCTZ (Inderide®), betaxolol (Kerlone®), penbutolol (Levitol®), metoprolol (Lopressor®), labetalol (Normodyne®), acebutolol (Secral®), atenolol/HCTZ (Tenoretic®), atenolol (Tenormin®), timolol/HCTZ (Timolide®), metoprolol (Toprol®), labetalol (Trandate®), pindolol (Visken®), bisoprolol (Zebeta®), bisoprolol/HCTZ (Ziac®), o esmolol (Brevibloc®)) u otro compuesto ansiolítico (es decir, un SSRI como citalopram (Celexa®), escitalopram oxalato (Lexapro®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetine (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), o sertralina (Zoloft®)). El compuesto ansiolítico o agente también puede ser un inhibidor de la angiotensina II (es decir, candasartan (Atacand®), eprosartan (Teveten®), irbesartan (Avapro®), losartan (Cozaar®), temisartan (Micardis®), o valsartan (Diovan®)).

Las composiciones concentradas, adecuadas para transportación, almacenaje y dilución posterior también se encuentran dentro de la invención.

Las composiciones farmacéuticas descritas arriba se pueden utilizar en los métodos aquí descritos, incluyendo los que se mencionan a continuación y para los propósitos de uso descritos a continuación (es decir, para uso en la preparación de un medicamento y/o en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno o condición aquí descrita).

Métodos de tratamiento: Como se nota, las composiciones aquí descritas se pueden utilizar para tratar a pacientes sufriendo de un trastorno asociado con una actividad aberrante en el eje HPA. Los métodos de tratamiento pueden incluir varios pasos, uno de los cuales puede constituir identificar a un paciente en necesidad de tratamiento. Los médicos son capaces de examinar y diagnosticar a pacientes que se sospecha sufren de adicción y/u otra de las condiciones aquí descritas. Después de un diagnóstico, que se puede hacer en la alternativa, el médico puede recetar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición (es decir, una composición farmacéutica conformada por un primer agente que ataca al eje HPA y un segundo agente que ataca a la corteza prefrontal). El paciente puede tener o puede diagnosticarse como tener una adicción a una sustancia como alcohol, un estimulante químico, un analgésico que necesite receta o una droga derivada de una planta que ocurre de forma natural. El estimulante químico puede ser cocaína, una anfetamina, metanfetamina o clorhidrato de metanfetamina cristalina, o metilfenidato. En donde los análogos de drogas específicas son adictivos, las adicciones a esos análogos también se pueden tratar.

La droga también puede ser un barbitúrico (es decir, tiamil (Surital®), tiopental (Pentothal®), anobarbital (Amytal®), pentobarbital (Nembutal®), secobarbital (Seconal®), Tuinal (un producto de combinación de amobarbital/secobarbital), butalbital (Fiorina®), butabarbital (Butisol®), talbutal

44

(Lotusate®), aprobarbital (Alurate®), fenobarbital (Luminal®) y mefobarbital (Mebaral®)), u opiato (es decir, heroína, codeína, hidrocodona).

Las drogas derivadas de plantas ocurriendo naturalmente incluyen marihuana y tabaco. Las composiciones aquí descritas se pueden utilizar para tratar a pacientes adictos a estas sustancias de forma general y/o a un ingrediente más específico (es decir, la nicotina en el tabaco). La adicción también se puede manifestar como adicción a una actividad como apostar, sexo o una actividad sexual o atracones (que pueden estar asociados con un trastorno alimenticio o pueden resultar en obesidad). De forma más general, los trastornos alimenticios y de sueño se encuentran entre aquellos más tratables con las composiciones presentes. Los trastornos alimenticios incluyen anorexia nervosa, bulimia nervosa, trastorno de atracones y trastornos alimenticios no especificados de otra forma (EDNOS). Varios estudios han examinado la función del eje HPA en anorexia nervosa. Un hallazgo principal es que el hipercortisolismo, asociado con mayores niveles de la hormona liberando corticotrofina central y niveles circulantes normales de la hormona adrenocorticotrópica. Mientras que la anorexia nervosa puede ser difícil diagnóstica, los pacientes con este trastorno se presentan con disfunción endocrina, muchas veces evidente como amenorrea, regulación anormal de temperatura, niveles anormales de la hormona de crecimiento y alimentación anormal. Los métodos presentes pueden incluir un paso para identificar a un paciente que necesita tratamiento y estas características serían o se encontrarían probablemente entre aquellas utilizadas por médicos para diagnosticar anorexia nervosa.

Las composiciones presentes se pueden utilizar para tratar a pacientes que tienen síndrome Prader Willi, y los métodos de tratar a dichos pacientes se encuentran dentro del alcance de la invención.

Los trastornos de sueño incluyen insomnio, trastorno de sueño con apnea, Síndrome de Pierna Inquieta (RLS) y Trastorno de Movimiento Periódico de Extremidades (PLMD) y narcolepsia.

Otros pacientes tratables incluyen aquellos sufriendo de ansiedad (que puede estar asociada con trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), trastorno de estrés post traumático (PTSD), trastorno de ansiedad social, o puede ser un trastorno de ansiedad generalizada). En donde la condición es depresión, puede ser depresión asociada con un trastorno depresivo importante y distimia, depresión bipolar o puede estar asociada con una condición médica o abuso de sustancias. El riesgo para desarrollar depresión u otros trastornos afectivos importantes se determina por una interacción compleja entre susceptibilidad genética, exposiciones ambientales y envejecimiento.

Otros pacientes tratables incluyen a aquellos sufriendo de esquizofrenia; aquellos con déficit de atención (es decir, ADD o ADHD); aquellos experimentando menopausia, aquellos sufriendo de un síndrome relacionado con el ciclo menstrual (es decir, PMS).

Los trastornos y eventos aquí descritos pueden categorizarse de diferentes maneras y pueden estar relacionados entre si de varias formas. Por ejemplo, la ansiedad social puede contribuir a un trastorno alimenticio y otras condiciones asociadas con ansiedad, como PTSDs, pueden manifestarse como un trastorno de sueño. Los pacientes diagnosticados como deprimidos clínicamente también pueden experimentar trastornos de sueño. La adicción, que ha sido caracterizada como un trastorno progresivo, puede comenzar con la auto administración de un fármaco, recetado o no recetado para aliviar un síntoma de otro trastorno neuropsiquiátrico. Por ejemplo, un paciente puede auto administrarse alcohol o marihuana en el caso de una depresión o ansiedad o para ayudar a dormir para tratar la dificultad para

AS

conciliar el sueño o como resultado de la misma. Las relaciones entre los trastornos y condiciones relacionadas o síntomas pueden fluir en diferentes direcciones. Por ejemplo, la activación crónica del eje HPA en insomnio coloca a los insomnes en riesgo no solo de trastornos mentales (es decir, ansiedad o depresión crónica), pero también para una morbilidad médica significativa asociada con dicha activación. El insomnio es por mucho, el trastorno de sueño encontrado con más frecuencia en la práctica médica. Ya sea un síntoma de varios trastornos psiquiátricos o médicos o como resultado de una situación estresante, el insomnio crónico y severa se percibe por el paciente como un trastorno aparte (ver Vgontzas et al., J. Clin. Endocrinol. Metabl. 86:3787-3794, 2006). Los trastornos de sueño, incluyendo insomnio, puede ocurrir durante la menopausia o cuando una paciente sufre de PMS.

Al igual que puede haber cierta superposición en la categorización de las indicaciones aquí descritas, también puede haber superposición en la naturaleza de los agentes aplicados y/o la forma en la que se categorizan. Por ejemplo, como se notó arriba, las benzodiacepinas pueden ser utilizadas como el "segundo" agente para atacar la corteza prefrontal. Las benzodiacepinas también pueden categorizarse como fármacos anti ansiedad y por lo tanto son adecuados como un "tercer" agente aquí descrito.

El éxito del tratamiento se puede valorar de varias formas, incluyendo medidas objetivas (es decir, en donde el paciente sea adicto a una actividad o sustancia, una reducción en la frecuencia o gravedad de la auto administración de la droga u otra actividad adictiva), una mejoría general en la salud (es decir, una mejoría en la presión arterial, función renal, función hepática y cuenta celular) y/o medidas subjetivas (es decir, el reporte de un paciente de menor antojo de una sustancia o actividad o un mejor sentido de bienestar (es decir, cuando el paciente sufre de ansiedad o de un trastorno relacionado a ansiedad, un reporte de ansiedad reducida, un humor mejorado, un mayor sentido de bienestar, o una mejor capacidad para salir adelante con los estresores diarios)). En donde la condición tratada sea un trastorno alimenticio o de sueño, el tratamiento se puede valorar al juzgar el retorno efectivo de (o retorno hacia) una alimentación o patrones de sueño normales.

En materializaciones específicas, la invención ofrece métodos para tratar a un paciente que sufre de un trastorno asociado con actividad aberrante en el eje HPA. El método puede incluir los pasos de: (a) identificar a un paciente que necesita tratamiento; y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición aquí descrita. El trastorno puede incluir adicción, ansiedad, esquizofrenia o depresión; el trastorno puede ser una adicción a una sustancia (es decir, estimulante químico como opiato (es decir, heroína, codeína, hidrocodona o análogos del mismo), nicotina, alcohol, analgésicos o drogas derivadas de plantas ocurriendo de forma natural, como la nicotina). El estimulante químico también puede ser cocaína, una anfetamina, una metanfetamina, metilfenidato o análogos de los mismos.

EL trastorno también puede ser una adicción a una actividad como apostar o involucrarse en una actividad sexual o comer en exceso.

Cuando el paciente sufre de ansiedad, la ansiedad puede estar asociada con un trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), PTSD, trastorno de ansiedad social, o un trastorno de ansiedad generalizada. En donde el paciente sufra de depresión, la depresión se puede asociar con un trastorno depresivo importante o distimia, con una depresión bipolar o una condición médica o abuso de

sustancias. Como se nota, un trastorno también puede ser un trastorno alimenticio o de sueño o un trastorno de comportamiento perturbador.

Los métodos se puede realizar al tratar a un paciente que sufre de un síntoma no deseado de menopausia o del ciclo menstrual al: (a) identificar al paciente en necesidad de tratamiento; y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición aquí descrita. Las cantidades de las composiciones entregadas son terapéuticamente efectivas, con la efectividad juzgada por alivio en síntomas, que pueden incluir ansiedad, depresión o problemas al dormir.

La invención ofrece el uso de composiciones descritas aquí en la preparación de un medicamento. La invención también ofrece el uso de composiciones descritas aquí en la preparación de un medicamento para el tratamiento de obesidad; un trastorno alimenticio; un trastorno de sueño; depresión; un trastorno de comportamiento perturbador; esquizofrenia; y/o ansiedad, sin importar el contexto.

EJEMPLOS

Efectos de una farmacoterapia combinada de baja dosis en la auto administración de cocaína en ratas: Los estudios aquí descritos examinan una farmacoterapia de combinación, consistente con la aquí descrita, para el tratamiento de adicción (específicamente, abuso de cocaína). Utilizando este enfoque, dos compuestos, que se cree utilizan mecanismos de acción divergentes para producir efectos similares en las respuestas del cuerpo a estresores, se administran junto a dosis que son inefectivas, o mucho menos efectivas, solas. Ratas Wistar macho adultas se entrenaron bajo un programa múltiple, alternado de auto administración de cocaína y alimentos. El programa consistió de periodos alternantes de acceso a cocaína y refuerzo de alimento. En algunas instancias, como se describe más adelante, tres dosis de cocaína (0.125, 0.25 o 0.50 mg/kg/infusión) se probaron. Las ratas también fueron entrenadas periódicamente con sustitución salina (extinción de cocaína) y extinción de alimento durante la misma sesión.

Estos estudios apoyan la conclusión que el pre-tratamiento con inhibidores de la síntesis de corticoesterona metirapona y ketoconazol, las benzodiacepinas clordiazepóxido, alprazolam y oxazepam, y el antagonista del receptor CRH CP-154,526 disminuyen la auto administración de cocaína y la restauración de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Creemos que la farmacoterapia combinada reduce la probabilidad de recaída al atenuar los incrementos inducidos por disparadores en actividad dentro del eje HPA y reduciendo la secreción inducida de CRH, ACTH y cortisol (corticoesterona) y al reducir las alteraciones inducidas en la actividad en la corteza prefrontal.

Combinaciones probadas: Las combinaciones de fármacos que probamos incluyen: (1) metirapona y oxazepam; (2) ketoconazol y alprazolam; (3) ketoconazol y oxazepam; (4) metirapona y alprazolam; (5) muscimol y CP-154,526; y (6) muscimol y metirapona. Las combinaciones de fármacos consisten de por lo menos un fármaco de cada clase (es decir, metirapona y oxazepam). Como se nota, los fármacos se combinaron a dosis por debajo de las dosis normalmente efectivas, y surgió un efecto aditivo o sinérgico.

Entrenamiento para auto administrar cocaína: En nuestro modelo, las ratas estuvieron expuestas a periodos alternantes de 15 minutos de acceso a autoadministración de cocaína y refuerzo de alimento. El alimento se utilizó como control para efectos de ataxias potenciales no específica de los fármacos y

las combinaciones. El fármaco o combinación de fármacos ideal es la que reduce la auto administración de cocaína sin afectar la respuesta de mantenimiento de alimentos. El otro modelo pre clínico que utilizamos es la restauración inducida del modelo de recaída de búsqueda de cocaína extinguida. En este modelo, las ratas se entrenan para auto administrar cocaína y la capacidad de pistas condicionadas en el ambiente para reinstaurar la respuesta extinguida valorada y tomada como medida de recaída.

De forma más específica, las ratas Wistar macho adultas se implantaron con catéteres yugulares crónicos. Después de recuperarse de la cirugía, las ratas se entrenaron para responder bajo un programa múltiple, alternante de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. La respuesta mantenida con alimento se utilizó para controlar los efectos motores no específicos de varios tratamientos. Durante el componente de alimento del programa, la luz estimulante ubicada sobre la palanca de respuesta de alimento fue iluminada para indicar la disponibilidad de refuerzo de alimento. Inicialmente, cada depresión de la palanca de respuesta a alimento resultó en un breve oscurecimiento de la luz de estímulo a alimento (0.6 segundos) y la entrega de un perdigón de alimentos (45 mg). Un segundo tiempo fuera de 25 segundos siguió la entrega de cada perdigón de alimento. Durante este tiempo fuera, la luz estimulante fue oscurecida y las respuestas a la palanca de alimentos se contaron pero no tuvieron consecuencias programadas. Responder a la otra palanca (cocaína) durante el componente de alimento tampoco tuvo consecuencias programadas. El requisito de respuesta para la palanca de alimentos incrementó gradualmente a lo largo de varias sesiones de refuerzo continuo a un programa de cuatro proporciones fijas mientras que se necesitaron cuatro respuestas para la presentación de alimentos. Después de los 15 minutos de acceso a los alimentos, las luces estimulantes en la cámara se apagaron por un tiempo fuera de 1 minuto. Después del tiempo fuera, la luz estimulante sobre la palanca de respuesta a cocaína se iluminó para indicar la disponibilidad de cocaína (0.125, 0.25 o 0.5 mg/kg/infusión). Inicialmente, cada depresión de la palanca de respuesta de cocaína resultó en un breve oscurecimiento de la luz estímulo y una entrega de infusión de cocaína (200 µl entregados en 5.6 segundos). Un periodo de 20 segundos de tiempo fuera siguió a cada infusión. El requisito de respuesta para cocaína se incrementó gradualmente a una proporción fija de programa cuatro de refuerzo. Después de 15 minutos de acceso a cocaína y un tiempo fuera de 1 minuto, se les permitió a las ratas 15 minutos de acceso al componente de comida del programa. El acceso a comida y cocaína alternada de esta manera cada 15 minutos durante sesiones de comportamiento de dos horas para que la rata se expusiera a alimento y cocaína por cuatro periodos de 15 minutos cada uno. Cada sesión de comportamiento comenzó con el acceso de 15 minutos ya sea a alimento o cocaína, y esto alternó todos los días. Las líneas basales estables de respuesta se establecieron cuando el número total de presentaciones de cocaína y alimentos, así como el número de presentaciones durante cada una de las cuatro exposiciones en cada sesión, varió menos de 10% para las tres sesiones consecutivas. Por lo menos tres dosis diferentes de cocaína (es decir, 0.125, 0.25 y 0.5 mg/kg/infusión) se probaron. Las ratas se entrenaron primero para auto administrar 0.25 mg/kg/infusión, nuestra dosis estándar de cocaína. Cuando se estabilizó la respuesta, la dosis se cambió a 0.125 o 0.5 mg/kg/infusión como fue adecuado. Hemos encontrado que entrenar inicialmente a las ratas con esta dosis moderada de cocaína

(es decir 0.25 mg/kg/infusión) incrementa la estabilidad con la dosis menor (es decir 0.125 mg/kg/infusión).

Una vez que se obtuvieron las líneas basales estables de respuesta, las curvas dosis-respuesta para los diferentes compuestos se generaron de forma individual para cada rata. Las ratas se trataron con cada dosis por lo menos dos veces por un mínimo de dos días de autoadministración basal de cocaína intercalada entre cada prueba. Cada grupo de ratas fue probado con únicamente dos de los compuestos prueba para minimizar los efectos de carga. La dosis mínimamente efectiva que redujo la autoadministración de cocaína por lo menos 50% sin afectar la respuesta mantenida con alimento (es decir, la alta dosis) fue determinada para cada compuesto. La dosis seleccionada para los experimentos de combinación de fármacos fue la mitad de la dosis mínimamente efectiva y esta dosis también produjo una disminución de menos del 10% en la autoadministración de cocaína (es decir, una dosis inefectiva⁹). Si la mitad de la dosis mínimamente efectiva redujo la autoadministración de cocaína por más del 10%, entonces la dosis se redujo una vez más a la mitad. Por ejemplo, la dosis mínimamente efectiva de ketoconazol fue 25 mg/kg y hemos utilizado con éxito 12.5 mg/kg en nuestros estudios con alprazolam y oxazepam. Esta dosis (12.5 mg/kg) no tuvo efecto en la respuesta mantenida por cocaína o alimento cuando se prueba sola, pero reduce de forma significativa la autoadministración de cocaína con una dosis inefectiva de forma similar de alprazolam (es decir, 1.0 mg/kg, ip) u oxazepam (10 mg/kg, ip). Este razonamiento guió la selección de las dosis de cada uno de los compuestos en los estudios de combinación. Cada grupo experimental consistió de entre 8 y 10 ratas.

Reinstalación inducida por pista de Búsqueda de Cocaína Extinguida: Los experimentos aquí descritos se diseñaron para investigar si las combinaciones farmacológicas identificadas como efectivas al reducir la autoadministración de cocaína también bloquearían la capacidad de pistas condicionadas de restaurar un comportamiento de búsqueda de cocaína extinguida. Ratas Wistar macho adultas se implantaron con catéteres yugulares crónicos y se entrenaron para auto administrarse cocaína (0.25 mg/kg/infusión) al presionar una de las palancas de respuesta en la cámara experimental (es decir, la palanca "activa" o de "cocaína") bajo un programa de proporción fija cuatro (FR4) de refuerzo durante sesiones de dos horas diarias realizadas 5 días a la semana. Al inicio de cada sesión, ambas palancas se extendieron en la cámara y la luz estimulante arriba de la palanca activa se iluminó para indicar la disponibilidad de cocaína. Inicialmente, cada depresión de la palanca activa resultó en una infusión intravenosa de cocaína y la presentación actual de una luz de hogar y estímulo de compuesto de tono (es decir, la pista condicionada o reforzador secundario). Un periodo de tiempo fuera de 20 segundo siguió a cada infusión. La luz estímulo sobre la palanca activa y la luz de hogar y estímulo de compuesto de tono se extinguieron durante el periodo de tiempo fuera, y la luz sobre la palanca activa se iluminó al terminar el tiempo fuera. Cuando la respuesta a la palanca activa varió menos de 20% por dos días consecutivos, el requisito de respuesta incrementó a FR2. Cuando se observó estabilidad similar bajo el programa FR2 o refuerzo, el requisito de respuesta incrementó a la proporción final de cuatro. Los criterios para respuesta estable bajo el programa FR4 de refuerzo fue un mínimo de 10 días de exposición a este programa que concluyó con por lo menos tres días consecutivos ya que la respuesta varió menos del 10%. Las respuestas en la palanca inactiva se contaron pero no resultaron en consecuencias programadas en ningún momento. Se observó una autoadministración estable de cocaína, las ratas se

expusieron a extinción; las ratas se colocaron en las cámaras de comportamiento, pero responder a la palanca de "cocaína" (activa) no produjo consecuencias programadas. El entrenamiento de extinción continuó hasta que la respuesta disminuyó a menos de 20% de la autoadministración basal. Se inició la prueba de reinstalación. Las ratas se colocaron en las cámaras experimentales, se extendieron ambas palancas de respuesta en la cámara, y la luz estimulante sobre la palanca "activa" se iluminó durante el entrenamiento de autoadministración. Durante la restauración, responder a la palanca "activa" resultó en una presentación de 5.6 segundos del refuerzo condicionado (es decir, la luz de hogar y estímulo de compuesto de tono que había sido pareado con la cocaína durante la autoadministración). Las respuestas en la palanca "inactiva" se contaron pero no resultaron en consecuencias programadas. Responder a la palanca "activa" durante la prueba de restauración se tomó como un índice de comportamiento de búsqueda de cocaína. Cada grupo experimental consistió de 8 a 10 ratas.

El efecto de metirapona y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de metirapona y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína en ratas respondiendo bajo un programa múltiple, alternante de refuerzo de alimentos y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en la gráfica de la FIG. 1A. La primera barra en la izquierda ("Ext") muestra los resultados de la extinción cuando responder a la palanca "activa" resultó en infusiones de salina. La segunda barra ("Veh") muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con el vehículo (5% elufor en 0.9% salina) para los fármacos de tratamiento. La barra "Met-high" muestra el número de infusiones de cocaína después del pre-tratamiento con la dosis alta de metirapona (25-175 mg/kg, ip) mientras que la barra "OX-high" muestra el número de infusiones de cocaína auto administrada después del pre-tratamiento con una dosis alta de oxazepam (5-80 mg/kg, ip).

Metirapona y oxazepam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar la respuesta a mantenimiento de alimentos en estas dosis. Las barras "Met-low" y "OX-low" representan la respuesta después del pre-tratamiento con las dosis bajas, inefectivas (oxazepam 5-25 mg/kg, ip; metirapona 25-50 mg/kg, ip) de metirapona y oxazepam solos. Claramente, estas dosis no afectaron de forma significativa la autoadministración de cocaína (una respuesta mantenida por alimento) cuando se administra sola. La barra "COM-low" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de metirapona y oxazepam). Como se puede observar, la farmacoterapia combinada consistiendo de metirapona y oxazepam redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se entregó únicamente salina cuando se presionó la palanca activa durante la extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta de mantenimiento de comida, sugiriendo que la combinación estaba reduciendo la motivación para buscar cocaína sin afectar la respuesta o la motivación para otro refuerzo (es decir, alimento).

La FIG. 1B muestra los mismos datos mostrados en la FIG. 1A, pero los datos se presentan como el porcentaje de las infusiones basales bajo las condiciones probadas. La dosis "alta" de metirapona y oxazepam redujeron la autoadministración de cocaína a menos de 50% de la autoadministración basal, mientras que las dosis "bajas" redujeron únicamente la autoadministración por 10% o menos. Al igual

que en la FIG. 1A, la combinación de las dosis bajas de oxazepam y metirapona redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados durante la extinción.

La FIG. 2A, muestra los experimentos diseñados para investigar los efectos de la combinación de las dosis inefectivas de metirapona y oxazepam en la autoadministración de cocaína cuando se entrenaron a diferentes grupos de ratas para auto administrarse dosis diferentes de cocaína. Es importante determinar si las ratas pudieron superar los efectos de la combinación cuando dosis mayores de cocaína estaban disponibles. Esto sería análogo a un adicto a la cocaína incrementando su ingesta de cocaína para superar los efectos de la farmacoterapia combinada. Los números en el eje X representan las tres dosis de cocaína que se auto administraron. "Salina" muestra el número de infusiones auto administradas cuando se utilizó únicamente salina en la jeringa (es decir, extinción). "Vehículo" representa el número de infusiones de cocaína auto administradas cuando el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) se entregó para el tratamiento de fármacos antes del inicio de la sesión de autoadministración de cocaína. "Combo" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con la combinación de las dosis inefectivas de metirapona y oxazepam. Claramente, esta combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin importar la dosis de cocaína disponible para autoadministración. Esto indica que los efectos de la farmacoterapia combinada no se superarían fácilmente al incrementar la ingesta o dosis de cocaína.

La FIG. 2B muestra los mismos datos que la FIG. 2A, pero los datos se presentan como el porcentaje de las infusiones basales bajo diferentes condiciones. La FIG. 2ª muestra que la combinación de las bajas dosis de oxazepam y metirapona redujeron la autoadministración de cocaína a niveles observados durante la extinción sin importar la dosis de cocaína disponible para autoadministración.

También realizamos experimentos para determinar el efecto de una combinación de metirapona y oxazepam en la restauración inducida por pista de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Utilizamos un modelo animal de recaída a búsqueda de cocaína. Refiriéndonos a la FIG. 10, la barra marcada "SA" muestra un número de respuestas hechas en la palanca "activa" durante la autoadministración de cocaína. La barra marcada "EXT" muestra el número de respuesta en la palanca "activa" durante la extinción cuando al responder a esta palanca resultó en infusiones de salía. La tercera barra, "VEH", representa responder a la palanca "activa" durante la restauración de la prueba después del pre-tratamiento con el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) para los fármacos de tratamiento. La última barra, "COMBO", muestra el número de respuestas en la palanca "activa" durante la restauración de la prueba después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de metirapona y oxazepam como se determina en los experimentos de autoadministración de cocaína (ver FIG. 1A). La farmacoterapia de combinación redujo la búsqueda de cocaína (es decir, responder en la palanca activa durante la restauración) a niveles observados únicamente cuando se entregó salina cuando se presionó la palanca activa durante la extinción. La terapia combinada redujo la restauración (recaída) a niveles de extinción sin afectar la respuesta de mantenimiento de alimentos. Esto sugiere que la combinación redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimentos).

El efecto de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas respondiendo bajo un programa múltiple alternante de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los datos se presentan en la FIG. 3. La barra sólida ("VEH") muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre-tratamiento con el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina). La barra abierta ("EXT") muestra los resultados de extinción cuando se responde a la palanca "activa" resultando en infusiones de salina. Las barras "ALP" (rayada) y "KETO" (sombreada) representan la autoadministración después del pre tratamiento con dosis bajas, inefectivas de (alprazolam 0.2-2 mg/kg, ip; ketoconazol 5-85 mg/kg, ip) de alprazolam y ketoconazol solo. Claramente, estas dosis no afectaron de forma significativa la autoadministración de cocaína (o respuesta mantenida con alimento) cuando se administran solas. La barra "COMBO" (pequeñas rayas) muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de alprazolam y ketoconazol). Como se puede observar claramente, la farmacoterapia combinada consistiendo de alprazolam y ketoconazol redujeron la autoadministración a niveles observado cuando se entregó únicamente salina cuando se presionó la palanca activa durante extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta de mantenimiento a alimento. Esto sugiere que la combinación redujo la motivación de buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimento). Estos datos también demuestran que los efectos de la farmacoterapia combinada se observan con por lo menos dos inhibidores de síntesis de corticoesterona diferentes y dos benzodicepinas diferentes.

Refiriéndonos a la FIG. 4, observamos que los resultados de los experimentos diseñados para investigar los efectos de la combinación de dosis inefectivas de ketoconazol (es decir, 12.5 mg/kg, ip) y alprazolam (es decir 1 mg/kg, ip) en la autoadministración de cocaína cuando se entrenaron diferentes grupos de ratas para auto administrarse dosis diferentes de cocaína. Esto es importante por la misma razón dada arriba en nuestros estudios con metirapona y oxazepam. Los números en el eje X representan las tres dosis de cocaína que se auto administraron. "Vehículo" muestra el número de infusiones auto administradas cuando el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) fue entregado. "Keto 12.5" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de dosis inefectivas de ketoconazol (es decir, 12.5 mg/kg ip), mientras que "Alp 1" representa el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la dosis inefectiva de alprazolam (es decir, 1 mg/kg, ip). "Keto/Alp" representa el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre-tratamiento con la combinación de dosis inefectivas de ketoconazol y alprazolam. Claramente, esta combinación redujo significativamente la autoadministración de cocaína sin importar la dosis de cocaína disponible para autoadministración. Esto indica que los efectos de la farmacoterapia combinada no se superarían fácilmente al incrementar la ingesta o dosis de cocaína.

El efecto de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína: estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína en ratas respondiendo bajo un programa

52

múltiple, alternante de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Refiriéndonos a la FIG. 5, la barra sólida ("VEH") muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre-tratamiento con el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) para los fármacos de tratamiento. La barra abierta ("EXT") muestra los resultados de la extinción al responder en la palanca "activa" resultando únicamente en infusiones de salina. La barra rayada ("OX") y la barra sombreada ("KETO") representan la autoadministración después del pre-tratamiento con dosis bajas, inefectivas (oxazepam 10 mg/kg, ip; ketoconazol 12.5 mg/kg, ip) de oxazepam y ketoconazol solo. Estas dosis no afectaron significativamente la autoadministración de cocaína (o respuesta a mantenimiento a alimento) cuando se administran solas. La barra con rayas pequeñas ("COMBO") muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de oxazepam y ketoconazol). Como se puede observar en la FIG. 5, la farmacoterapia combinada consistiendo de oxazepam y ketoconazol redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se entregó salina cuando se presionó la palanca activa durante la extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta a mantenimiento de alimento, sugiriendo que la combinación redujo la motivación de buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimentos). Estos datos demuestran que los efectos de la farmacoterapia combinada se observan con diferentes inhibidores de la síntesis de corticoesterona y diferentes benzodiazepinas.

El efecto de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína:

Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína en ratas respondiendo bajo un programa múltiple alternante de refuerzo de comida y autoadministración de cocaína. Los resultados se presentan en la FIG. 6 como el porcentaje de las infusiones basales bajo las condiciones probadas. La barra blanca ("Ext") muestra los resultados de extinción cuando al responder en la palanca "activa" resultó en infusiones de salina. La barra etiquetada "CP-high" muestra el número de infusiones auto administradas después del pre-tratamiento con una alta dosis de CP-154,526 (10-80 mg/kg, ip), mientras que la barra "OX-high" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con una dosis alta de oxazepam (5-25 mg/kg, ip). CP-154,526 y oxazepam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar la respuesta de mantenimiento de alimento a esas dosis. La barra "CP-low" y "OX-low" representan la respuesta después del pre tratamiento con las dosis bajas e inefectivas (CP-154,526, 5-25 mg/kg, ip; oxazepam, 5-25 mg/kg, ip) de CP-154,526 y oxazepam solo. Estas dosis no afectaron significativamente la autoadministración de cocaína o la respuesta de mantenimiento de alimento al ser administradas solas. La barra "COM-low" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de CP-154,526 y oxazepam). Como se puede observar en la FIG. 6, la farmacoterapia combinada consistiendo de CP-154,526 y oxazepam redujo la auto administración de cocaína a niveles observados cuando se entregó únicamente salina cuando se presionó la palanca activa durante la extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta a alimento, sugiriendo que la combinación reduce la motivación para buscar cocaína sin responder o motivación para otro

53

refuerzo (es decir, alimento). Estos datos también demuestran que los efectos de la farmacoterapia combinada se observan con la combinación de una benzodiacepina y un antagonista del receptor CRH.

El efecto de metirapona y alprazolam en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de metirapona y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas respondiendo bajo un esquema múltiple alternante de refuerzo de comida y autoadministración de cocaína. Refiriéndonos a la FIG. 7, la barra más a la izquierda ("Veh" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) para los fármacos de tratamiento. La barra marcada "Ext" muestra los resultados de extinción cuando responder a la palanca "activa" resultó en infusiones de salina. La barra "Met-H" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de seguir el pre-tratamiento con la dosis alta de metirapona (25-175 mg/kg, ip), mientras que la barra "ALP-H" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre-tratamiento con una dosis alta de alprazolam (1-5 mg/kg, ip). Metirapona y alprazolam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar la respuesta a alimento en estas dosis. Las barras "Met-L" y "ALP-L" representan respuesta después del pre tratamiento con dosis bajas e inefectivas (metirapona, 25-50 mg/kg, ip; alprazolam 0.5-2 mg/kg, ip) de metirapona y alprazolam solo. Estas dosis no afectaron de forma significativa la autoadministración de cocaína o respuesta a alimento cuando se administraron solas. La barra "COMBO" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de metirapona y alprazolam). La farmacoterapia combinada consistiendo de metirapona y alprazolam redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se entregó la salina cuando la palanca activa se presionó durante extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida a alimentos sugiriendo que la combinación reduce la motivación para buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimento).

El efecto de muscimol y CP-154,526 en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y muscimol en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas respondiendo bajo un esquema múltiple alternante de refuerzo de comida y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en la FIG. 8. La barra marcada "Ext" muestra los resultados de extinción cuando se responde a la palanca "activa" y resultó únicamente en infusiones de salina. La barra "Mus-high" muestra el número de infusiones auto administradas después del pre-tratamiento con la dosis alta de muscimol (1-4 mg/kg, ip), mientras que la barra "CP-high" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con la alta dosis de CP-154,526 (10-80 mg/kg, ip). Muscimol y CP-154,526 redujeron la autoadministración de estas dosis sin afectar la respuesta a alimentos. Las barras "Mus-low" y "CP-low" representan respuesta después del pre-tratamiento con las dosis bajas e inefectivas de muscimol (0.5-2.0 mg/kg, ip) y CP-154,526 (5-25 mg/kg, ip) solo. Estas dosis no afectaron de forma significativa la autoadministración de cocaína de la respuesta mantenida a alimento cuando se administraron solas. La barra "COM-low" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección

54

consistiendo de las dosis inefectivas de muscimol y CP-154,526). Como se puede observar en la FIG. 8, la farmacoterapia combinada consistiendo de muscimol y CP-154,526 redujo la autoadministración de cocaína cerca de los niveles observados cuando se entregó salina cuando se presionó la palanca activa durante extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína cerca de los niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida por alimento, sugiriendo que la combinación redujo la motivación de buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimento).

El efecto de muscimol y metirapona en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de muscimol y metirapona en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas respondiendo bajo un esquema múltiple alternante de refuerzo de comida y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en la FIG. 9. La barra marcada "Ext" muestra los resultados de extinción cuando se responde a la palanca "activa" y resultó únicamente en infusiones de salina. La barra "Mus-high" muestra el número de infusiones auto administradas después del pre-tratamiento con la dosis alta de muscimol (1-4 mg/kg, ip), mientras que la barra "Met-high" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después del pre tratamiento con la alta dosis de muscimol (0.5-2.0 mg/kg, ip) y metirapona (25-50 mg/kg, ip) sola. Estas dosis no afectaron de forma significativa la autoadministración de cocaína de la respuesta mantenida a alimento cuando se administraron solas. La barra "COM-low" muestra el número de infusiones de cocaína auto administradas después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de las dosis inefectivas de muscimol y metirapona). Como se puede observar en la FIG. 9, la farmacoterapia combinada consistiendo de muscimol y metirapona redujo la autoadministración de cocaína cerca de los niveles observados cuando se entregó salina cuando se presionó la palanca activa durante extinción. La farmacoterapia combinada redujo la autoadministración de cocaína cerca de los niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida por alimento, sugiriendo que la combinación redujo la motivación de buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimento).

El efecto de inyecciones crónicas de metirapona en la restauración inducida de comportamiento extinguido de búsqueda de cocaína: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de la administración crónica de metirapona en la restauración indicada de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Utilizamos un modelo de recaída a búsqueda de cocaína. Este es un experimento importante ya que la farmacoterapia combinada sería administrada a adictos a la cocaína en una base crónica. Refiriéndonos a la FIG. 11, la barra etiquetada "SA" muestra el número de respuesta realizadas en la palanca "activa" durante la autoadministración de cocaína. La barra etiquetada "EXT" muestra el número de respuesta en la palanca "activa" durante extinción cuando al responder a este palanca resultó en infusiones de salina. La barra etiquetada "VEH" representa la respuesta en la palanca "activa" durante la prueba de restauración después del pre tratamiento con el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina). La barra marcada "Metirapona" muestra el número de respuestas en la palanca "activa" durante la prueba de restauración después de la entrega crónica de metirapona (50 mg/kg, ip, una vez al día por 14 días). Como se puede observar en la FIG. 11, la administración crónica de metirapona redujo la búsqueda de cocaína a niveles observados cuando se entregó salina al

55

presionar la palanca activa durante extinción. Estos datos demuestran que la metirapona sigue siendo efectiva al bloquear la recaída de búsqueda de cocaína después de la administración crónica.

Efectos de la combinación de CP-154,526 y oxazepam en la restauración inducida de comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido: Estos experimentos fueron diseñados para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y oxazepam en la restauración inducida de la búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Refiriéndonos a la FIG. 12, el grupo de barras etiquetadas "Self-Admin" muestran el número de respuestas hechas en la palanca "activa" y una segunda palanca "inactiva" durante la autoadministración de cocaína. Las primeras dos barras en el grupo representan las respuestas de ratas que recibieron eventualmente el vehículo (5% emulfor en 0.9% salina) como fármacos de tratamiento durante la prueba de restauración. La tercera y cuarta barras muestran las respuestas de ratas que eventualmente recibieron la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de CP-154,526 y oxazepam como se determina en los experimentos de autoadministración de cocaína) durante las pruebas de restauración. Las ratas se inyectaron únicamente con vehículo o la farmacoterapia combinada una vez, que fue 30 minutos antes del inicio de la sesión para la prueba de restauración. Las respuestas durante la auto administración y extinción se presentan únicamente en la FIG. 12 para demostrar que no hubo diferencias significativas en las respuestas entre grupos. Respondiendo a la palanca "inactiva" no produjo consecuencias programadas en ningún momento. El segundo grupo de barras, etiquetadas "Extinción", muestra el número de respuestas en las palancas "activa" e "inactiva" durante la extinción cuando el responder a la palanca "activa" solo resultó en infusiones de salina. El tercer grupo de barras, etiquetado "Restauración", muestra el número de respuestas en las palancas "activa" e "inactiva" durante la prueba de restauración después de la entrega de la farmacoterapia combinada (es decir, una inyección consistiendo de dosis inefectivas de CP-154,526 y oxazepam como se determina en los experimentos de autoadministración de cocaína). Como se puede observar claramente, la farmacoterapia combinada consistiendo de CP-154,526 y oxazepam redujo la búsqueda de cocaína (es decir, respondiendo a la palanca activa durante restauración) a niveles observados cuando se entregó salina cuando la palanca activa se presionó durante extinción. La farmacoterapia combinada redujo la restauración (recaída) a niveles de extinción sin afectar la respuesta a alimento. Esto sugiere que la combinación redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar la respuesta o motivación para otro refuerzo (es decir, alimento).

Sin evidencia de interacción farmacocinética entre cocaína, metirapona y oxazepam: Ratas Wistar adulto macho (90 a 120 días de edad) se implantaron con catéteres yugulares, internos crónicos y se permitió que se recuperaran de la cirugía. En el día de prueba, las ratas fueron pre tratadas con inyecciones intraperitoneales de varias combinaciones de oxazepam y metirapona (como se indica en la tabla de FIG.14) o vehículo (5% emulfor en salina) 30 minutos antes de administrar las inyecciones de cocaína. Las combinaciones oxazepam/metirapona se seleccionaron de nuestros estudios conductuales que demostraron que estas combinaciones redujeron la autoadministración de cocaína o restauración inducida de búsqueda de cocaína extinguida sin afectar la respuesta a alimento. 30 minutos después de la inyección de la combinación farmacológica o vehículo, las ratas recibieron inyecciones intravenosas de cocaína (0.25 mg/kg infusión) cada 2 minutos por 1 hora. Después de la inyección final de cocaína, se tomó sangre del catéter para análisis de cocaína y sus metabolitos ecgonina metil estero y

54

benzoilecgonina. Las concentraciones de metirapona y metiraponina así como oxazepam se determinaron. Todas las concentraciones de droga se determinaron utilizando procedimiento GCMS. Los resultados de estos estudios demostraron que las combinaciones de oxazepam y metirapona no tuvieron efecto en las concentraciones en plasma de cocaína o sus metabolitos. Estos estudios también demostraron que metirapona y oxazepam no influenciaron las concentraciones en plasma del otro. Además, la presencia de cocaína no afectó las concentraciones en plasma de metirapona u oxazepam. Estos datos sugieren que los efectos conductuales que hemos observado en ratas no son a causa de interacciones farmacocinéticas entre los diferentes fármacos.

Una combinación de oxazepam y metirapona probada en la prueba de nado forzado, un modelo animal de depresión: La prueba de Nado Forzado (FST) es un modelo animal que posee validez predictiva para valorar la eficacia antidepressiva de un fármaco. El sujeto se expone a una situación amenazadora de vida de la cual no se puede escapar para crear impotencia aprendida. Para lograr esto, las ratas se colocan en un cilindro llenado con agua del cual no se pueden escapar y en donde tienen que nadar para flotar. En un punto de tiempo cuando la rata "se da cuenta" que su situación es inútil, aparece un comportamiento de desesperación y en lugar de intentar escapar o nadar, la rata se vuelve inmóvil. El tiempo en esta postura de inmovilidad es el comportamiento que se mide como desesperación. Oxazepam, una benzodiacepina y metirapona, un inhibidor de 11- β -hidroxilasa de la síntesis de cortisona, ha mostrado tener una eficacia ansiolítica y antidepressiva, respectivamente. Las potenciales propiedades antidepressivas de oxazepam y metirapona administrados solo y juntos de forma aguda o crónica se evaluaron en ratas Wistar macho utilizando FST. Las ratas fueron inyectadas con uno de los fármacos (5 o 10 mg/kg oxazepam, 25 o 50 mg/kg metirapona) o combinaciones de los mismos en el día uno después de prueba y de nuevo en el día dos después de la prueba (aguda) o por catorce días antes de iniciar la prueba en el día uno (crónica). Las administraciones crónicas y agudas de los fármacos, solos y en combinación, fueron efectivas al reducir la inmovilidad en el FST, indicando que esta farmacoterapia tiene actividad antidepressiva.

La impotencia aprendida es la construcción sobre la cual se basa la validez de utilizar el FST como modelo de depresión. En humanos, la impotencia aprendida muchas veces se manifiesta como síntoma de depresión, que parece como una pérdida de la capacidad de superarlo. Por esa razón creemos que los fármacos que tienen el efecto de disminuir el tiempo de inmovilidad en FST tienen potencial como candidatos para disminuir la pérdida de la capacidad de superación observada en el modelo humano de depresión. En estudios actuales, oxazepam y metirapona se probaron solos y en combinación en el FST para determinar si estos agentes pueden mostrar actividad antidepressiva.

Los parámetros del estudio se delinean arriba. De forma más específica, ratas Wistar macho de Harlan pesando 275-400 gramos se utilizaron. Se permitió a las ratas aclimatarse por lo menos un día en las Instalaciones de Recursos Animales después de llegar antes de ser probadas. Para realizar la prueba FST, un cilindro de Plexiglas (40 cm de alto x 18 cm de diámetro) fue llenado con agua fresca a 25°C a una profundidad de 20 cm, que es lo suficientemente profundo para que la rata no pueda tocar el fondo; y lo suficientemente lejos del borde para prevenir que se escape la rata. Las ratas fueron inyectadas intraperitonealmente con ya sea vehículo, fármacos o combinaciones de oxazepam y metirapona en el día uno después de la prueba y de nuevo en el día dos antes de la prueba (aguda) o por 14 días antes de

57

iniciar la prueba en el día uno (crónico). En el día uno, la rata fue removida de su jaula, se colocó en el agua y se observó por quince minutos. Generalmente, por los primeros minutos, la rata nadaría en círculos con sus patas pateando sobre el agua, respirar, clavarse e intentar saltar del cilindro. Dichas acciones se consideraron como comportamiento orientado al escape. Después del comportamiento orientado al escape hubo un tiempo caracterizado por la rata discontinuando sus esfuerzos de escapar. Generalmente, la rata se mantuvo a flote, ejerciendo únicamente suficiente energía para mantener su cabeza fuera del agua, o flotaría con su nariz sobre la línea del agua. Esta segunda fase de comportamiento se consideró la postura de inmovilidad. Se registró la longitud de tiempo que se pasó en el comportamiento orientado al escape y la postura de inmovilidad. La rata fue removida del agua, secada con una toalla y regresada a su jaula. En el día dos el procedimiento se repitió por cinco minutos y se registró el tiempo que paso en comportamiento orientado al escape y la postura de inmovilidad. Se comparó la duración de inmovilidad del segundo día entre los diferentes grupos. Los grupos de dosis fueron comparados con los controles inyectados con vehículo utilizando un ANOVA de una vía $p < .05$. Si el Tiempo de Inmovilidad para un grupo de fármaco fue estadísticamente significativo comparado con el del grupo vehículo, la combinación farmacológica se consideró que tuvo un efecto parecido a un antidepresivo.

Los efectos de la administración crónica de oxazepam y metirapona fueron más profundos en los grupos tratados con combinación. Únicamente un grupo al que se le administraron fármacos individuales, el grupo Met50, mostró una reducción del tiempo de inmovilidad. Esto sugiere una acción sinérgica cuando ambos fármacos se administraron de forma simultánea. Quizá este efecto sinérgico se pueda explicar por un incremento en la acción agonística de oxazepam en el receptor $GABA_A$ inducida por los productos secundarios metabólicos de metirapona. Cuando la metirapona inhibe la síntesis de corticoesterona, las concentraciones de dos precursores hacia arriba de corticoesterona, 11-Deoxicorticoesterona (11-DOC) y Progesterona (Prog), incrementan. Este incremento puede desviar el camino hacia la producción de neuroesteroides activos en $GABA_A$ como alopregnanolona y tetrahydrodeoxicorticoesterona. Estos dos neuroesteroides se unen alostéricamente al receptor $GABA_A$ resultando en un incremento de CL fluyendo en la célula, causando la hiperpolarización y menor excitabilidad neuronal. El posible resultado es que oxazepam (por ligado directo) y metirapona (indirectamente a través de neuroesteroides) influyen las corrientes $GABA_A$ a través de mecanismos alostéricos. Sin importar el mecanismo de acción, es claro que la combinación de Ox10/Met50 creó la mayor reducción en el tiempo de inmovilidad. La tolerancia parece haberse formado en los grupos tratados de forma crónica, especialmente en aquellos grupos que recibieron únicamente Ox o Met. Esto es evidente por la observación de que los promedios para estos grupos fueron iguales o excedieron al del vehículo.

Se han descrito varias materializaciones para la invención. Sin embargo, se entendería que se pueden hacer varias modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. De igual manera, otras materializaciones se encuentran dentro del alcance de las siguientes declaraciones:

8

LO QUE SE DECLARA ES:

1. Una composición farmacéutica conformando un primer agente que ataca el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y un segundo agente que ataca la corteza prefrontal.
2. La composición farmacéutica de la declaración 1, en donde el primer agente es un agente que inhibe la hormona liberadora de corticotropina (CRH), inhibe la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), o inhibe cortisol.
3. La composición farmacéutica de la declaración 1 o declaración 2, en donde el segundo agente incrementa la expresión o actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), es un imitador de GABA, o inhibe el metabolismo de GABA.
4. La composición farmacéutica de alguna de las declaraciones 1-3, en donde el primer o segundo agente es un compuesto químico.
5. La composición farmacéutica de la declaración 4, en donde el primer agente es metirapona (Metopirone®) o ketoconazol (Nizoral®) o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o polimorfo del mismo.
6. La composición farmacéutica de cualquiera declaración 1-4, en donde el segundo agente es benzodiacepina o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o un polimorfo del mismo.
7. La composición farmacéutica de la declaración 6, en donde la benzodiacepina es oxazepam o clordiazepóxido.
8. La composición farmacéutica de alguna de las declaraciones 1-5, en donde el segundo agente es mirtazapina o atomoxetina o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o un polimorfo del mismo.
9. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-5, en donde el segundo agente es gabapentina (Neurontin™) o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o un polimorfo del mismo.
10. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-5, en donde el segundo agente es muscimol o baclofen o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o un polimorfo del mismo



11. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-5, en donde el segundo agente es progabide, riluzole, baclofen, vigabatrin, ácido valpróico (DepakoteTM), tiagabina (GabitrilTM), lamotrigina (LamictalTM), fentoina (DilantinTM), carbamazepina (TegretolTM), o topiramato (TopamaxTM) o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o un polimorfo del mismo
12. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-11, en donde la composición se formula para administración oral.
13. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-11, en donde la composición se formula para administración intravenosa.
14. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-13, en donde la cantidad del primer agente o la cantidad del segundo agente en una unidad de dosis es menor a la cantidad del primer agente o del segundo agente actualmente o normalmente prescrito para un paciente necesitando la misma unidad de dosis.
15. Una composición farmacéutica conformada de 5-60 mg de oxazepam y de 250-1000 mg de metirapona (Metopirone®) en una unidad de dosis.
16. La composición farmacéutica de cualquiera de las declaraciones 1-15, conformando un tercer agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático.
17. La composición farmacéutica de la declaración 16, en donde el tercer agente es un beta bloqueador y otro compuesto ansiolítico.
18. La composición farmacéutica de la declaración 17, en donde el beta bloqueador es sotalol (Betapace®), imolol (Blocadren®), carteolol (Cartrol®), carvedilol (Coreg®), nadolol (Corgard®), nadol/bendroflumetazida (Corzida®), propranolol (Inderal®), propranolol/HCTZ (Inderide®), betaxolol (Kerlona®), penbutolol (LevatoL®), metoprolol (Lopressor®), labetalol (Normodyne®), acebutolol (Sectral®), atenolol/HCTZ (Tenoretic®), atenolol (Tenormin®), timolol/HCTZ (Timolide®), metoprolol (Toprol®), labetalol (Trandate®), pindolol (Visken®), bisoprolol (Zebeta®), bisoprolol/HCTZ (Ziac®), esmolol (Brevibloc®).
19. La composición farmacéutica de la declaración 16, en donde el otro compuesto ansiolítico es un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina (SSRI).
20. La composición farmacéutica de la declaración 19, en donde el SSRI es citalopram (Celexa®), excitalopram oxalato (Lexapro®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®) o sertralina (Zoloft®).

60

21. La composición farmacéutica de la declaración 16, en donde el otro compuesto ansiolítico es un inhibidor de la angiotensina II.
22. La composición farmacéutica de la declaración 21, en donde el inhibidor de la angiotensina II es candasartan (Atacand®), eprosartan (Teveten®), irbesartan (Avapro®), losartan (Cozaar®), telmisartan (Micardis®), o valsartan (Diovan®).
23. El método de tratar a un paciente que sufre de un trastorno asociado con actividad aberrante en el eje HPA, el método conformado por:
 - (a) identificar a un paciente en necesidad de tratamiento; y
 - (b) Administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de alguna de las declaraciones 1-22.
24. El método de la declaración 23, en donde el trastorno conforma adicción, ansiedad, esquizofrenia o depresión.
25. El método de la declaración 23 o 24, en donde el trastorno es la adicción a una sustancia.
26. El método de la declaración 25, en donde la sustancia es un estimulante químico, opioide, nicotina, alcohol, analgésico, droga derivada de planta ocurriendo naturalmente.
27. El método de la declaración 26, en donde el estimulante químico es cocaína, anfetamina, metanfetamina, metilfenidato o un análogo de los mismos.
28. El método de la declaración 26, en donde el opioide sea heroína, codeína, hidrocodona o un análogo de los mismos.
29. El método de la declaración 26, en donde la droga derivada de una planta ocurriendo de forma natural es marihuana.
30. El método de la declaración 23 o 24, en donde el trastorno es una adicción a una actividad.
31. El método de la declaración 30, en donde la actividad es apostar o involucrarse en una actividad sexual.
32. El método de la declaración 30, en donde la actividad sea comer excesivamente.
33. El método de la declaración 23 o 24, en donde la ansiedad está asociada con trastorno de pánico, OCD, PTSD, trastorno de ansiedad social o trastorno de ansiedad generalizada.

01

34. El método de la declaración 24, en donde la depresión está asociada con un trastorno depresivo importante o distimia, es una depresión bipolar o está asociada con una condición médica o abuso de sustancias.
35. El método de la declaración 23, en donde el trastorno es un trastorno alimenticio o de sueño.
36. El método de la declaración 23, en donde el trastorno es un trastorno de déficit de atención.
37. Un método de tratar a un paciente que sufre de un síntoma no deseado de menopausia o del ciclo menstrual asociado con la actividad en el eje HPA, el método conformado por:
 - (a) identificar al paciente en necesidad de tratamiento; y
 - (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de alguna de las declaraciones 1-22.
38. El método de la declaración 37, en donde el síntoma es ansiedad, depresión o dificultad para dormir.

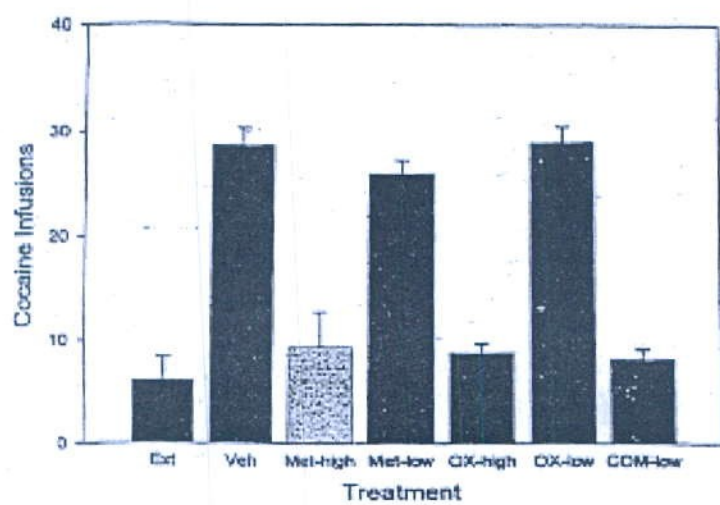


Fig. 1A

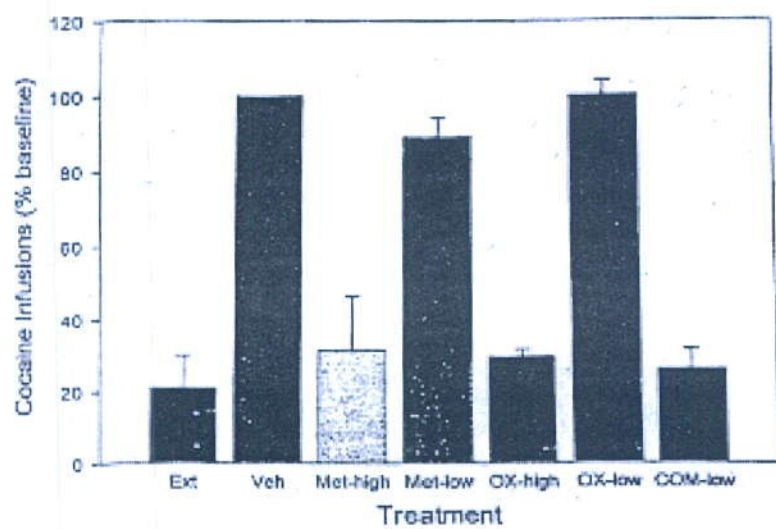


Fig. 1B

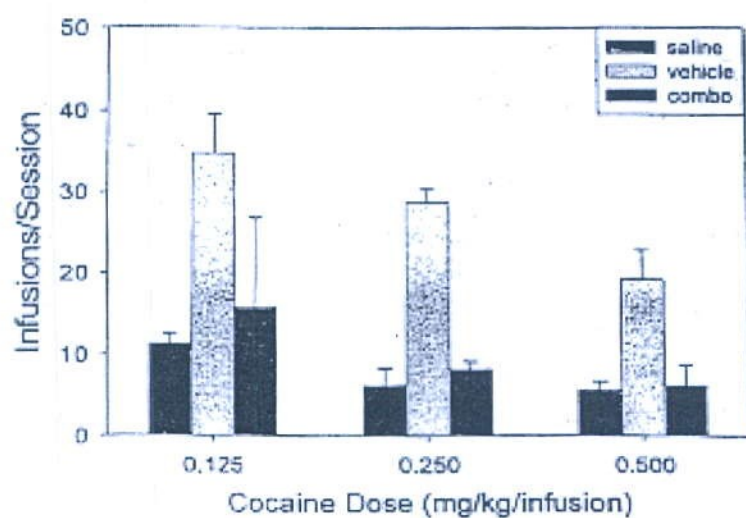


Fig. 2A

64

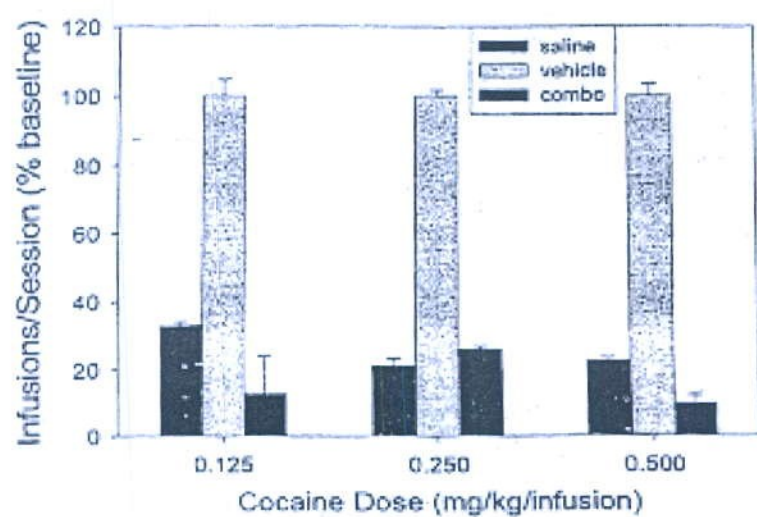


Fig. 23

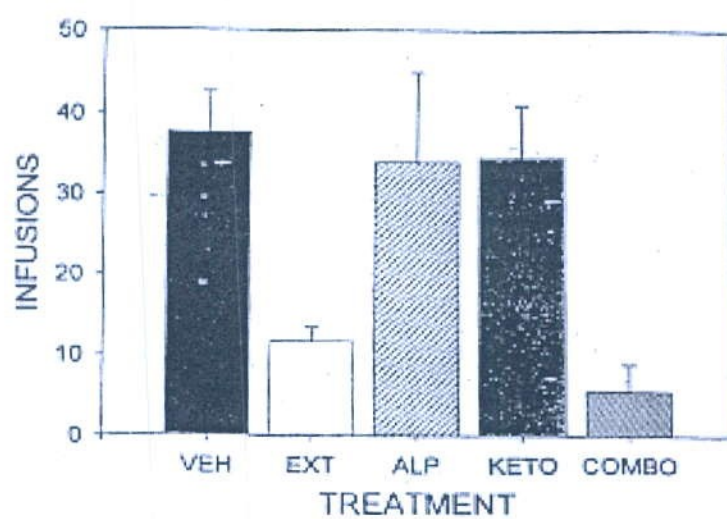


Fig. 3

es

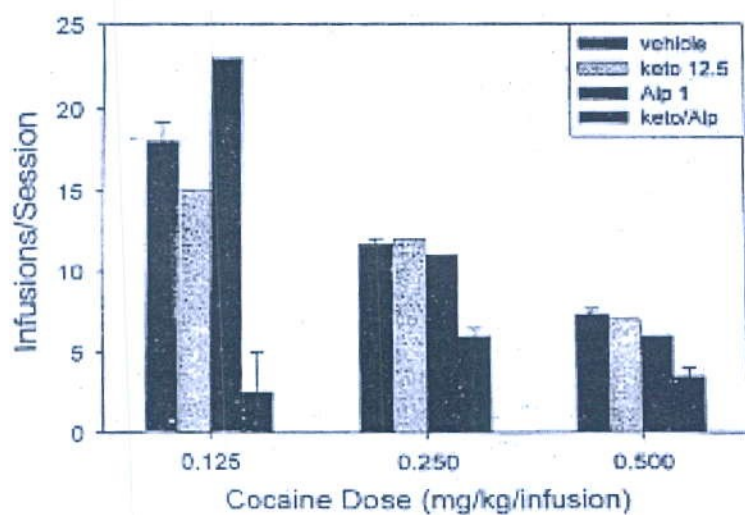


Fig. 4

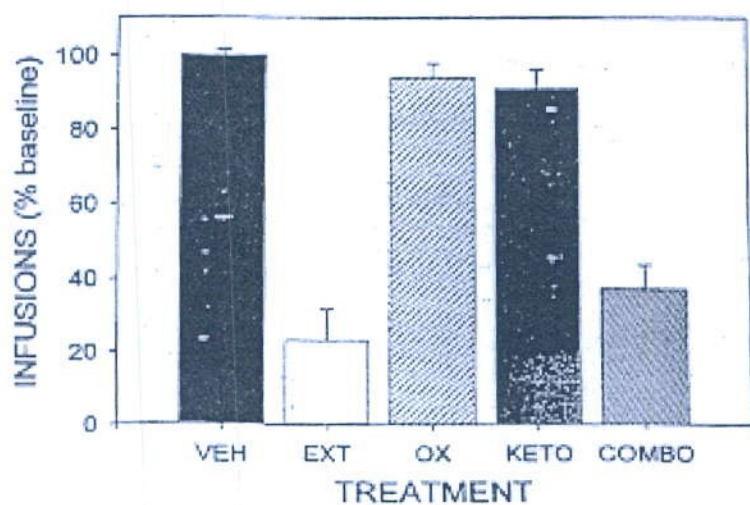


Fig. 5

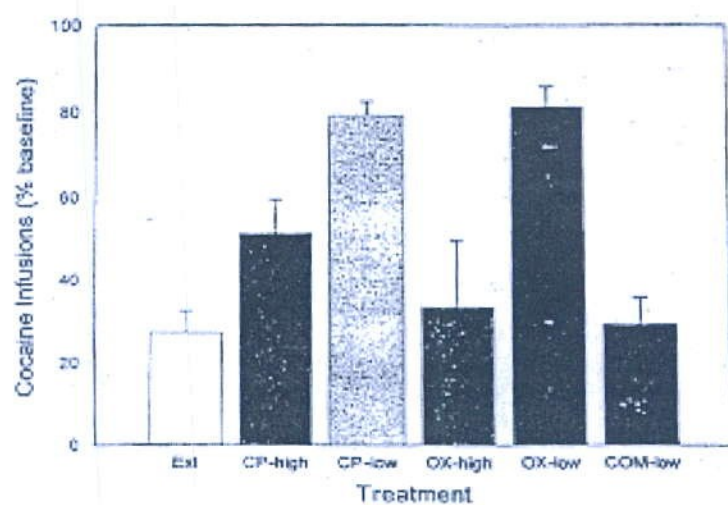


Fig. 6

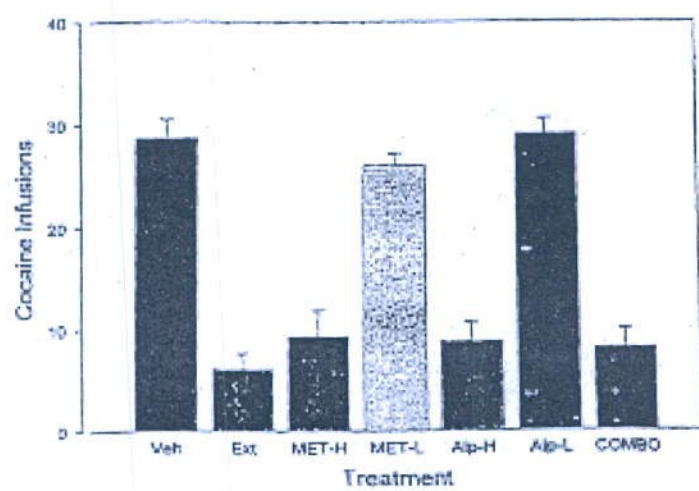


Fig. 7

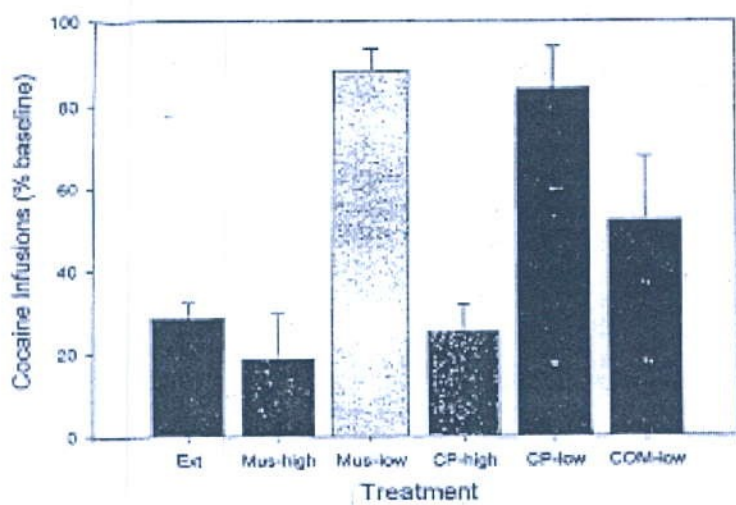


Fig. 8

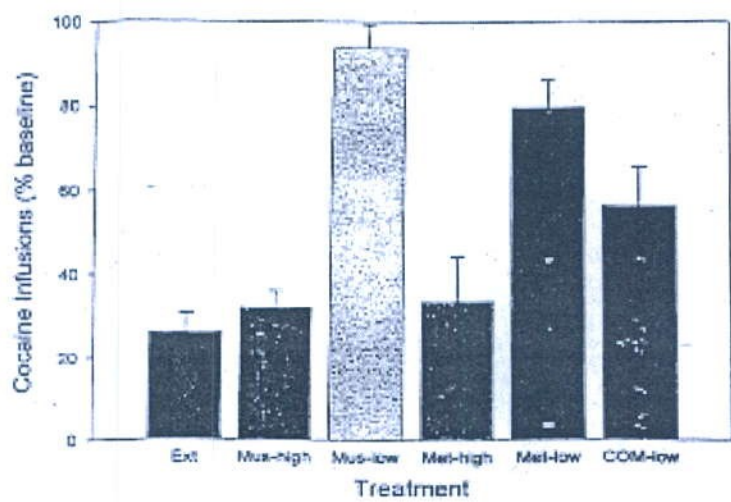


Fig. 9

Effects of Mefenprone and Oxazepam on Cue-Induced Cocaine Seeking

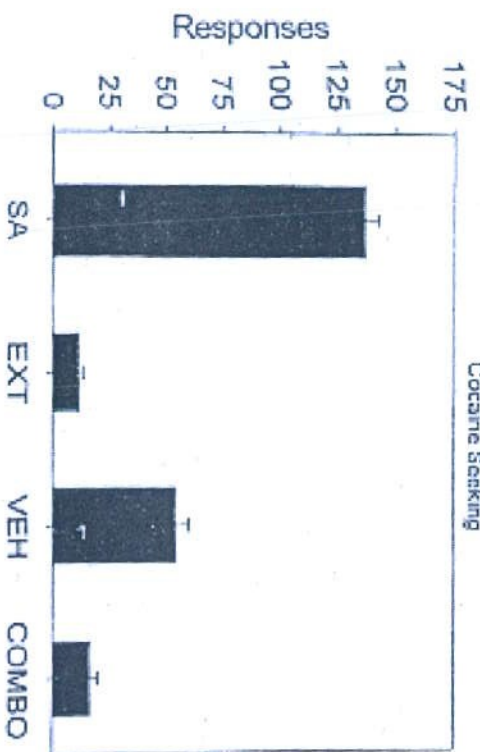


Fig. 10

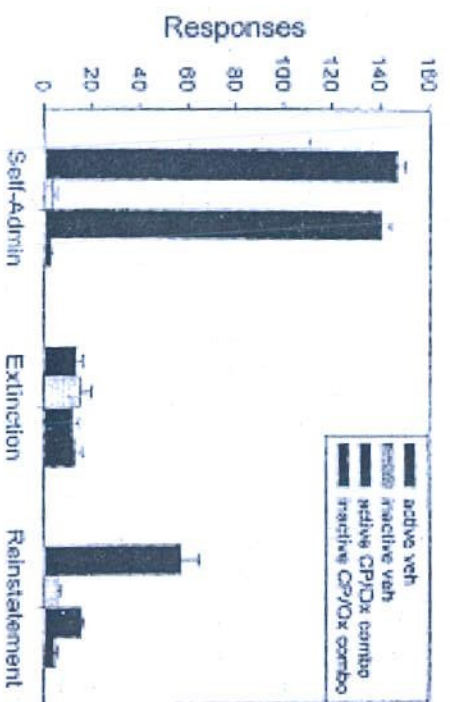
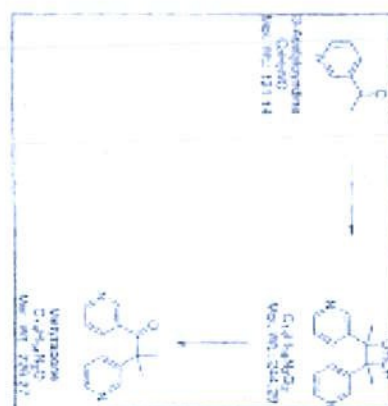


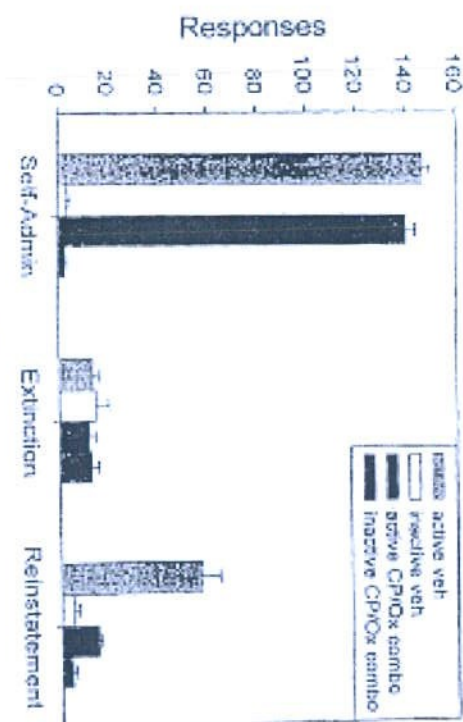
Fig. 11



	Cocaine		Ergonine methyl ester		benzoylecgonine		oxazepam		metyrapone		metyrapol	
	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM	SEM
VEH	517	36	19	3	542	35	15	8	0	0	0	0
OX 5 MET 25	529	50	35	5	604	58	854	152	2458	857	10303	1709
OX 10 MET 25	710	131	11	3	516	78	1428	228	3351	484	10547	1307
OX 10 MET 50	578	52	23	6	687	38	1528	251	5054	2048	18134	2661
OX 30 MET 50	720	51	26	2	688	78	2321	658	6728	1218	17353	1632
OX 40 MET 25	664	223	24	5	491	36	3258	773	2920	438	9482	1716

Fig. 14

Fig. 12



Las composiciones pueden incluir por lo menos un ingrediente activo que ataque, inhiba o estimule el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA)

*Agentes que aumentan el señalamiento de endocannabinoide.

*Los cannabinoides exógenos.

*Los antagonistas de la sustancia P (es decir, [D-Arg1,D-Pro2, DTrp7,9,Leu11]SP).

*Los antagonistas de la vasopresina.

*Los ácidos nucleicos que atacan al eje HPA al inhibir, de forma directa o indirecta, la expresión de CRH, ACTH o cortisol.

Más específicamente, aquellos que:

Inhiban la hormona liberadora de corticotropina (CRH);

Inhiban la hormona adrenocorticotrófica (ACTH);

Inhiban el cortisol.

*Los agentes que inhiben CRH incluyen [Met18, Lys23, Glu27,29 que se abrevia como CRF(9-41) ,[D-Phe12, Nle21,38, (αMeLeu37)] CRF(12-41), que se abrevia como D-Phe CRF12-41, Astressin®; CP-154,526; NB127914, Antalarmin®; CRA1000; CRA1001 y Antisauvagine-30.,40, Ala32,41, Leu33,36,38] CRF9-1, y fragmentos biológicamente activos y variantes de los mismos.

*Los compuestos químicos que inhiben cortisol incluyen metirapona, ketoconazol y aminoglutetamida o sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o polimorfo de los mismos.

Por lo menos un ingrediente activo que se dirija a la corteza prefrontal.

Aquellos que ayuden a incrementar la expresión o actividad de ácido gamma-amino butírico (GABA);

Imitar GABA;

Inhibir el metabolismo de GABA en la corteza prefrontal;

y/o de otra manera estimular el señalamiento de GABA en la corteza prefrontal.

*Benzodiacepinas (clordiazepóxido, mirtazapina, atomoxetina, gabapentina, muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrin, ácido vaprónico, tiagabina, lamotrigina, fentoina, carbamazepina, topiramato, lorazepam, prazepam, flurazepam, clonazepam, clordiazepóxido, halazepam, temezepam, clorazapata, diazepam o una sal, solvato, hidrato, pro-fármaco, análogo estructural o polimorfo de los mismos.

*Ácidos nucleicos.

72

Uno o ambos tipos de agentes pueden combinarse con un agente que inhiba la actividad del sistema nervioso simpático, que se pueden incluir como un "tercer agente"



***Beta bloqueadores** (es decir, sotalol, imolol, carteolol, carvedilol, nadolol, nadol/bendroflunetazida, propranolol, propranolol/HCTZ, betaxolol, penbutolol, metoprolol, labetalol, acebutolol, atenolol/HCTZ, atenolol, timolol/HCTZ, metoprolol, labetalol, pindolol, bisoprolol, bisoprolol/HCTZ, esmolol).

***Antidepresivos**, incluyendo cualquiera de los agentes en la clase SSRI (inhibidor de la recaptura selectiva de serotonina), tales como citalopram, escitalopram oxalato, fluvoxamina, paroxetine, fluoxetina o sertralina.

***Inhibidores de la angiotensina II** y estos agentes incluyen candasartan, eprosartan, irbesartan, losartan, temisartan o valsartan.

***Las benzodiacepinas** son agentes ansiolíticos como un agente que inhibe el sistema nervioso simpático.

***Ácidos nucleicos** o agentes basados en ácido nucleico que inhibe la expresión de un neurotransmisor o su receptor cognado dentro del sistema nervioso simpático (es decir, el ácido nucleico puede inhibir la expresión de un receptor β adrenérgico).

***Anticuerpos** pueden ser de la clase G (IgG), pero los anticuerpos IgM, IgD, IgA e IgE también se pueden utilizar. Los anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales

72

Eficacia y seguridad de paroxetina-alprazolam en casos de trastorno de ansiedad generalizada y depresión

Vega Lafarga Rosa María,* Mendiola Aceves Ernesto**

* Adscrita al Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Dr. Ángel Leaño. Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Médico adscrito Clínica La Soledad, San Pedro Lagunillas Nayarit.

Revista Mexicana de Neurociencia

Noviembre-Diciembre, 2010; 11(6): 457-462

INTRODUCCIÓN

En México los trastornos neuropsiquiátricos ocupan el quinto lugar como carga de enfermedad y se espera que el problema crezca a causa de problemas como la pobreza, violencia, abuso de drogas y el envejecimiento de la población, entre otros factores. De esos trastornos neuropsiquiátricos, el más frecuente en la atención primaria es la ansiedad.¹ Se estima que la comorbilidad ansiedad-depresión en la comunidad puede llegar a ser hasta de 10 a 20% de modo que la comorbilidad en ambos padecimientos es más frecuente que la presentación aislada de los mismos.² Pese a su importante frecuencia sólo un pequeño porcentaje de los pacientes afectados recibe un tratamiento efectivo para estas

comorbilidades. Es importante resaltar que la ansiedad puede ser tan estresante e interferir tanto con la vida de una persona, que puede conducir a la depresión, produciendo una alta comorbilidad tanto en niños como en adultos.

La ansiedad generalizada se define como un estado caracterizado por dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar al límite, inquietud, aprensión, insomnio, preocupación, fatigabilidad excesiva, dificultad para relajarse, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño. Todo esto por un periodo = 6 meses y causando un malestar importante que conduce a un deterioro significativo del desempeño social y laboral.³ El trastorno mixto ansiedad-depresión se define como un estado en el cual los sínto-

RESUMEN

Introducción: El tratamiento oportuno y eficaz de la ansiedad en comorbilidad con depresión, se debe a la importancia de evitar las repercusiones asociadas a su inadecuado tratamiento a nivel de salud, económico, autoestima y laboral. **Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad de la combinación paroxetina-alprazolam en pacientes con ansiedad generalizada en comorbilidad con depresión. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal y se evaluó en cuatro etapas en un lapso de 12 semanas posteriores a la visita inicial. Los pacientes recibieron el tratamiento paroxetina y alprazolam en combinación de dosis fija una vez al día. Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión según el DSM-IV. **Resultados:** La combinación fija paroxetina/alprazolam es una buena opción para el manejo de los síntomas ansiosos, debido a que se observó una reducción significativa en la severidad en los diferentes ítems de las escalas utilizadas durante las cuatro visitas. **Conclusión:** La combinación paroxetina-alprazolam brinda beneficios como aumento de la eficacia debido a su interacción sinérgica, disminución de las dosis de los fármacos y por consecuencia de los eventos adversos, preven-

Efficacy and safety of paroxetin-alprazolam in patients with generalized anxiety associated with depression

ABSTRACT

Introduction: The efficient and opportune treatment of anxiety associated with depression is important because we need to avoid the associated repercussions to its inadequate processing at the level of health, economic, self-esteem and labor. **Objective:** To evaluate the efficacy and security of the combination of paroxetin and alprazolam in patients with generalized anxiety associated with depression. **Material and methods:** A longitudinal, prospective, open clinical study was carried out and was evaluated in 4 phases in an interim of 12 weeks after the initial visit. The patients received the combination of paroxetin-alprazolam in fixed doses once a day and included 56 patients diagnosed with generalized anxiety and depression were included according to the DSM-IV. **Results:** The combination fixed paroxetin-alprazolam was a good option for the management of the anxiety symptoms, due to a significant reduction in the severity in the different symptoms as was observed in the scales utilized during the 4 visits. **Conclusion:** The combination paroxetin-

ción de tolerancia, además de combinar la rapidez de una benzodiacepina con la eficacia de un ISRS.

Palabras clave: Ansiedad, depresión, paroxetina, alprazolam.

alprazolam offers important benefits as increases the efficacy due to its synergistic interaction, reduction of dosages of the drugs by consequence of the adverse events, prevention of tolerance, besides combining the quickness of a benzodiazepine with the efficacy of an ISRS.

Key words: Anxiety, depression, paroxetin, alprazolam.

mas de ansiedad y depresión coexisten, aunque ambos no sean lo suficientemente graves como para que el trastorno se clasifique como de ansiedad o depresivo.⁴

La importancia del tratamiento oportuno de la ansiedad en comorbilidad con depresión radica en que el tratamiento inadecuado conduce a importantes repercusiones a nivel de salud, de autoestima, económico, abuso de sustancias, aislamiento social y problemas laborales, no sólo para el paciente identificado, sino para el resto de la familia; por otro lado, existe una tendencia de altas tasas de recaídas y reaparición, aunado a una baja posibilidad de remisión espontánea.

La elevada cantidad de pacientes con ansiedad que presentan depresión, representa un problema de salud pública en la actualidad, para el que no existe un tratamiento igualmente eficaz en todos los casos, adicional a esto, los efectos adversos y las posibles interacciones farmacológicas son considerables.⁵

Después de la adolescencia, el manejo con los distintos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, antidepresivos atípicos e inhibidores de la mono amino-oxidasa, es una decisión médica que puede ser tan singular como las características individuales del paciente, ya que suelen mostrar diferentes perfiles de afectación psicosomática. Por lo tanto, se requieren tratamientos complementarios distintos,⁶ tales como las benzodiacepinas (BZ), que actúan en dos diferentes receptores de GABA_A; el tipo 1, con amplia distribución neuroanatómica y el tipo 2, concentrado en el hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos ansiolíticos de las diferentes BZ están influidos por su relativa unión a receptores tipo 1 y 2.³ El uso de benzodiacepinas en principio, no deben prescribirse durante más de cuatro a seis meses, debido a la posibilidad de tolerancia, dependencia y riesgo de abuso.³

Sin embargo, es cierto que la calidad de vida de muchos pacientes depende del efecto terapéutico a

largo plazo de las BZ, inclusive hay estudios a largo plazo en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada que no muestran patrones de abuso, adicción o dependencia a benzodiacepinas.²

El Alprazolam es una triazolbenzodiacepina cuya unión al complejo benzodiacepínico GABA, favorece la afinidad por el neuroregulador (GABA) y con ello el ingreso del cloro al espacio intracelular, lo que representa una disminución de la excitación neuronal en el sitio de los receptores 1 y 2, los cuales median el efecto sedante e inhibidor de la locomoción. Esta benzodiacepina ha mostrado eficacia en el tratamiento de la ansiedad con trastornos de pánico y se emplea en trastornos de ansiedad, ansiedad asociada a depresión y en trastornos de pánico con o sin agorafobia. Un panel internacional de expertos en farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron al uso de las benzodiazepinas, en especial en combinación con antidepresivos, como los principales fármacos de elección en la terapia de los trastornos de la ansiedad.⁷

Por otro lado, los ISRS pertenecen a una clase de antidepresivos utilizados en el trastorno por ansiedad, tratamiento de la depresión y algunos trastornos de la personalidad. Actúan aumentando los niveles extracelulares de serotonina e inhibiendo su recaptura por la neurona presináptica, incrementando así el nivel de serotonina disponible para unirse con el receptor postináptico. Tienen diferentes grados de selectividad para otros transportadores de monoaminas y poca afinidad de unión por los transportadores de la noradrenalina y la dopamina. De los ISRS, la paroxetina tiene amplia experiencia clínica en estudios bien controlados que documentan la eficacia ansiolítica, además de su eficacia en otros padecimientos como depresión, trastornos obsesivos compulsivos y trastornos de pánico.

Es, además, el único fármaco de su clase indicado en adultos para el trastorno obsesivo compulsivo, pánico, ansiedad social, ansiedad generalizada y estrés postraumático con inclusión de depresión mayor. Ante la conveniencia de acortar el tiempo de

74

latencia de paroxetina, se han propuesto asociaciones con distintas BZ.⁸ Ya que dos de cada tres casos de ansiedad generalizada se asocian con depresión⁹ y viceversa, la depresión en más de la mitad de las veces se asocia a algún grado de ansiedad⁶ y el tratamiento de todos estos casos suele ser insuficiente con antidepresivos o ansiolíticos de manera aislada.¹⁰

Por ello, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación fija de paroxetina-alprazolam en pacientes con ansiedad generalizada cursando con depresión, ya que si bien es cierto que existen diversos tratamientos farmacológicos que han probado su eficacia en los trastornos de ansiedad, pocos estudios han evaluado la respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con ansiedad generalizada en comorbilidad con depresión. La importancia de esto es crucial, debido a la gran necesidad de tratar efectivamente ambas entidades, sin llegar a la polifarmacia y agravar el padecimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio clínico abierto, prospectivo, longitudinal, consistente en cuatro fases/etapas: Valoración (visita 1), Tratamiento (visita 2, 3) y Visita final (visita 4). El estudio tuvo un seguimiento de 12 semanas.

Población de estudio

Se incluyeron 56 pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión (DSM-IV); la elegibilidad para el estudio se determinó en la visita de valoración (día 1). Se incluyeron sujetos masculinos y/o femeninos que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Consentimiento informado firmado.
- Edad entre 18 y 45 años.
- Prueba de embarazo en orina negativa.
- Pacientes con diagnóstico de ansiedad generalizada y depresión (DSM-IV).
- Escala de Hamilton para Ansiedad (14 ítems $3 \geq 15$ (visita 1).
- Escala de Impresión Clínica Global $3 \geq 4$ (visita 1).

Criterios de exclusión:

- Diabetes mellitus tipo 1 y 2.

- Hipertensión arterial.
- Mujeres embarazadas o lactando.
- Antecedentes de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Pacientes con falla en cualquier órgano.

Dosis y administración

Después de completar los procedimientos de escrutinio y haber firmado la hoja de consentimiento informado los pacientes fueron enrolados. Los pacientes recibieron una vez al día la combinación de paroxetina-alprazolam en tableta con dosis fija, por vía oral. Cada tableta contenía: clorhidrato de paroxetina hemidrato equivalente a 20 mg de paroxetina y alprazolam 0.25 mg.

Valoración:

- **Visita 1:** Visita de valoración (día 1) en la que a los pacientes se les aplicó la Escala de Hamilton para Ansiedad (HARS). La escala consta de 14 ítems pudiendo obtener dos puntuaciones que correspondan con ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) o con ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es sensible a las variaciones a través del tiempo o después de recibir tratamiento. Deben puntuarse los ítems de acuerdo con los siguientes criterios: 0 = Ausente; 1 = Intensidad ligera; 2 = Intensidad media; 3 = Intensidad elevada; 4 = Intensidad máxima (invalidante).

El rango de puntuaciones oscila entre 0 y 56 puntos, de modo que una puntuación $3 \geq 15$ corresponde a ansiedad moderada/grave. Una puntuación de 6 a 14 corresponde a ansiedad leve. Una puntuación de 0 a 5 corresponde a ausencia o remisión del trastorno.

Adicionalmente se aplicó la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-SI) para valorar la gravedad del cuadro y su mejoría a lo largo del tiempo tras el tratamiento: "Basándose en su experiencia ¿Cuál es la gravedad de la enfermedad en el momento actual?" Se consideraron las siguientes opciones: 0 = No evaluado; 1 = Normal, no enfermo; 2 = Dudosamente enfermo; 3 = Levemente enfermo; 4 = Moderadamente enfermo; 5 = Marcadamente enfermo; 6 = Gravemente enfermo; 7 = Entre los pacientes más extremadamente enfermos.

Se aplicó también la Escala de Mejoría Global (CGI-GI): "Comparado con el estado inicial ¿Cómo se encuentra el paciente en estos momentos?". 0 = No evaluado; 1 = Mucho mejor; 2 = Moderada-

25

- mente mejor; 3 = Levemente mejor; 4 = Sin cambios; 5 = Levemente peor; 6 = Moderadamente peor; 7 = mucho peor.
- **Visitas 2 y 3:** Durante las visitas 2 (día 30) y 3 (día 60) se aplicaron las mismas escalas de evaluación y se tomaron datos para posibles efectos adversos.
 - **Visita 4:** Visita de evaluación final a las 12 semanas de seguimiento.

La seguridad se evaluó durante el estudio por medio de la valoración de eventos adversos.

Ética

El presente estudio realizado en conformidad con lo principios éticos que tienen origen en la declaración de Helsinki y es consistente con las buenas prácticas clínicas para investigaciones con productos farmacéuticos.

RESULTADOS

Población

Para el estudio se evaluó un total de 56 pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG DSMIV). Del total de pacientes, 41 correspondieron al sexo femenino (73.2%) y 15 del sexo masculino (26.7%), las edades oscilaron entre los 18 y 68 años con una media de 29.14 ± 3 años. El 85% de los pacientes fueron casados, 87.5% tenía como máximo grado escolar la primaria, 23.2% no tenían ocupación y 32.1% estaban dedicados a labores domésticas (Tabla 1).

Los hallazgos en la evaluación de la Escala de Ansiedad de Hamilton mostraron una prevalencia de la gravedad de los síntomas en ansiedad moderada a grave en 76.7% (n = 43) y ansiedad leve en 23.3% (n = 13) restante. Se observó durante la visita basal, el elevado índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad de Hamilton entre 85 a 100%. Después de tratamiento y durante la segunda visita de seguimiento se observó una reducción del índice de severidad para cada ítem de la escala de Ansiedad que iba desde 20 a 62%. Como se muestra en la figura 1, durante la visita 3, se notó una reducción casi total del índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad desde 5 hasta 0%. En la figura 2 se describen los resultados de acuerdo con las subescalas de ansiedad en la Escala de Ansiedad de Hamilton (ansiedad psíquica y ansiedad somática) observándose el beneficio en ambas subescalas.

Tabla 1 Datos demográficos de los pacientes evaluados		
Datos demográficos	n	Porcentaje
Edad, años		
18-24	4	7.14
25-34	13	23.21
35-44	25	44.64
45-54	8	14.28
55-64	3	5.35
> 65	3	5.35
Sexo		
Femenino	41	73.2
Masculino	15	26.7
Escolaridad		
Analfabeta	5	8.9
Primaria	49	87.5
Secundaria	2	3.5
Preparatoria o más	0	-
Ocupación		
Ninguna	13	23.2
Hogar	18	32.1
Estudiantes	0	-
Oficios varios	25	44.6
Estado Civil		
Soltero	2	3.5
Casado	47	85
Unión libre	5	8.9
Separado	2	3.5

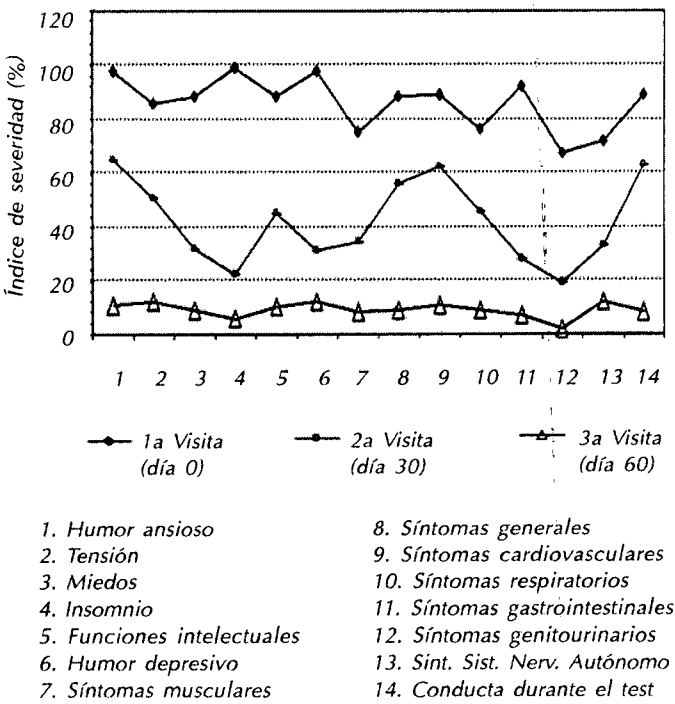


Figura 1. Porcentaje del índice de severidad para cada ítem de la Escala de Ansiedad de Hamilton (HARS) en 56 pacientes tratados con paroxetina-alprazolam.

76

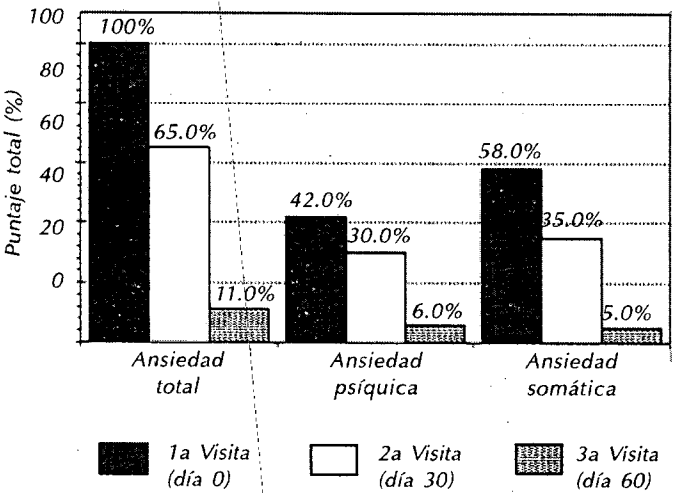


Figura 2. Porcentaje del puntaje total de la escala de Ansiedad de Hamilton (HARS) y de las subescalas de Ansiedad Psíquica y Ansiedad Somática en pacientes tratados con paroxetina-alprazolam.

Tabla 2

Eventos adversos no serios reportados en pacientes que recibieron paroxetina-alprazolam durante 90 días

Eventos adversos no serios	No. pacientes	%
2a Visita (día 30)	1	1.70
3a Visita (día 60)	1	1.70
4a Visita (día 90)	1	1.70
Total de eventos adversos no serios	3	5.30

De los 56 pacientes incluidos en el estudio, 33.9% (n = 19) presentaban como antecedente una enfermedad orgánica, el restante 66.0% (n = 37) no tenía dicho antecedente. Por otra parte, de los pacientes que concluyeron el estudio solamente se reportaron tres eventos adversos no serios y transitorios sin ameritar tratamiento (dos casos somnolencia y uno de hiporexia) (Tabla 2).

Finalmente, también se observaron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación de la Escala de Impresión Clínica global en la mejoría global (CGI-GI) con puntaje de 25.2 ± 5.2 en la visita basal y de 10.3 ± 8.3 en la visita final a las 12 semanas ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

En la actualidad no hay monoterapia que combine la rapidez en el inicio de acción de las benzodiacepinas con la eficacia de los ISRS, ya que si bien es cierto que tanto los ISRS como los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina pueden ser efectivos

en la depresión con ansiedad asociada, éstas tienen el inconveniente de tener un inicio de acción lento, el cual requiere con frecuencia de benzodiacepinas para lograr el control inicial de los síntomas.

Los resultados observados en el presente estudio muestran que la combinación paroxetina-alprazolam es una buena alternativa, en el manejo de los síntomas ansiosos, ya que después de tratamiento y durante la segunda visita de seguimiento se observó una reducción del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad que iba desde 20 a 62% y durante la visita 3 se pudo constatar una reducción casi total del índice de severidad para cada ítem de la escala de ansiedad desde 0 hasta 5%, mejorando además la calidad de vida en general durante el transcurso del estudio, lo cual se pudo corroborar en la escala de impresión clínica global en la mejoría global (CGI-GI).

Este buen resultado se debe en buena medida a la eficacia de las Benzodiacepinas en el tratamiento de los síntomas somáticos, mientras que los ISRS son más efectivos en los síntomas psíquicos de la ansiedad.¹¹

CONCLUSIÓN

La combinación de fármacos, como paroxetina-alprazolam, que actúan a diferentes niveles a través de distintos mecanismos de acción, proporcionan beneficios potenciales tales como: aumentar la eficacia a través de la interacción sinérgica; disminuir la dosis del fármaco; disminuir los efectos adversos y prevenir la tolerancia al antidepresivo.^{12,13}

AGRADECIMIENTOS

El Medicamento proporcionado para el presente estudio, fue proporcionado por LABORATORIOS RIMSA.

REFERENCIAS

1. Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ. Evidence guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British association for psychopharmacology. J Psychopharmacol 2005; 18: 567-96.
2. Boussard M, Gaspar E, Labraga P, Dóttone A. Pautas terapéuticas de los trastornos de ansiedad. Rev Psiquiatr Urug 2002; 66: 130-52.
3. Reus VI. Trastornos mentales. Sección 5: Trastornos psiquiátricos. En: Harrison. Principios de Medicina interna. 16a Ed. Mc. Graw Hill Interamericana Editores; 2003, p. 2811.
4. Moffitt TE, Harrington H, Caspi A, Kim-Cohen J, Goldberg D, Gregory AM, Poulton R. Depression and Generalized anxiety disorder: cumulative and sequential comorbidity in a birth cohort followed prospectively to age 32 years. Arch Gen Psychiatry 2007; 64: 651-60.

27

5. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007).
6. Baldessarini RJ. Fármacos y tratamiento para trastornos psiquiátricos. Depresión y trastornos de ansiedad. En: Goodman, Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. McGraw Hill Interamericana Editores; 2003, p. 455-91.
7. Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: VI. Trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress Anxiety* 1999; 9: 107-16.
8. Calvo G, García-Gea C, Luque A, Morte A, Dal-Ré R, Barbanoj M. Lack of Pharmacologic Interaction Between Paroxetine and Alprazolam at Steady State in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 268-76.
9. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64.
10. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, et al. Difference in Treatment Outcome in Outpatients with Anxious Versus Nonanxious Depression: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 342-51.
11. Brawman-Mintzer O. Pharmacologic treatment of generalized anxiety disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2001; 24: 111-37.
12. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996; 58: 23-28.
13. Tallarida RJ, Stone DJ Jr, Raffa RB. Efficient designs for studying synergistic drug combinations. *Life Sci* 1997; 61: 417-25.



Correspondencia: Dra. Rosa María Vega Lafarga
Carretera Nogales 850
Col. La venta del Astillero
C.P. 45220 Zapopan, Jalisco.
Tel.: (0133) 377-0019 Fax: 0133 3151-0150
Correo electrónico: chorak@gruporimsa.com.mx

78