

**Industria y Comercio**

Organizacion CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA

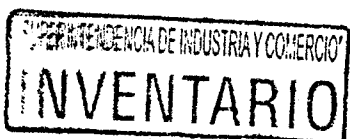
Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

DYN  
NOV

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**



**07-117767**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODO PARA EL TRATAMIENTO DE L ABUSO DE SUSTANCIAS Y DEPENDENCIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/137 // A61P25/30

71. SOLICITANTE

HYTHIAM, INC

DOMICILIO

LOS ANGELES, CALIFORNIA 90025, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438,019 de Usaqyen

22. BOGOTÁ, D. C.,

07/11/2007

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

**PETITORIO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-117767- -00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:00:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE  
PCT  
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**Nombre: **HYTHIAM, INC.**sociedad constituida y existente bajo las  
leyes del Estado de Delaware, Estados  
Unidos de América.Dirección: Suite 1500,  
11150 Santa Mónica Boulevard,  
Los Ángeles,  
California 90025,  
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Los Ángeles,  
California 90025,  
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: [clientes@camyp.com](mailto:clientes@camyp.com)

Domicilio: Bogotá, Colombia.

**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)  
(72)**1. **Sanjay SABNANI**19069 Braemore Road,  
Northridge,  
California 91326,  
Estados Unidos de América3. **Joseph DUNN**18 Loma Alta Ave,  
Los Gatos,  
California 95030,  
Estados Unidos de América2. **Donald WESSON**28 Sereno Circle,  
Oakland,  
California 94619,  
Estados Unidos de América

5

**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2006/013099Fecha: 07 de abril de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/110557 A2Fecha: 19 de octubre de 2006

6

**Título (54)****METODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO DE SUSTANCIAS Y  
DEPENDENCIA**

7

**Clasificación Internacional (51)** A61K 031/137 // A61P 25/30

8

**Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

USUSUS

(32) Fecha

07 de abril de 200521 de octubre de 200521 de octubre de 2005

(31) Número de Solicitud

60/669,03360/729,01360/728,979

9

Comprobante de pago No.: 07-86,454Fecha: 22 de octubre de 2007

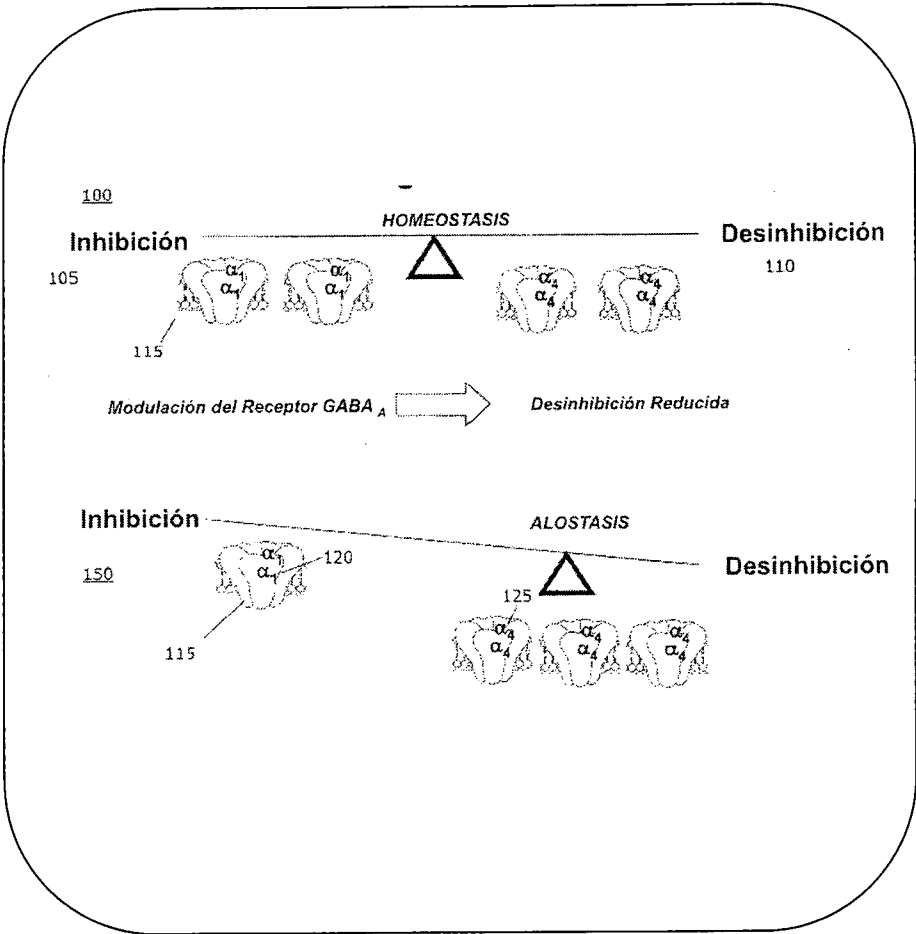
10

**Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 482.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

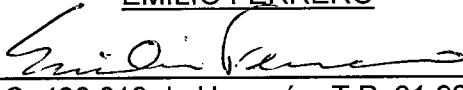
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA :   
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT



## DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/110557 A2

Descripción:

Páginas 106 en el idioma original

Páginas 163 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s) 4

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE  
INTERNACIONAL**

# State of California



13898  
0137

## SECRETARY OF STATE

### APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

*This public document*

2. *has been signed by* **J. Baker**

3. *acting in the capacity of* Deputy Registrar-Recorder/County Clerk  
County of Los Angeles, State of California.

4. *bears the seal/stamp of* County of Los Angeles, State of California.

5. *At* Los Angeles, California

6. *the day of* 28 October, 2003

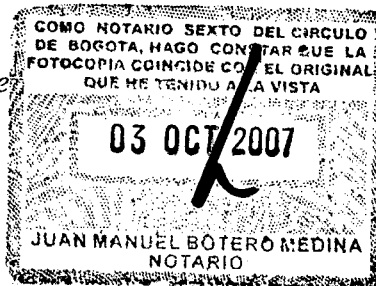
7. *by* Deputy Secretary of State, State of California

8. No. LA171241

9. Seal/Stamp



10. Signature



*Kevin Shelley*  
KEVIN SHELLEY  
Secretary of State

by *Homer O. Santos*  
Homer O. Santos, Deputy

# CAVELIER ABOGADOS

EDIFICIO SISKI  
CARRERA 4a N° 72-35  
BOGOTA 8 -  
COLOMBIA

158235-0016 / P005157-CO

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

## REPRESENTACION Y PODER

## REPRESENTATION AND POWER- OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned  
**HYTHIAM, INC.**

domiciliado(s) en/ of **11111 Santa Monica Boulevard, Suite 550**

**Los Angeles, California 90025, United States of America,**

hereby ratify the patent appl. No.03070720 filed by Emilio Ferrero on August 15, 2003, and,

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carreta 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º. del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso. Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso- administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contenciosos administrativos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4a N° 72 35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time. In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, especially those administrative, administrative contentious and judicial as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licences of use of the above rights; b) Actions of unfair competition protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits

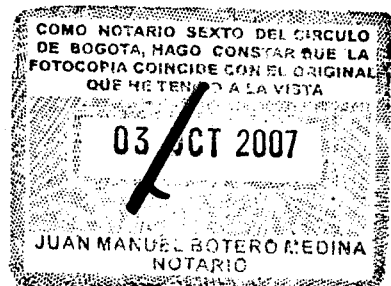
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/  
Given and signed this October 27 2003

en/in Los Angeles  
por/by Chuck Timpe, Chief Financial Officer

Firma Chuck Timpe  
Signature



8

STATE OF CALIFORNIA  
COUNTY OF LOS ANGELES

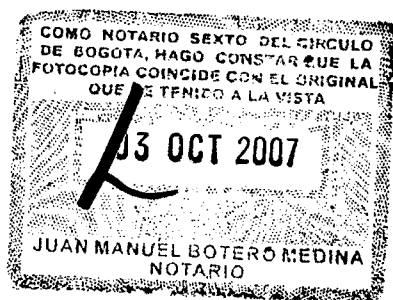
I, CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk of the County of Los Angeles, State of California, being a public entity having by law a seal, do hereby certify that Francisco Julian Chavarria, whose name is subscribed to the annexed DOCUMENT, was at the time of signing the same a NOTARY PUBLIC duly qualified and authorized by law to execute said instrument, and full faith and credit are due to all of said OFFICER's official acts as such. And I do further certify, that I am well acquainted with the handwriting of said OFFICER, and believe that the signature of the said instrument is genuine.



IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the County Clerk of said County of Los Angeles at my office in said County this OCT 28 2003 day of 20  
CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk

By J. Baker  
Deputy J. Baker

R1287A 12/03



**CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT**

State of California

County of LOS ANGELES

SS.

On 29<sup>TH</sup> OCTOBER 2003 before me, FRANCISCO JULIAN CHAVARRIA

Date

Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared CHARLES ROBERT TIMPE

Name(s) of Signer(s)

- ☐ personally known to me  
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

Signature of Notary Public

**OPTIONAL**

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Document Date: OCTOBER 29, 2003 Number of Pages: 2

Signer(s) Other Than Named Above: N/A

**Capacity(ies) Claimed by Signer**

Signer's Name: Charles Timpe

- ☒ Individual  
☐ Corporate Officer — Title(s): \_\_\_\_\_  
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General  
☐ Attorney-in-Fact  
☐ Trustee  
☐ Guardian or Conservator  
☐ Other: \_\_\_\_\_

Signer Is Representing: \_\_\_\_\_



RIGHT THUMBPRINT OF SIGNER

Top of thumb here



10

# State of California

## SECRETARY OF STATE

### APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

*This public document*

2. *has been signed by* **J. Baker**

3. *acting in the capacity of* Deputy Registrar-Recorder/County Clerk  
*County of* Los Angeles, *State of* California.

4. *bears the seal/stamp of* County of Los Angeles, *State of* California.

5. *At* Los Angeles, *California*

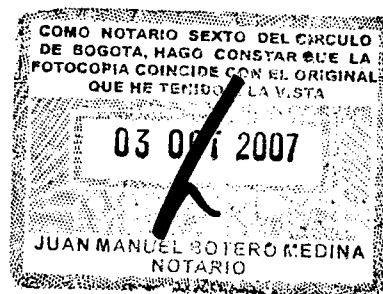
6. *the day of* 28 October, 2003

7. *by* Deputy Secretary of State, *State of* California

8. No. LA171242

9. Seal/Stamp

10. Signature



*Kevin Shelley*  
KEVIN SHELLEY  
Secretary of State

by *Homer O. Santos*  
Homer O. Santos, Deputy

**CERTIFICATE OF CHIEF FINANCIAL OFFICER**

The undersigned hereby certifies as follows:

1. I am the Chief Financial Officer of **HYTHIAM, INC.**, a corporation organized and existing under the laws of the state of **Delaware, U.S.A.**

2. I have seen the following documents:

2.1 Articles of Incorporation of **Hythiam, Inc.** dated **September 29, 2003** ;

2.2 Bylaws of **Hythiam, Inc.** dated **September 29, 2003** ;

2.3 Certificate of Good Standing of **Hythiam, Inc.**, issued by the Secretary of State of the State of **Delaware, U.S.A.**, dated **October 21, 2003** ; and

2.4 Minutes of corporate board of director's meeting dated **September 29, 2003** appointing the undersigned, **Chuck Timpe**, as **Chief Financial Officer**.

3. The above documents duly prove the following:

3.1 That **Hythiam, Inc.** is a corporation legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of **Delaware, U.S.A.**;

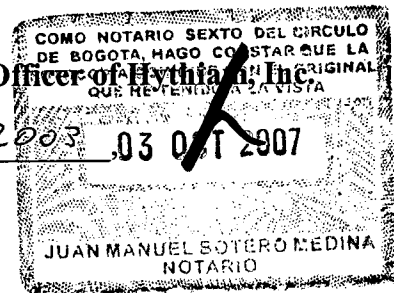
3.2 That the domicile of said corporation is **11111 Santa Monica Boulevard, Suite 550, Los Angeles, California 90025, U.S.A.**;

3.3 That the purpose or purposes for which the present power of attorney is granted are comprised within the corporate purposes set forth in the **Articles of Incorporation of Hythiam, Inc.**;

3.4 That the **Chief Financial Officer** is authorized to grant the present Power of Attorney; and

3.5 That the undersigned is the **Chief Financial Officer of Hythiam, Inc.**

I certify to the foregoing this 27<sup>th</sup> day of October 2003 at Los Angeles, California.



*Chuck Timpe*

Name: **Chuck Timpe**

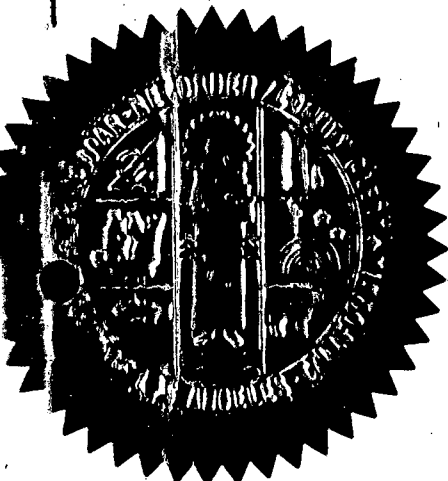
Title: **Chief Financial Officer**



2

STATE OF CALIFORNIA  
COUNTY OF LOS ANGELES

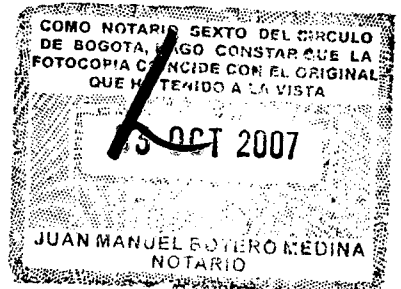
CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk of the County of Los Angeles, State of California, being a public entity having by law a seal, do hereby certify that Francisco Julian Chavarria whose name is subscribed to the annexed DOCUMENT was at the time of signing the same a NOTARY PUBLIC duly qualified and authorized by law to execute said instrument, and full faith and credit are due to all of said OFFICER's official acts as such. And I do further certify, that I am well acquainted with the handwriting of said OFFICER, and believe that the signature of the said instrument is genuine.



IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the County Clerk of said County of Los Angeles at my office in said County this OCT 28 2003 day of CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk

By J. Baker  
Deputy J. Baker

R1287A 12/99



13

**CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT**

State of California

County of LOS ANGELES

ss.

On OCTOBER 27, 2003 before me, FRANCISCO JULIAN CHAVARRA

Date

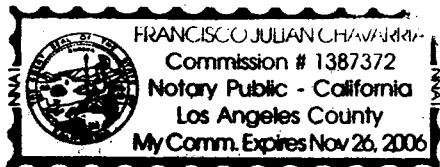
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared CHARLES ROBERT TIMPE

Name(s) of Signer(s)

- ☐ personally known to me  
☒ proved to me on the basis of satisfactory evidence

to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.



WITNESS my hand and official seal.

*[Signature]*  
Signature of Notary Public

**OPTIONAL**

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

**Description of Attached Document**

Title or Type of Document: CERTIFICATE OF CHIEF FINANCIAL OFFICER

Document Date: OCTOBER 27, 2003

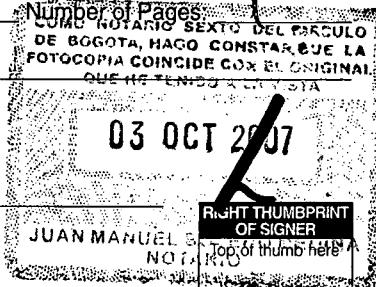
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

**Capacity(ies) Claimed by Signer**

Signer's Name: Charles Timpe

- ☒ Individual  
☐ Corporate Officer — Title(s): \_\_\_\_\_  
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General  
☐ Attorney-in-Fact  
☐ Trustee  
☐ Guardian or Conservator  
☐ Other: \_\_\_\_\_

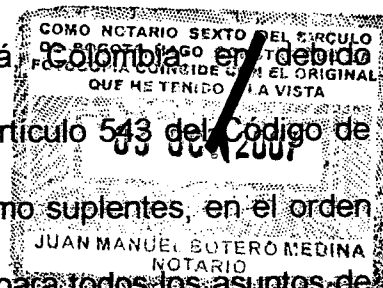
Signer Is Representing: \_\_\_\_\_



14

TRADUCCIÓN OFICIAL No.2003/270 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita, traductora e intérprete oficial en los idiomas inglés-español-inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por Resolución No.323 del 3 de Marzo de 1980, según consta en escritura pública 5883 de 22 de septiembre, 1986 de la notaría sexta de Bogotá.

(Se traduce un Poder escrito en inglés y español, con reconocimiento notarial de firma, certificado de existencia legal y representación y las correspondientes Apostillas Nos LA171241 y LA171242, que se encuentran a continuación del documento de Representación y Poder, No. 158235-0016/P005157-otorgado por la compañía HYTHIAM, INC., domiciliada en 11111, Santa Mónica Boulevard, Suite 550, Los Angeles, California 90025, EE.UU., CO, con ratificación de la presentación de la solicitud de patente No. 03070720, otorgado a Emilio Ferrero, T.P.A. 31929, Gonzalo Perdomo, T.P.A 831 Luz Clemencia de Páez, T.P.A.23555 y Germán Cavelier, T.P.A 832, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, en debido cumplimiento de los términos del Parágrafo 1 del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en el orden de su nombramiento, como nuestros representantes para todos los asuntos de propiedad industrial, con poderes para aceptar notificaciones y para nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales).



Dado y firmado hoy 27 de Octubre, de 2003,

En Los Angeles, California

Por Chuck Timpe, Funcionario Jefe Financiero,

(Firmado) Chuck Timpe,

**CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES**

Estado de California

Condado de Los Angeles )SS

El día 27 de Octubre, 2003, ante mi, Francisco Julián Chavarria, personalmente compareció Charles Robert Timpe

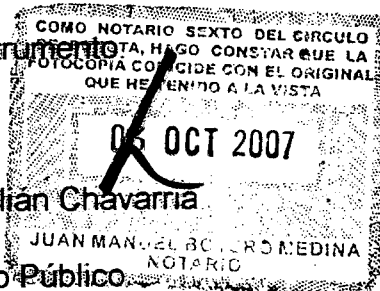
A quien conozco personalmente

Quien evidenció ante mi sobre la base de prueba satisfactoria, ser la persona(s) cuyo nombre(s) aparece suscrito en el instrumento adjunto y reconoció ante mi haberlo firmado en su calidad autorizada, y que por su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad(es) en cuyo nombre la persona(s) obró, firmó también el instrumento

DA FE MI FIRMA y mi sello oficial

(Firmado) Francisco Julián Chavarria

Firma del Notario Público



(SELLO NOTARIAL A TINTA) Francisco Julián Chavarria

Comisión # 1387372 Notario Público – California

Condado de Los Angeles

16

Mi Comisión Expira el 26 de Noviembre, 2006.

**OPCIONAL**

*Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento REPRESENTACIÓN Y PODER \_\_\_\_\_

Fecha del Documento Octubre 27, 2003 Número de Páginas dos (2) \_\_\_\_\_

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: N/A \_\_\_\_\_

**Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante**

Nombre del Firmante: CHUCK TIMPE \_\_\_\_\_

INDIVIDUO

FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S): \_\_\_\_\_

SOCIO--

LIMITADO

REPRESENTANTE LEGAL

CUSTODIO

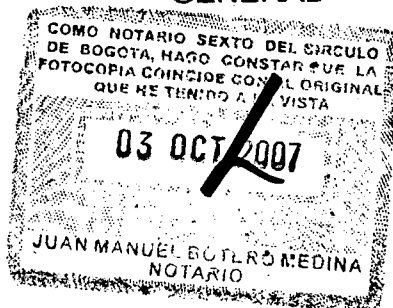
EL FIRMANTE REPRESENTA:

(en blanco)

(Sello Redondo en Relieve)

1999 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave, P.O. Box 2402,

Chatsworth, CA 91313-2402 www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Pedido:



17  
Llamar a Linea Gratuita 1-800-876-6827.

ESTADO DE CALIFORNIA)

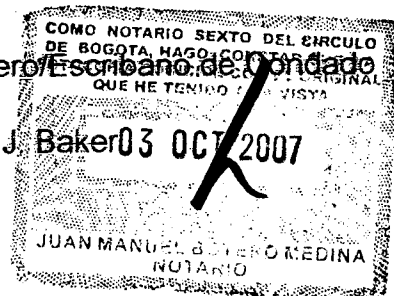
CONDADO DE LOS ANGELES

Yo, Conny B. McCormack, Registrador/Archivero/Escribano de Condado del Condado de Los Angeles, Estado de California, la cual es una entidad pública que tiene por ley un sello, por el presente certifico que Francisco Julián Chavarria cuya firma está suscrita en el DOCUMENTO anexo era en el momento de firmarlo un NOTARIO PUBLICO debidamente calificado y autorizado por ley para suscribir dicho instrumento, y todos los actos de dicho FUNCIONARIO como tal, merecen y se les da plena fe y crédito y creo que la firma en dicho instrumento es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he estampado aquí mi firma y el sello de Escribano de Condado de dicho Condado en Los Angeles en mi oficina en dicho Condado, hoy día 28 de Octubre, 2003.

CONNY B. McCORMACK, Registrador, Archivero/Escribano de Condado

Por J. Baker Delegado (Firmado) J. Baker 03 OCT 2007



APOSTILLA

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA

2003/270  
Acreditacion Oficial No. 1  
MILDA AGUILERA DE PIEDRARITA  
INTERPRETE OFICIAL  
No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

18

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido suscrito por J. Baker
3. obrando en la capacidad de Registrador/Archivero/Escribano de Condado del Condado de Los Angeles, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Los Angeles, California.

**CERTIFICADA**

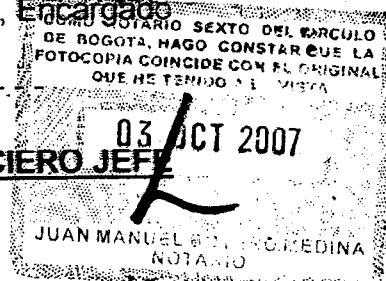
5. en Los Angeles, California
6. el 28 de Octubre, 2003,
7. por el Secretario de Estado, Encargado del Estado de California.
8. Número LA171242
9. Sello/estampilla de la Secretaria de Estado de California
10. Firma (Firmado) KEVIN SHELLEY Secretario de Estado

Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado

**CERTIFICADO DE FUNCIONARIO FINANCIERO JEFE**

El suscrito por el presente certifica lo siguiente:

1. Soy el Funcionario Financiero Jefe de **HYTHIAM, INC.**, sociedad constituida y existente bajo las leyes del estado de Delaware, EEUU
2. He tenido a la vista los siguientes documentos:



*[Handwritten signature]*  
AUTENTICACION OFICIAL NO. 8003270  
JULIA AGUILERA DE PIEDRABITA  
INTERPRETE OFICIAL  
355 No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

*[Handwritten signature]*  
AUTENTICACION OFICIAL NO. 8003270  
JULIA AGUILERA DE PIEDRABITA  
INTERPRETE OFICIAL  
355 No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 21 A 11:57

*ESB*  
Jefe de Legalizaciones  
CARTELE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

502197

*H/ds Avilona*  
Cuya firma aparece en el

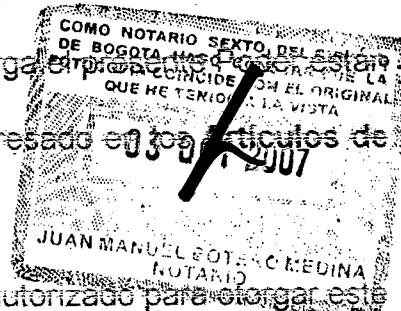
DOCUMENTO DESTINADO A  
LAS FUNCIONES DE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO  
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA  
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL  
QUE HE TENIDO A LA VISTA  
03 OCT 2007  
JUAN MANUEL LOTERO MEDINA  
NOTARIO



- 2.1 Artículos de Constitución de **Hythiam, Inc.** de fecha Septiembre 29, 2003
- 2.2 Estatutos de Hythiam, Inc., de fecha **Septiembre 29, 2003**
- 2.3 Certificado de Buena Reputación y cumplimiento de objeto social de **Hythiam, Inc.**, expedido por el Secretario de Estado de **Delaware, EE.UU** de fecha Octubre 21, 2003; y
- 2.4 Acta de la Junta Directiva de la sociedad sobre la reunión de fecha 29, de Septiembre, 2003 nombrando al suscrito, **Chuck Timpe** como **Funcionario Financiero Jefe**
3. Los arriba mencionados documentos prueban debidamente lo siguiente:
  - 3.1 Que **Hythiam, Inc.** es una sociedad legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes del Estado de **Delaware, EE.UU**;
  - 3.2 Que el domicilio de dicha sociedad es: **11111 Santa Monica Boulevard, Suite 550, Los Angeles, California 90025, EE.UU**
  - 3.3 Que el fin o el propósito para el cual se otorga este Poder, es el expresado en los artículos de **Constitución de Hythiam, Inc.**
  - 3.4 Que el **Funcionario Financiero Jefe** está autorizado para otorgar este Poder; y
  - 3.5 Que el suscrito es el **Funcionario Financiero Jefe de Hythiam, Inc.**

Certifico lo que antecede hoy día 27 de Octubre, 2003 en Los Angeles,



California.

(Firmado) Chuck Timpe

Cargo: Funcionario Financiero Jefe

CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

ESTADO DE CALIFORNIA

CONDADO DE LOS ANGELES } S.S.

El día 27 de Octubre, 2003 , ante mi, FRANCISCO JULIAN CHAVARRIA,  
(Nombre y Cargo del Funcionario (p.ej. "Jane Doe, Notario Público"),  
compareció personalmente CHARLES ROBERT TIMPE, (Nombre(s) de el (los)  
firmante(s)),

a quien(es) conozco personalmente o

quien presentó pruebas basadas en evidencia suficiente de ser

(son) la(s) persona(s) cuyo(s) nombre(s) está(n) suscrito(s) en

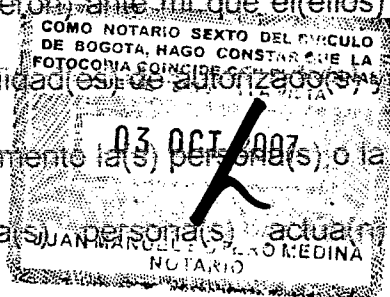
el instrumento adjunto y reconoció (eron) ante mí que él(ellos)

suscribió(eron) el mismo en su(s) calidad(es) de autorizador(s)

que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la

entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actua(n)

suscribió(eron) el instrumento.



DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) Francisco Julián Chavarria

Firma del Notario Público,

(Sello a Tinta: Francisco Julián Chavarría, Comisión # 1387372, NOTARIO PÚBLICO - CALIFORNIA, Condado de Los Angeles, mi comisión expira Noviembre 26 , 2006).

Estampe el Sello Oficial Arriba

**OPCIONAL**

*Aunque la información a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para quienes se basen en el documento y podrían evitar que fraudulentamente se desprendan y se vuelvan a adjuntar otros documentos a este formulario.*

**Descripción del Documento Adjunto**

Título o Tipo de Documento: CERTIFICADO DE FUNCIONARIO FINANCIERO JEFE

Fecha del Documento: Octubre 27, 2003, Número de Páginas una ( (1)

Firmante(s) distintos a los arriba mencionados: N/A

**Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante**

Nombre del Firmante: CHUCK TIMPE \_\_\_\_\_

INDIVIDUO

FUNCIONARIO CORPORATIVO-CARGO(S)

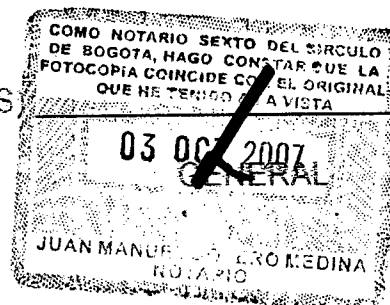
SOCIO--

LIMITADO

APODERADO

SÍNDICO

CUSTODIO



COMISION OFICIAL NO. 2003/270  
JILDA ARIAS DE PIEDRANITA  
INTERPRETE OFICIAL  
CALLE NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

OTRO: \_\_\_\_\_

EL FIRMANTE REPRESENTA:

\_\_\_\_\_ (en blanco)

(Sello Redondo en Relieve) 1999 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave,  
P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Pedido:  
Llamar a Línea Gratuita 1-800-575-6827.

ESTADO DE CALIFORNIA)

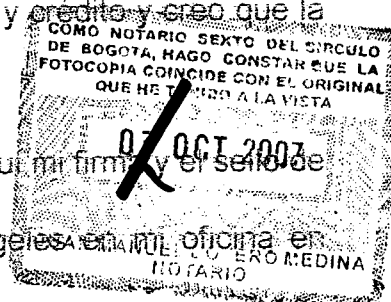
CONDADO DE LOS ANGELES

Yo, Conny B. McCormack, Registrador/Archivero/Escribano de Condado del Condado de Los Angeles, Estado de California, la cual es una entidad pública que tiene por ley un sello, por el presente certifico que Francisco Julián Chavarria cuya firma está suscrita en el DOCUMENTO anexo era en el momento de firmarlo un NOTARIO PUBLICO debidamente calificado y autorizado por ley para suscribir dicho instrumento, y todos los actos de dicho FUNCIONARIO como tal, merecen y se les da plena fe y crédito y creo que la firma en dicho instrumento es auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he estampado aquí mi firma y el sello de Escribano de Condado de dicho Condado en Los Angeles en mi oficina en dicho Condado, hoy día 28 de Octubre, 2003.

CONNY B. McCORMACK, Registrador, Archivero/Escribano de Condado

Por J. Baker,



COPIA ORIGINAL NO. 2003/270  
MILDA A JULIPA DE PIEDRANITA  
INDEPENDIENTE OFICIAL  
345 No. 823 DEL MIN. DE JUSTICIA

23

Encargado J. Baker

SELLO REDONDO EN RELIEVE

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

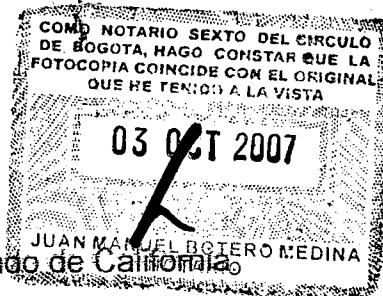
1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido suscrito por J. Baker
3. obrando en la capacidad de Registrador/Archivero/Escribano de Condado del Condado de Los Angeles, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Los Angeles, California.

CERTIFICADA

5. en Los Angeles, California
6. el 28 de Octubre, 2003,
7. por el Secretario de Estado, Encargado del Estado de California
8. Número LA171241
9. Sello/estampilla de la Secretaria de Estado de California



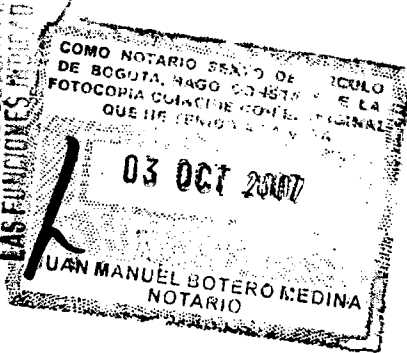
*[Handwritten signature]*

COPIA OFICIAL NO. 2003/270  
CIRCUITO AGUILERA DE PIEDRANITA  
INTERPRETE OFICIAL  
CALLE NO. 323 DEL MUN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

502198

*H. la Presidencia*  
COYA EN MARCA DEL EL  
DOCUMENTO DESEMPLEO  
LAS FUNCIONES



NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 21 A 11:58

*cll*  
DE LEGALIZACIONES  
CAPITAL DE BOGOTA D.C.

10. Firma

(Firmado) KEVIN SHELLEY Secretario Estado

Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado

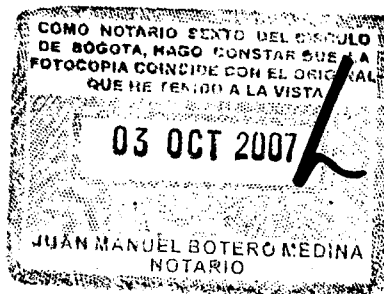
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Santafé de Bogotá, 18 de Noviembre, 2003

*Hilda Aguilera de Piedrahíta*  
2003/270  
INSTRUCCION OFICIAL NO. 2003/270  
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHÍTA  
INTERPRETE OFICIAL  
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Caracteres 8,810

Coto-13698-841-001-3



receptor  $\alpha_4$  subunit (hereinafter generally referred to as the  $\alpha_4$  subunit) to increase relative to the expression of the  $\alpha_1$  subunit.

In particular, during use, such substances may directly or indirectly stimulate GABAA via a neurosteroid mediated pathway. When those substances are later withheld, the amount of  $\alpha_4$  subunits relative to  $\alpha_1$  subunits increases. This ratio change is often temporary and is subject to reversal. However, a distinct pathophysiology emerges when it becomes non-reversing, namely when  $\alpha_4$  subunits no longer down-regulate relative to  $\alpha_1$  subunits. As described above, when such pathophysiology gets established, the GABAA receptor therefore becomes less sensitive to benzodiazepines and effectively, modulation by the neurotransmitter GABA, and is less capable of exerting inhibitory control over an individual's thoughts and behavior.

In one embodiment, it is possible to calculate a GABA-active steroid score ("GS Score") for nearly all substances. For every substance that crosses the blood brain barrier, or is active on the central nervous system, there is a minimum threshold level needed of that particular substance to effectively raise levels of GABA-active steroids. Thus, the GS Score correlates direct agonism of GABAA and the indirect modulation of GABA<sub>A</sub> via a neurosteroid mediated pathway, such as, but not limited to allopregnanolone. For example, but not limited to such example, cocaine has a lower GS Score than aspartame, since cocaine is more potent and it takes a lower threshold dose of cocaine to raise levels of GABA-active steroids. The GS Score is a methodology for measuring and assigning a numeric value to the relative addictive properties of substances.

Referring to Figure 3a, a benzodiazepine sensitive GABA<sub>A</sub> receptor 300a is shown. The GABA<sub>A</sub> receptor comprises a plurality of subunits, including two  $\beta_2$  subunits 305a, a  $\gamma_2$  subunit 310a, and two  $\alpha_1$  subunits 315a. By affecting the functionality and expression of receptor subunit mRNAs, certain endogenous and exogenous substances cause the expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit to increase relative to the expression of the  $\alpha_1$  subunit. Referring to Figure 3b, the modified GABAA receptor 300b comprises a plurality of subunits, including two  $\beta_2$  subunits 305b, a  $\gamma_2$  subunit 310b, and two  $\alpha_4$  subunits 315b. As shown in Figure 3c, the GABAA receptor therefore becomes less sensitive to benzodiazepines and effectively, modulation by the neurotransmitter GABA, and is less capable of exerting inhibitory control over an individual's thoughts and behavior.

Endogenous substances may also have similar effects. Specifically, GABA-modulatory steroids, such as progesterone and deoxycorticosterone (DOC) and their metabolites allopregnanolone and tetrahydrodeoxycorticosterone respectively, affect GABAA



44

receptor functionality and thus, when progesterone or DOC is decreased or "withdrawn" in an individual, cause the expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit to increase relative to the expression of the  $\alpha_1$  subunit.

In addition, an increase in the level of endogenous neurosteroid is associated with tolerance. Thus, engaging in activities that increase neurosteroid production is an often temporary solution, because as described above, a distinct pathophysiology emerges and when it becomes non-reversing, namely when  $\alpha_4$  subunits no longer down-regulate relative to  $\alpha_1$  subunits. This loss of inhibitory control impairs an individual's ability to act on cravings and thus contributes to irrational behavior to engage in activities regardless of consequences.

Many systems within the body are subject to inhibitory control via GABAergic neurons located in the brain. In the event that an endogenous system is subject to inhibitory feedback by GABA, then the dysregulation of GABAA receptors can result in reduced inhibition or disinhibition of that particular system. Thus, it can be determined whether a primary system is dysregulated, and thus disinhibited, often noted because a patient exhibits a particular indication or disease state, and more specifically, a disease state where higher levels of an endogenous marker are present. For example, but not limited to such example, abnormal cholesterol levels are indicative of dysregulation of a primary system. If, however, a primary system is not dysregulated, then it can be determined whether an inhibitory system is disinhibited or dysregulated, and whether that inhibitory system is restored in the presence of endogenous neurosteroids, such as allopregnanolone and progesterone.

For example, but not limited to such example, prolactin inhibits dopamine, and thus when a patient presents with lower levels of dopamine, it is suggested that prolactin is not being subjected to inhibitory feedback, resulting in increased levels of prolactin. Increased levels of prolactin may be, at least in part, due to GABA<sub>A</sub> receptor dysregulation, and thus disinhibition.

## V. COMPOSITIONS USED IN THE NOVEL TREATMENT METHODOLOGIES OF THE PRESENT INVENTION

The compositions described herein, and the compounds identified through the screening methodologies described herein, are intended to be used as drugs in the treatment methodologies described below. As used in this description, the term drug is used to refer to prescription or non-prescription pharmaceutical compositions and/or medications that include an active ingredient and, optionally, non-active, buffering, or stabilizing ingredients, including pharmaceutically acceptable carriers or excipients suitable for the form of

45

administration of said pharmaceutical compositions. It should be appreciated that the administration of the drug may be achieved through any appropriate route of administration, for example, orally, inhaled, anally, sublingual, buccally, transdermally, nasally, implant, or parenterally, for which it will be formulated using the appropriate excipients for the form of administration.

Table 1 is attached hereto and offers an exemplary listing of pharmacological compounds in the classes of compounds described herein. It should be noted however, that Table 1 is not an exhaustive list of all of the compositions that can be used with the present invention and that the present invention is not limited to the use of such compounds.

a. COMPOUNDS THAT INHIBIT NEUROSTEROID PRODUCTION

In one embodiment, the present invention is directed towards a method of using a compound from a class of compounds that inhibit neurosteroid production ("Inhibitors of Neurosteroid Production"). In one embodiment, the compound is one that inhibits the conversion of progesterone to its metabolite allopregnanolone. In another embodiment, the compound is one that inhibits the conversion of progesterone metabolite 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone into allopregnanolone.

As shown in Figure 4, progesterone is first converted to 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone via an enzyme called 5 $\alpha$ -reductase. 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone is then converted to 5 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -pregnanolone (allopregnanolone) via the 3 $\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase enzyme.

Reference will now be made to specific classes of inhibitors of neurosteroid production for use in the present invention. While the classes and inhibitors of neurosteroid production are described generally herein, it should be understood to those of ordinary skill in the art that any number of inhibitors of neurosteroid production that prevent the conversion of progesterone into its metabolite allopregnanolone can be used in the present invention and that the list is not exhaustive.

In one embodiment, an individual is administered a therapeutically effective amount of a 5-alpha-reductase inhibitor which blocks the conversion of progesterone into allopregnanolone. One exemplary 5-alpha-reductase inhibitor is finasteride or analogs or derivatives thereof. Preferably, the 5 $\alpha$ -reductase inhibitor is capable of acting as a Type I inhibitor, a Type II inhibitor, or a combination thereof, and inhibits the 5 $\alpha$ -reductase enzyme from converting progesterone to 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone and thus from creating progesterone metabolite allopregnanolone.

There are currently accepted dosing regimens for 5-alpha-reductase inhibitors. The present invention contemplates operating within the maximum limits of currently accepted

46  
dosing regimens in order to maximally decrease the production of allopregnanolone and make the individual most receptive to treatment.

In one embodiment, an individual is administered a therapeutically effective amount of a 3-alpha-hydroxysteroid oxidoreductase inhibitor which blocks the conversion of progesterone metabolite 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone into allopregnanolone. One exemplary 3-alpha-hydroxysteroid oxidoreductase is indomethacin or analogs or derivatives thereof. There are currently accepted dosing regimens for 3-alpha-hydroxysteroid oxidoreductase inhibitors. The present invention contemplates operating within the maximum limits of currently accepted dosing regimens in order to effectively decrease the production of allopregnanolone and make the individual most receptive to treatment.

Bitran et al (1995) have demonstrated that treatment with a 5-alpha-reductase inhibitor prevents the conversion of progesterone to allopregnanolone and eliminates the anxiolytic activity of progesterone. In addition, it has been suggested that the anxiogenic withdrawal properties of allopregnanolone can be prevented by previous administration of a 3 $\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase blocker such as indomethacin.

#### i . 5 $\alpha$ -REDUCTASE INHIBITORS

The 5 $\alpha$ -reductase inhibitors are a group of drugs with anti-androgenic activity that effectively decrease the amount of the 5 $\alpha$ -reductase enzyme and thus inhibit neurosteroid production.

##### 20 1. FINASTERIDE

Finasteride is a synthetic 4-azasteroid compound, and is a 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. Finasteride is 4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide, 1V-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5 $\alpha$ , 17 $\beta$ )-. The empirical formula of finasteride is C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and its molecular weight is 372.55.

Finasteride is a competitive and specific 5 $\alpha$ -reductase inhibitor. Finasteride has no affinity for the androgen receptor and has no androgenic, antiandrogenic, estrogenic, antiestrogenic, or progestational effects.

Progesterone is metabolically converted to the GABAA receptor-potentiating neuroactive steroid allopregnanolone by 5 $\alpha$ -reductase isoenzymes followed by 3 $\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreduction. Finasteride acts as a competitive 5 $\alpha$ -reductase inhibitor and thus blocks the production of allopregnanolone from progesterone.

In one embodiment, finasteride is delivered using at least one oral tablet with a total daily dose of less than 10 mg, preferably less than 5 mg. It should be appreciated that, to the extent approved by regulatory authorities, finasteride can also be delivered in gel capsules or via injection or infusion. Finasteride should not be used by women of childbearing age.

47

Finasteride's side effects include breast enlargement and tenderness, skin rash, swelling of lips, abdominal pain, back pain, decreased libido, decreased volume of ejaculate, diarrhea, dizziness, headache, impotence, and testicular pain.

## 2. DUTASTERIDE

5 Dutasteride is a synthetic 4-azasteroid compound that is a selective inhibitor of both the Type I and Type II isoforms of the steroid  $5\alpha$ -reductase, an intracellular enzyme. Dutasteride is chemically designated as (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-N-{2,5 bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide. The empirical formula of dutasteride is  $C_{27}H_{30}FeN_2O_2$ , representing a molecular weight of 528.5.

0 As a competitive Type I and Type II  $5\alpha$ -reductase inhibitor, dutasteride inhibits the conversion of progesterone to allopregnanolone. Dutasteride does not bind to the human androgen receptor.

In one embodiment, dutasteride is delivered using at least one capsule with a total daily dose of less than 10 mg, preferably less than 0.5 mg. It should be appreciated that, to the extent approved by regulatory authorities, dutasteride can also be delivered in tablets or via injection or infusion. Dutasteride should not be used by women of childbearing age. Dutasteride's side effects include cough, difficulty swallowing, dizziness, fast heartbeat, hives or welts, itching skin, puffiness or swelling of the eyelids or around the eyes, face, lips, or tongue, redness of skin, shortness of breath, skin rash, swelling of face, fingers, feet, and/or lower legs, tightness in chest, unusual tiredness or weakness, wheezing, abnormal ejaculation, decreased interest in sexual intercourse, decreased sexual performance or desire, impotence, inability to have or keep an erection, loss in sexual ability, desire, drive, or performance, or swelling of the breasts or breast soreness.

## 3. Other $5\alpha$ -REDUCTASE INHIBITORS

25 The present invention also encompasses the use of other 5-alpha reductase inhibitors, including a) 4-aza-4-methyl-5 alpha-pregnane-3,20-dione (AMPD), which inhibits pituitary progesterone 5-alpha reduction, b) cyproterone acetate, and c) spironolactone, which is a diuretic that blocks two pathways to the production of androgens, or male hormones, one of which is the inhibition of  $5\alpha$ -reductase.

30 The present invention also encompasses the use of organic sources of 5-alpha reductase inhibition, including organic sources such as saw palmetto. Saw palmetto (*Serenoa repens*) is a natural source of a  $5\alpha$ -reductase inhibitor. Some studies suggest that it may be

48

comparable to finasteride if taken for six months. Saw Palmetto is advantageous because it is  
1) substantially free of side effects and 2) cost effective.

ii . Other Inhibitors of Neurosteroid Production

5       The present invention further includes the use of  $3\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase  
blockers. Gallo and Smith (1993) suggest that the angiogenic withdrawal property of  
progesterone could be prevented by previous administration of a  $3\alpha$ -hydroxysteroid  
oxidoreductase blocker. In one embodiment, indomethacin is used. Indomethacin is a non-  
steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that reduces fever, pain and inflammation. It is  
0       similar to ibuprofen and naproxen. Indomethacin is effective in reducing the production of  
prostaglandins.

It should be appreciated that any composition that can be used to inhibit neurosteroid  
production can be used in the present invention, in one embodiment, compounds are  
preferably screened to determine whether they can be used in the treatment methodologies of  
5       the present invention.

Specifically, an appropriate cellular model is used to model the inhibition of  
neurosteroid production. The efficacy of the composition is measured by measuring the  
relative levels of progesterone and allopregnanolone in a model prior to the administration of  
the composition and after the administration of the composition. In cases where the relative  
20       levels of progesterone and allopregnanolone decrease after administration, the composition  
may be suitable as an inhibitor to neurosteroid production.

b. COMPOUNDS THAT MODULATE THE EXPRESSION OF CERTAIN  
GABAA RECEPTOR SUBUNITS

25       Molecular biology studies have revealed a high degree of structural heterogeneity of  
the GABAA receptors. Development of subtype selective or specific compounds is of key  
importance for the understanding of the physiological and pathological roles of different  
GABA receptor subtypes and may lead to valuable therapeutic agents. It has been shown that  
functional selectivity is obtainable for a number of GABA<sub>A</sub> agonists.

30       Characterizations of the role of GABA<sub>A</sub> receptors require an understanding of the  
mechanisms by which subunit composition is regulated. The long-term administration of  
sedative-hypnotic, anxiolytic, or anticonvulsant drugs can affect expression of GABAA  
receptor subunit genes as well as the drug sensitivity and function of these receptors,  
suggesting that the mechanisms responsible for such changes might also underlie the

U/9

physiological modulation of GABAA receptors by endogenous compounds such as neurosteroids.

The level of efficacy of a partial agonist/antagonist depends upon the disease or dependence in question. Thus, by measuring the level of efficacy or activity of a partial agonist/antagonist at a receptor site, it is possible to determine what the disease state is and determine what conformational changes have occurred in the GABAA receptor subunits. Based upon this information, certain compositions can be classified according to the changes they cause in GABA<sub>A</sub> subunits. In addition, since the GABA binding site in the GABAA receptor is located at the interface between  $\alpha$  and  $\beta$  subunits, the GABAA antagonists can bind to and stabilize a distinct inactive receptor conformation.

The present invention is thus directed towards a class of compounds that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits. More specifically, the compound is one that serves as an agonist at the GABAA receptor, and more specifically, at either the  $\alpha_4$  subunit or  $\alpha_6$  subunit, and is capable of positively potentiating GABA current.

Still more specifically, the compound of choice is one that a) acts a partial agonist of GABA<sub>A</sub>; b) inhibits the up-regulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or increases the amount of the  $\alpha_1$  subunit relative to the amount of the  $\alpha_4$  subunit; and c) does not cause the up-regulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the amount of the  $\alpha_4$  subunit to increase relative to the amount of the  $\alpha_1$  subunit once the compound is no longer present in the patient's system.

The changes in expression of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit relative to the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunit can be attributed to many factors. These include, but are not limited to 1) compositions, both endogenous and exogenous, that transform the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit relative to the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunit and vice versa; 2) compositions that result in the decrease of expression of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit or the increase of expression of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit; and 3) compositions that do not modify existing subunit levels, but rather prevent the upregulation of GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit.

Thus, the compound of choice is one that effectuates an increase in the expression of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunit relative to the expression of the  $\alpha_4$  subunit. This increase in expression of the  $\alpha_1$  subunit may be effectuated by one or more of the following: a) upregulating the expression of  $\alpha_1$  subunits; b) downregulating the expression of  $\alpha_4$  subunits; c) masking  $\alpha_4$  subunits; or d) preventing the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit.

The focus is thus on using a compound from the class of compounds that modulates the expression of certain GABA<sub>A</sub> receptor subunits, and more specifically, moves the relative

50

WO 2006/110557

PCT/US2006/013099

balance of the  $\alpha_4$  subunit to the  $\alpha_1$  subunit closer to a normal state from an abnormal, allostatic state.

i . Flumazenil

In one embodiment, the present invention relates to the use of a therapeutically effective quantity of a drug, and more specifically, one that modulates the expression of GABAA subunits, such as, but not limited to, flumazenil, in a methodology for treatment of substance abuse. In one embodiment, the compound may comprise certain imidazobenzodiazepines and derivatives of ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4] benzodiazepine-3-carboxylate, including various substitutions of the carboxylate functional group, such as carboxylic acids, esters, acyl chlorides, acid anhydrides, amides, nitriles, alkyls, alkanes, cycloalkanes, alkenes, alcohols, aldehydes, ketones, benzenes, phenyls, and salts thereof. In another embodiment, the compound comprises flumazenil or carboxylic acids, esters, acyl chlorides, acid anhydrides, amides, nitriles, alkyls, alkanes, cycloalkanes, alkenes, alcohols, aldehydes, ketones, benzenes, phenyls, and salts thereof.

Flumazenil acts as a partial agonist of GABAA, inhibits the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or increases the amount of the  $\alpha_1$  subunit relative to the amount of the  $\alpha_4$  subunit, and does not cause the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the amount of the  $\alpha_4$  subunit to increase relative to the amount of the  $\alpha_1$  subunit once the compound is no longer present in the patient's system.

ii . Miltirone

In another embodiment, the compound may comprise miltirone, as described in Mostallino et al., "Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

iii . Flavonoids

In another embodiment, the compound may comprise certain flavonoids that act as a partial agonist of GABA<sub>A</sub>, inhibit the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or increase the amount of the  $\alpha_1$  subunit relative to the amount of the  $\alpha_4$  subunit, and does not cause the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the amount of the  $\alpha_4$  subunit to increase relative to the amount of the  $\alpha_1$  subunit once the compound is no longer present in the patient's system.

5 It should be appreciated that any composition that can function as described above, can be used in the present invention. In one embodiment, compounds are preferably screened to determine whether they can be used in the treatment methodologies of the present invention. In one embodiment, experiments are conducted to determine whether it functions  
10 as a partial agonist of GABAA, inhibits the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit, and does not cause the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit once the compound is no longer present in the patient's system. While one of ordinary skill in the art can devise such experiments, an exemplary embodiment of such an experiment is provided in Mostallino et al., "Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit mRNA by ethanol withdrawal in  
10 hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

## VI. NOVEL TREATMENT METHODOLOGIES

The present invention is directed towards a comprehensive treatment protocol that employs methods of, and compositions for, preparing a patient for treatment and modulating  
15 the expression of certain GABAA receptor subunits. The present invention therefore treats withdrawal symptoms associated with psychological addiction and physiological dependence upon various exogenous and endogenous substances in the context of a comprehensive treatment plan of behavioral and/or pharmacological treatment.

The multiple phase treatment methodology of the present invention employs one or  
20 more compounds to reset physiochemical changes in a patient that is experiencing withdrawal from addictive and/or dependency-inducing substances, including but not limited to opioids and derivatives, nicotine, benzodiazepines, caffeine, cannabis, or anti-depressant drugs. Effective treatment of such indications requires addressing the maladaptive behaviors underlying addiction and physiological dependence upon various exogenous substances,  
25 namely the increased expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit relative to the  $\alpha_1$  subunit.

The treatment methodology of the present invention thus incorporates 1) determining if a person is in a receptive state for treatment and/or causing a person to be in a receptive state for treatment and 2) treating a person using appropriate drugs in a comprehensive treatment protocol that includes pre-drug assessment including optional detoxification,  
30 treatment, and aftercare. The term "receptive state", as used herein, refers to a physiological state in which the patient is withdrawn from both endogenous and exogenous substances.

As used in this description, the term "substance abuse" is used to refer to the various physical and psychological states that manifest an individual's impaired control over substance use, continued substance use despite adverse consequences, compulsive substance



52

use, and/or drug cravings. The term is intended to include psychological dependence, physical dependence, tolerance, a maladaptive pattern of substance use, preoccupation with substance use, and/or the presence of withdrawal symptoms upon cessation of use. Notwithstanding the above, the terms "addiction" and "dependency" are used  
5 interchangeably throughout this text. While it is traditionally understood that addiction and dependency relate to illegal or narcotic substances, it should be understood here that the treatment protocol of the present invention may also be used to treat other drug addictions, withdrawal reaction from prescribed medication, and other types of compulsive behaviors relating to food, sex, or gambling.

0 As used in this description, the term "substance" refers to a composition to which a person may exhibit withdrawal symptoms from abrupt cessation of intake or production of the composition, and includes, but is not limited to, opiates, nicotine, benzodiazepines, caffeine, cannabis, and anti-depressants.

As used in this description, the term patient refers to a male or female human being of  
5 any race, national origin, age, physiological make-up, genetic make-up, disease predisposition, height, or weight, and having any disease state, symptom or illness.

It should further be appreciated that the methods and processes of the present invention can be implemented in a computer system having a data repository to receive and store patient data, a memory to store the protocol steps that comprise the methods and  
20 processes of the present invention, a processor to evaluate patient data in relation to said protocol steps, a network interface to communicate via a network with other computing devices and a display to deliver information to users. In one embodiment, specific protocol steps are stored in said memory and compared against patient data, including behavioral, psychological or physiological profiles, to determine which protocol steps should be applied.  
25 Results of the comparison are communicated to a user via a network and other computing devices or display. The methodologies of the present invention are therefore accessed, tailored, and communicated as a software program operating on any hardware platform.

The exemplary treatment methodology of the present invention comprises pre-treatment, co-treatment, and post-treatment phases further comprising various components of  
30 an exemplary methodology.

As described herein, reference will be made to specific components of the individual phases of the treatment methodology. It should be noted, however, that the individual components comprising each phase of the methodology —pre-treatment, co-treatment, and post-treatment - are interchangeable and may be performed variably, and should be

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
19 October 2006 (19.10.2006)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2006/110557 A2**

(51) International Patent Classification:  
A61K 31/137 (2006.01)

(74) Agents: PRATT, John, S. et al; Kilpatrick Stockton LLP,  
Suite 2800, 1100 Peachtree Street, Atlanta, GA 30309  
(US).

(21) International Application Number:  
PCT/US2006/0 13099

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,  
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date: 7 April 2006 (07.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
60/669,033 7 April 2005 (07.04.2005) US  
60/729,013 21 October 2005 (21.10.2005) US  
60/728,979 21 October 2005 (21.10.2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):  
HYTHIAM, INC. [US/US]; Suite 1500, 11150 Santa  
Monica Boulevard, Los Angeles, CA 90025 (US).

(72) Inventors; and

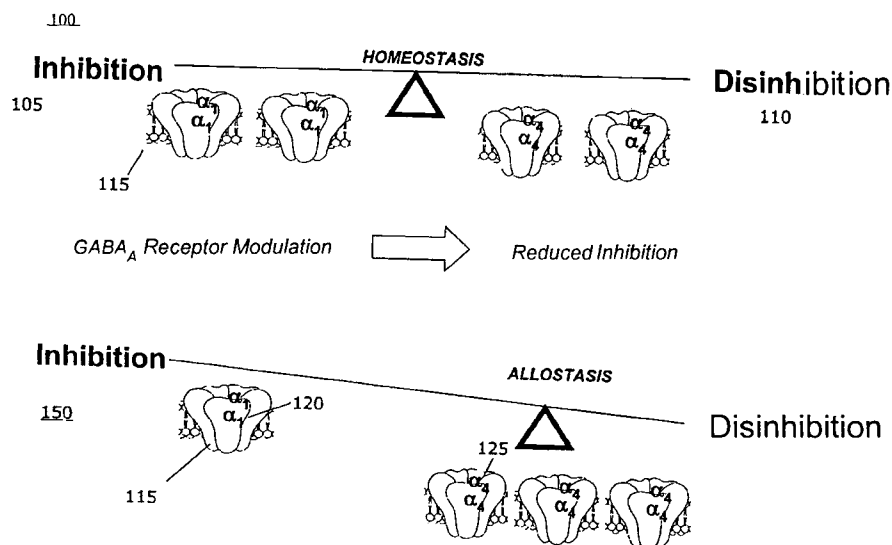
(75) Inventors/Applicants (for US only): SABNANI, Sanjay  
[US/US]; 19069 Braemore Road, Northridge, CA 91326  
(US). WESSON, Donald [—/US] (US). DUNN, Joseph  
[—/US] (US).

Published:

— without international search report and to be republished  
upon receipt of that report

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR THE TREATMENT OF SUBSTANCE ABUSE AND DEPENDENCE



(57) Abstract: The present invention relates to methods of and compositions for treating and relieving symptoms and disease associated with indications caused by a physiological drive to alleviate a sensation of anxiety. More specifically, the present invention relates to methods of and compositions for treating and relieving symptoms associated with substance abuse and withdrawal. The present invention relates to methods of and compositions for treating and relieving symptoms associated with addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana. In one method, a patient is treated with a composition that directly or indirectly modulates GABA<sub>A</sub> by modulating the expression of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha 4$  subunit.

WO 2006/110557 A2

**WO 2006/110557 A2**

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

27

METHODS FOR THE TREATMENT OF  
SUBSTANCE ABUSE AND DEPENDENCE

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

5       The present invention relies on, for priority, United States Provisional Patent  
Application Number 60/669,033, entitled "Improved Method for the Treatment of Substance  
Abuse", filed on April 7, 2005, United States Provisional Patent Application Number  
60/728,979 entitled "Methods for the Treatment of Substance Abuse and Dependence", filed  
on October 21, 2005, and United States Provisional Patent Application Number 60/729,013  
.0   entitled "Methods for Treating Anxiety-Related Diseases", filed on October 21, 2005.

FIELD OF THE INVENTION

      The present invention relates to methods of and compositions for treating and  
relieving symptoms and disease associated with indications caused by a physiological drive  
5   to alleviate a sensation of anxiety. More specifically, the present invention relates to methods  
of and compositions for treating and relieving symptoms associated with substance abuse and  
withdrawal. The present invention relates to methods of and compositions for treating  
addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana.

      The present invention is also relates to a methodology for diagnosing a person in an  
.0   altered GABA<sub>A</sub> receptor state, hi particular, the methodology is directed toward determining  
the relative receptivity of a patient to the treatment methodologies of the present invention by  
qualitatively or quantitatively measuring progesterone levels in a patient, or, more preferably,  
the allopregnanolone levels within a patient's brain.

      The present invention also relates to a treatment methodology that, in a first stage,  
.5   improves a patient's physiological receptivity to treatment. In particular, the methodology is  
directed toward preventing the up-regulation of endogenous neuroactive steroids or actively  
down-regulating the production of endogenous neuroactive steroids to avoid cross-tolerance  
effects between exogenous and endogenous substances.

      The present invention also relates to a treatment methodology that, in a second stage,  
0   employs methods of and compositions for modulating the expression of certain GABA<sub>A</sub>  
receptor subunits, thus treating the withdrawal symptoms associated with psychological and  
physiological addiction and dependence in a comprehensive treatment plan. The present  
invention also relates to optionally employing conventional treatment programs in

28

combination with the methods of and compositions of the present invention in a comprehensive treatment plan.

More specifically, the present invention relates to methods of, devices for, and treatment protocols for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that  
5 directly or indirectly modulates GABAA by modulating the expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit.

The present invention also relates to a class of compounds, and methods of identifying such compounds, that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits. More specifically, the compound of choice is one that a) acts as a partial agonist of GABAA; b)  
10 inhibits the upregulation of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit and/or increases the relative ratio of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit; and c) does not cause the upregulation of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

15

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Substance addiction and abuse is a multi-factorial neurological disease. Over time, repeated exposure to various substances, both endogenous and exogenous, causes modification of the neurotransmission circuits and adaptations in post-receptor signaling  
10 cascades. There are several effects of this neuronal modification. Among them, there is a reduction in the ability of natural rewards to activate the reward pathways leading to depressed motivation and mood and an increased compulsion to compensate for the physiological change.

While the common perception underlying addiction is that of a "reward circuit",  
15 pleasure may not necessarily be a strong enough impetus to drive people towards their addictions. Rather, addictive behavior arises from an intense desire to manage and/or avoid the anxiety that arises when someone is experiencing withdrawal.

Traditional treatments for substance dependency, such as benzodiazepine abuse, have been based upon cognitive-behavioral therapy or drug therapy, or a combination thereof.  
0 Conventional methods of treatment fail, however, in that they do not address the physiochemical changes that occur with addiction and dependence. Thus, conventional treatments for controlling withdrawal symptoms and cravings for addictive substances have had limited success and often have undesirable side effects.

What is therefore needed are improved methods of, compositions for, and treatment protocols for preventing psychological addiction to, and physiological dependence upon addictive substances.

What is also needed is an improved treatment methodology for controlling cravings and withdrawal symptoms caused by substance abuse.

What is also needed is an improved methodology and protocol for treating substance abuse, which results in reduced patient dropout rates.

# SUMMARY OF THE INVENTION

According to its major aspects and broadly stated, the present invention is directed towards methods of, and compositions for, preparing a patient for treatment and modulating the expression of certain GABAA receptor subunits. The present invention therefore treats withdrawal symptoms associated with psychological addiction and physiological dependence upon various exogenous and endogenous substances in the context of a comprehensive treatment plan of behavioral and/or pharmacological treatment.

The multiple phase treatment methodology of the present invention employs one or more compounds to reset physiochemical changes in a patient that is experiencing withdrawal from addictive and/or dependency-inducing substances, including but not limited to opioids and derivatives, nicotine, benzodiazepines, caffeine, cannabis, or anti-depressant drugs.

The present invention relates to methods of and compositions for treating and relieving symptoms and disease associated with indications caused by a physiological drive to alleviate a sensation of anxiety. More specifically, the present invention relates to methods of and compositions for treating and relieving symptoms associated with substance abuse and withdrawal. In one embodiment, a patient is treated with a composition from a class of compounds that directly or indirectly modulates GABAA by modulating the expression of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit.

The present invention also provides methods that, in a first stage, improve an individual's physiological receptivity to treatment. In particular, the methodology is directed toward preventing the up-regulation of endogenous neuroactive steroids or actively down-regulating the production of endogenous neuroactive steroids to avoid cross-tolerance.

The present invention also provides methods that, in a second stage, employs methods of, and compositions for, modulating the expression of certain GABAA receptor subunits, thus treating the withdrawal symptoms associated with psychological and physiological addiction and dependence in a comprehensive treatment plan. The present invention also

30

relates to optionally employing conventional treatment programs in combination with the methods of and compositions of the present invention in a comprehensive treatment plan.

Methods are also provided for treating anti-depressant addiction by administering a compound from a class of compounds that selectively modulates GABAA receptor expression. In one embodiment, the method includes the steps of assessing a patient for treatment compatibility; preparing a patient for treatment; and administering a compound from the class of compounds that selectively modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression to a patient.

Methods are also provided for treating opiate addiction comprising the step of administering a compound from a class of compounds that selectively modulates GABAA receptor expression. In one embodiment, the method includes the steps of assessing a patient for treatment compatibility; preparing a patient for treatment; and administering a compound from the class of compounds that selectively modulates GABAA receptor expression to a patient.

Methods are also provided for treating nicotine addiction where the method includes the steps of assessing a patient for treatment compatibility; preparing a patient for treatment; and administering a compound from the class of compounds that selectively modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression to a patient.

Methods are also provided for treating marijuana addiction where the method includes the steps of assessing a patient for treatment compatibility; preparing a patient for treatment; and administering a compound from the class of compounds that selectively modulates GABAA receptor expression to the patient.

The present invention also provides a class of compounds, and methods of identifying such compounds, that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits. More specifically, the compound of choice is one that a) acts as a partial agonist of GABA<sub>A</sub>; b) inhibits the upregulation of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit and/or increases the relative ratio of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit; and c) does not cause the upregulation of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

It is therefore an object of the invention to provide methods and compositions for inhibiting the formation of neurosteroids.

It is another object of the invention to provide methods and compositions for modulating chloride channels such as GABA<sub>A</sub> receptors.

It is another object of the invention to provide methods and compositions for treating symptoms of stimulant substance abuse.

It is another object of the invention to provide methods and compositions for treating addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana.

5 Another object of the invention is to provide for the use of a GABAA receptor modulator in the preparation of a medicament to treat addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana.

Another object of the invention is to provide for the use of a neurosteroid production inhibitor in the preparation of a medicament to treat addiction to antidepressants, opiates,  
10 nicotine or marijuana.

These and other objects, features and advantages of the present invention will become apparent after a review of the following detailed description of the disclosed embodiments and claims and the drawings provided.

## 15 BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

The Detailed Description should be considered in light of the drawings, as briefly described below:

Figure 1 illustrates the spectrum between inhibition and substantially or completely reduced inhibition via the direct and/or indirect allosteric modulation of GABA<sub>A</sub>;

20 Figure 2 illustrates the internal thought filtering mechanism in a person's brain;

Figure 3a is a first schematic presentation of a plurality of GABA<sub>A</sub> receptor subunits;

Figure 3b is a second schematic presentation of a plurality of GABAA receptor subunits;

Figure 3c is an illustration of the insensitivity of the modulated GABAA receptor to  
25 benzodiazepines. Note the  $\alpha 1$  subunit:  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ -containing GABA<sub>A</sub> receptors are the most common GABA receptors in the brain.

Figure 4 is a chemical diagram of the blockade of the conversion of progesterone to allopregnanolone via inhibitors of neurosteroid production.

## 30 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

### I. INTRODUCTION

Drug addiction is a disorder characterized by compulsive drug intake, loss of control over intake, and impairment in social and occupational function. Allostatic changes in



reward function lead to excessive drug intake, providing a framework with which to identify the neurobiologic mechanisms involved in the development of drug addiction. Neuropharmacologic studies have provided evidence for the dysregulation of specific neurochemical mechanisms in brain reward and stress circuits that result in negative reinforcement or essentially, decreased efficacy of brain reward pathways, further resulting in addiction. The allostatic model integrates molecular, cellular and circuitry neuroadaptations in brain motivational systems produced by chronic drug ingestion with genetic vulnerability. Both positive and negative changes in mood are strongly correlated with allostasis in substance dependence. In addition, it has been shown that substance abuse leads to prolonged alterations in neurophysiological responses to corticotrophin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY), peptides known to influence stress responses.

Substance abuse, however, may be more accurately characterized as disease further characterized by an individual's need to avoid adverse effects. In a typical dependence and subsequent withdrawal situation, repeated exposure to drugs causes neurological dysfunction which sets in motion a cascade of changes by which motivation and drive (via the anterior cingulate), reward (via the nucleus accumbens and ventral tegmental area), and memory and learning functions (via the amygdala and hippocampus) are modified, resulting in the loss of cortical inhibitory influence (orbitofrontal cortex, where control is located). This loss of inhibitory control contributes to craving and irrational behavior to obtain and consume drug regardless of consequences, despite the fact that, in many cases, the reward center is decreasingly responsive.

The GABAergic system, responsible for most inhibitory control, typically begins with the GABA<sub>A</sub> receptor and glutamate receptors in allostatic equilibrium. Allostatic equilibrium refers to the normal complement of receptors on the cell membrane in a normal individual not experiencing dependency, tolerance, or withdrawal. Intake of a particular substance leads to feeling of reward and reduced anxiety in a subject. The "substance" is defined as any substance that will relieve anxiety. Long-term use and subsequent withdrawal from a substance, however, causes GABA dysregulation mediated through GABA<sub>A</sub> receptors, causing the glutamate and GABA<sub>A</sub> receptors to lose their relative allostatic equilibrium, further resulting in modified levels of inhibition.

Thus, when the GABA<sub>A</sub> receptor is dysregulated, the clinical manifestation of this dysregulation is initially anxiety. In addition, the anxiety is often accompanied by compulsive behavior. Certain compulsive behaviors, such as but not limited to drug abuse, gambling, compulsive sexual activity, and compulsive video game playing, can lead to

33

increased euphoria, neurosteroid production and brain stimulation. Subsequent discontinuation of these activities can result in withdrawal syndrome that manifests itself through heightened anxiety and GABAA regulator dysregulation.

In a non-dependent subject, the most common GABAA receptor in the brain is the  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$  receptor, which is a benzodiazepine sensitive receptor. The  $\alpha_1$  subunit is an important binding site for benzodiazepines. During a person's withdrawal from an addictive substance, the amount of  $\alpha_1$  subunits decreases relative to the amount of  $\alpha_4$  subunits. Withdrawal from the substance often causes symptoms of depression, anxiety, impulsivity, and dysphoria, as GABA uptake is decreased due to the reduced number of GABAA receptor  $\alpha_1$  subunits relative to GABAA receptor  $\alpha_4$  subunits. Benzodiazepines do not bind favorably to the  $\alpha_4$  subunit, and, therefore, the  $\alpha_4\beta_2\gamma_2$  receptor is considered a benzodiazepine insensitive receptor. People who have a high amount of  $\alpha_4$  receptor subunits relative to  $\alpha_1$  receptor subunits can be considered to be in a "withdrawal state". The present invention is thus directed towards restoring an individual to a non-withdrawal state, or a "normal" receptor balance, from a "withdrawal state".

The present invention is also directed towards methods of and compositions for treating and relieving symptoms and disease associated with indications caused by a physiological drive to alleviate a sensation of anxiety. The present invention is also directed towards methods of and compositions for treating and relieving symptoms associated with substance abuse and withdrawal.

The present invention is further directed towards a class of compounds, and methods of identifying such compounds, that modulates the expression of certain GABA<sub>A</sub> receptor subunits. More specifically, the compound of choice is one that a) acts a partial agonist of GABAA; b) inhibits the up-regulation of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit and/or increases the relative ratio of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit; and c) does not cause the up-regulation of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunit to the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

The present invention is also directed towards a methodology for diagnosing a person in an altered GABA<sub>A</sub> receptor state. In particular, the methodology is directed toward determining the relative receptivity of a patient to the treatment methodologies of the present invention by measuring progesterone levels in a patient, or, more preferably, the allopregnanolone levels within a patient's brain.

The present invention is also directed towards a treatment methodology that, in a first stage, improves a patient's physiological receptivity to treatment. In particular, the methodology is directed toward preventing the up-regulation of endogenous neuroactive steroids or actively down-regulating the production of endogenous neuroactive steroids to avoid cross-tolerance.

The present invention is also directed towards a treatment methodology that, in a second stage, employs methods of and compositions for modulating the expression of certain GABAA receptor subunits in combination with conventional treatment programs, thus treating the withdrawal symptoms associated with psychological and physiological addiction and dependence in a comprehensive treatment plan.

More specifically, the present invention is directed towards methods of, devices for, and treatment protocols for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that directly or indirectly modulates GABAA by modulating the expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit.

The present invention is further directed towards methods of, devices for, and treatment protocols for treating substance abuse, dependence, and tolerance.

II. THE GABAergic SYSTEM

a. GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA)

GABA is a neurotransmitter that acts at inhibitory synapses in the brain and spinal cord. The GABA system is found, among other places, in the hippocampus, an area of the brain associated with memory formation. Glutamic acid, or glutamate, is important in brain function, as an excitatory neurotransmitter and as a precursor for the synthesis of GABA in GABAergic neurons. Glutamate activates both ionotropic and metabotropic glutamate receptors, described in further detail below. GABA signals interfere with registration and consolidation stages of memory formation.

b. GABA RECEPTOR TYPES

The GABA receptors are a group of receptors with GABA as their endogenous ligand. Several classes of GABA receptors are known, including ionotropic receptors, which are ion channels themselves, and metabotropic receptors, which are G-protein coupled receptors that open ion channels via intermediaries. Glutamate and GABA mediate their actions by the activation of their receptors.

The ionotropic GABA receptors (GABA<sub>A</sub> receptors) are based on the presence of eight subunit families consisting of 21 subunits ( $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma_{1-4}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho_{1-3}$ ) and display an

35

extraordinarily structural heterogeneity. GABAA receptors are composed of five circularly arranged, homologous subunits and are important sites of drug action. Most often, the GABAA receptor isomers comprise two  $\alpha$  subunits, two  $\beta$  subunits and one  $\gamma$  subunit. The metabotropic GABA receptors (GABA<sub>B</sub> receptors) consist of two subunits: GABAB<sub>1</sub> and GABAB<sub>2</sub>. Physiological responses following activation of GABAB receptors require the co-assembly of GABAB<sub>1</sub> and GABAB<sub>2</sub>. GABA<sub>C</sub> receptors also exist natively,

c. GABAA RECEPTOR SUBUNITS

The GABAA receptor system is implicated in a number of central nervous system disorders, making GABAA receptor ligands potential therapeutic agents. GABAA receptors are ligand-gated ion channels that belong to the same super family of receptors as glycine, nicotinic cholinergic, and serotonin 5HT<sub>3</sub> receptors. Enhanced function of several GABA<sub>A</sub> receptors accounts for the major actions of benzodiazepines, described in greater detail below. In addition, a number of compounds have exhibited functional selectivity for GABAA receptors.

The GABA<sub>A</sub> receptor complex is a pentameric receptor protein structure formed by co-assembly of subunits from seven different classes. Five subunits are situated in a circular array surrounding a central chloride-permeable pore. It has been suggested that the mechanism for ligand-induced channel opening in nicotinic acetylcholine receptors involves rotations of the subunits in the ligand binding domain. Assuming that GABAA receptors utilize a similar mechanism for channel opening, since GABA<sub>A</sub> receptors belong to the same super family as the nicotinic acetylcholine receptors, large substituents may interfere with the channel opening (steric hindrance) resulting in antagonistic effects of certain compounds. In addition, the activation of GABA receptors will influence several other systems, ultimately resulting in a general acute modification of the overall function of the central nervous system.

The particular combination of subunits yields receptors with different pharmacological and physiological properties, however, the GABA<sub>A</sub> receptor composition is not immutable. Withdrawal from anxiolytic benzodiazepines, which produce their effects by facilitating GABAA receptor mediated inhibition, yields an increase in the steady state mRNA levels of  $\alpha_4$  and  $\beta_1$  subunit mRNA in both the cortex and hippocampus. It should be noted that the  $\delta$  subunit is often associated with GABA<sub>A</sub> receptor subtypes containing the  $\alpha_4$  subunit.

GABA and GABA<sub>A</sub> receptors are involved in disease states such as seizures, depression, anxiety and sleep disorders. GABA and some of the other indirectly or directly acting GABA<sub>A</sub> receptor agonists (GABA-mimetics), including allopregnanolone and

36

tetrahydrodeoxycorticosterone respectively, bind specifically to a recognition site located at the interface between an  $\alpha$  and a  $\beta$  subunit. The classical benzodiazepines, however, such as diazepam and flunitrazepam, bind to an allosteric site located at the interface between an  $\alpha$  and a  $\gamma$  subunit.

5        More specifically, GABA binds to the cleft between  $\alpha$  and  $\beta$  subunits, an action which gates open the chloride channel to allow for the influx of chloride ions into the cell. This typically hyperpolarizes the cell, having an inhibitory action on neuronal activity, by making the membrane potential of the cell more negative, and consequentially, increases the depolarization threshold to generate an action potential.

0        Most depressant and sedative drugs such as the benzodiazepine tranquilizers, barbiturates, anesthetics and alcohol are believed have a modulatory effect on the GABAA receptor at unique sites where they can enhance the actions of GABA in accumulating negatively charged chloride ions into the cell, inducing sedative or anesthetic effects.

5        The conformational restriction of various parts of the molecule of GABA and biosteric replacements of the functional groups of the amino acid leads to a broad spectrum of specific GABAA agonists. Some of these molecules have played a key role in the understanding of the pharmacology of the GABAA receptor family.

10       The absence or presence of a particular  $\alpha$  subunit isoform in the GABAA receptors confers selectivity for certain drugs. Different  $\alpha$  subunits also mediate distinct pharmacological actions of benzodiazepines, including sedative-hypnotic and anxiolytic effects. Long-term administration of benzodiazepines results in the development of tolerance to some of the effects of these drugs, thus reducing their clinical efficacy. While the molecular basis for these dependencies remains unclear, tolerance and dependence appear to be related to the pharmacodynamics of benzodiazepines.

25       Long-term administration of benzodiazepines modifies the expression of genes that encode various GABAA subunits. These changes in gene expression alter the sensitivity of GABAA receptors to their pharmacological modulators and thereby underlie the development of tolerance to or dependence on these drugs. The subunit composition of GABAA receptor determines their affinity for benzodiazepine receptor ligands as well as the efficacy of these  
30       ligands. For example, classical benzodiazepine agonists (e.g. diazepam), imidazopyridines, imidazoquinolones and pyrazolopyrimidines show no affinity for or efficacy at GABAA receptors that contain  $\alpha_4$  or  $\alpha_6$  subunits.

The subunit composition of native GABAA receptors plays an important role in defining their physiological and pharmacological function. It is possible to characterize the

physiological, pharmacological, and pathological roles of GABA<sub>A</sub> receptors by understanding the mechanisms by which the subunit composition of GABAA receptors is regulated. Thus, the expression of specific GABAA receptor subunit genes may be affected by various physiological and pharmacological modulators, including but not limited to, pharmacological  
5 agents, endogenous neurosteroids, and food.

For example, long-term exposure to and subsequent withdrawal of benzodiazepines, zalcipon, Zolpidem, or neurosteroids result in selective changes in the expression of specific GABAA receptor mRNA, including an increase of the  $\alpha_4$  subunit mRNA, and polypeptide subunits and in GABAA receptor function in cultured cells. Withdrawal from diazepam or  
0 imidazenil was associated with both a reduced ability of diazepam to potentiate GABA action and the ability of flumazenil to potentiate GABA action. Chronic benzodiazepine treatment and subsequent withdrawal lead to a change in the receptor subunit composition, and these new synthesized receptors are less responsive to benzodiazepines. The up-regulation of the  $\alpha_4$  subunit, however, may be necessarily coupled with the down-regulation of other subunits  
5 for the development of benzodiazepine dependence.

Withdrawal of zalcipon or Zolpidem, like that of diazepam, induced a marked increase in the amount of  $\alpha_4$  subunit mRNA. These effects of zalcipon and Zolpidem on GABAA receptor gene expression are consistent with the reduced tolerance liability of these drugs, compared with that of diazepam, as well as with their ability to induce both physical  
10 dependence and withdrawal syndrome.

Ethanol withdrawal-induced increases in the amounts of  $\alpha_4$  subunit mRNA and protein are associated with reduced sensitivity of GABA<sub>A</sub> receptors to GABA and benzodiazepines. The effects of alcohol are similar to those of drugs that enhance the function of GABAA receptors, which gate the Cl<sup>-</sup> currents that mediate most inhibitory  
15 neurotransmission in the brain, as described above. Acutely high doses of alcohol potentiate GABA-gated currents at both native and recombinant GABAA receptors, and chronically alter GABAA receptor expression. Ethanol elicits its central effects through modulation of neurotransmission mediated by various receptors, especially that mediated by GABAA receptors. It has been shown that long-term ethanol administration also affects the subunit  
20 composition and, consequently, the functional properties of native GABAA receptors. The pharmacological profile of ethanol is similar to that of benzodiazepine and also results in the development of cross-tolerance and dependence.

Exposure to diazepam at the time of ethanol withdrawal antagonizes the withdrawal-induced increase in the abundance of the  $\alpha_4$  subunit mRNA. The replacement of ethanol with

38

diazepam also blocked the ethanol withdrawal-induced impairment in cellular metabolism. Cells exposed to GHB at the time of ethanol withdrawal results in an inhibition in the increase in the abundance of the  $\alpha_4$  subunit mRNA.

5 The modulatory action of flumazenil in cells that are exposed to ethanol is similar to that measured in cells not exposed to ethanol. In contrast, however, in ethanol withdrawn cells, 3  $\mu$ M flumazenil potentiates the GABA evoked Cl<sup>-</sup> current consistent with the ethanol withdrawal-induced up-regulation of the  $\alpha_4$  subunit in these cells. The substitution of 10  $\mu$ M diazepam or 100 mM GHB for ethanol negated the positive modulation of 3  $\mu$ M flumazenil induced by ethanol withdrawal.

0 The presence of the  $\alpha_4$  subunit in recombinant GABAA receptors is associated with a reduced sensitivity to classical benzodiazepine agonists and to Zolpidem as well as with a distinct pattern of regulation (positive rather than no allosteric modulation) by flumazenil.

In general, chronic treatment with agonists that act at different sites of the GABAA receptor results in changes in the biochemical and functional properties of the receptor that are accompanied by changes in the abundance of specific receptor subunit mRNAs. In addition, chronic treatment with substances that modulate GABAA function via a neurosteroid pathway results in changes in the biochemical and functional properties of the receptor that are accompanied by changes in the abundance of specific receptor subunit mRNAs. The observation that the ethanol withdrawal-induced increase in the expression of the  $\alpha_4$  subunit gene in cultured cerebellar granule cells is prevented by diazepam is consistent with the fact that benzodiazepine treatments are effective in treating alcohol withdrawal symptoms in humans. Thus, a rapid and marked increase in the abundance of the  $\alpha_4$  subunit induced by ethanol withdrawal might therefore contribute to the development of diazepam-sensitive withdrawal symptoms in humans.

25

### III. GABA AND NEUROSTEROIDS

Characterizations of the role of GABA<sub>A</sub> receptors require an understanding of the mechanisms by which subunit composition is regulated. The long-term administration of sedative-hypnotic, anxiolytic, or anticonvulsant drugs can affect expression of GABAA receptor subunit genes as well as the drug sensitivity and function of these receptors, suggesting that the mechanisms responsible for such changes might also underlie the physiological modulation of GABAA receptors by endogenous compounds such as neurosteroids.

30

37

The neuroactive steroids 3 $\alpha$ -hydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one (allopregnanolone) and 3 $\alpha$ ,21-dihydroxy-5 $\alpha$ -pregnan-20-one (allotetradihydrodeoxycorticosterone, or THDOC) induce anxiolytic, sedative, hypnotic, and anticonvulsant effects similar to benzodiazepines and other anxiolytic drugs. The concentrations of these neurosteroids are increased in the brain of humans both in response to treatment with anxiogenic, antidepressant or antipsychotic drugs as well as physiological or pathological conditions (such as depression, stress, the luteal phase of the menstrual cycle, and pregnancy) that affect mood and emotional state. Additional studies implicate endogenous allopregnanolone as a physiological regulator of both basal and stress-induced dopamine release in the rat brain.

Steroid metabolites react with the GABA receptor complex to alter brain excitability. Several of these steroids accumulate in the brain after local synthesis or after metabolism of adrenal steroids. Neurosteroids are synthesized in the peripheral and central nervous system, from cholesterol or steroidal precursors imported from peripheral sources. Both progesterone and estrogen alter excitability of neurons of the central nervous system. For example, estrogen reduces inhibition at the GABA<sub>A</sub> receptor, enhances excitation at the glutamate receptor, and increases the number of excitatory neuronal synapses. In contrast, progesterone enhances GABA-mediated inhibition, increases GABA synthesis, and increases the number of GABA<sub>A</sub> receptors. In particular, progesterone and its metabolites have been demonstrated to have profound effects on brain excitability. The levels of progesterone and its metabolites vary with the phases of the menstrual cycle, decreasing prior to the onset of menses. Progesterone is readily converted to allopregnanolone (3 $\alpha$ -OH-5 $\alpha$ -pregnan-20-one or 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP) in human brains. Allopregnanolone-induced GABA<sub>A</sub> receptor dysregulation has been closely linked to major anxiety-related diseases, thus linking anxiety to allopregnanolone "withdrawal".

Neurosteroids rapidly alter neuronal excitability through interaction with neurotransmitter-gated ion channels. Allopregnanolone is a positive potent modulator of the GABA<sub>A</sub> receptor and enhances the action which gates open the chloride channel to allow influx of chloride ions into the cell. This typically hyperpolarizes the cell, having an inhibitory action on neuronal activity, and thus allopregnanolone acts as a sedative or anxiolytic agent and decreases anxiety.

GABA<sub>A</sub>-modulatory allopregnanolone, as described above, is also responsible for producing anxiogenic withdrawal symptoms. The withdrawal profile shown therein is similar to that reported for other GABA<sub>A</sub>-modulatory drugs such as the benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. Thus, the actions of neuroactive steroids on traditional transmitter



receptor in the brain lead to alterations in the GABAA receptor subunit composition that result in changes in the intrinsic channel properties of the receptor and behavioral excitability. Changes are also associated with significant increases in both the mRNA and protein for the  $\alpha_4$  subunit of the GABA<sub>A</sub> receptor in the hippocampus. It has also been demonstrated that  
5 chronic administration of progesterone inhibits the upregulation of the  $\alpha_4$  subunit of the GABAA receptor and/or suppresses receptor activity.

Thus, the endogenous neurosteroid allopregnanolone exhibits withdrawal properties, similar to GABA-modulators such as tranquilizers and alcohol, as described above, increasing anxiety susceptibility following abrupt discontinuation after chronic  
0 administration. The increase in neuronal excitability has been attributed to upregulation of the GABAA  $\alpha_4$  subunit. Thus, the  $\alpha_4\beta_2\gamma$  is preferentially expressed following hormone withdrawal. Blockade of the  $\alpha_4$  gene transcript prevents withdrawal properties.

The increase in expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit relative to the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit can thus be attributed to many factors. These include, but are not limited  
5 to, 1) compositions, both endogenous and exogenous, which, upon withdrawal, increase the GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_4$  subunit relative to the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit; and 2) compositions, both exogenous or endogenous that result in the increase of expression of the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit or the decrease of expression of the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit.

Certain substances, both endogenous and exogenous, can cause modifications in the  
10 allostatic control of GABAA, directly or indirectly, via an endogenous neurosteroid pathway. Most substances that cross the blood-brain barrier in sufficient quantity can stimulate a neuroprotective, neurosteroid response. In general, the more neuroexcitatory the substance, the more neurosteroid response is achieved. With the up-regulation of neurosteroids, GABAA receptor activity is enhanced, causing a constant state of activation which, over time,  
25 may cause neurosteroid tolerance. Therefore, once the neuroexcitatory substance is no longer present, the brain's neurosteroid levels will decrease to natural levels, causing the individual to go through a state of "withdrawal" from the neurosteroid.

In the course of this "withdrawal", certain GABA<sub>A</sub> receptor subunits may be expressed, or suppressed, in a manner that causes the person's brain to be susceptible to  
30 greater feelings of anxiety. In particular, his brain's GABA<sub>A</sub> receptor  $\alpha_1$  subunits decrease in relative amounts to GABAA receptor  $\alpha_4$  subunits. As a result of neurosteroid "withdrawal" and the subsequent up-regulation of  $\alpha_4$  subunits relative to  $\alpha_1$  subunits, the GABA receptor is no longer effectively modulated by GABA, and, therefore, results in the person experiencing a greater sense of anxiety.

41

In one embodiment, an individual's lowered degree of inhibitory control over his thoughts is caused by the modification of the receptivity of the synaptic GABAA receptors to the neurotransmitter GABA in the individual's brain. For example, substance abuse diminishes GABA receptivity; thus, the exogenous substance or "drug" modulates the GABAA receptor. When the user ceases consumption of the exogenous substance, due to changes in the GABAA receptor composition upon withdrawal (i.e. increased relative amount of GABAA receptor  $\alpha_4$  subunits compared to GABAA receptor  $\alpha_1$  subunits), the receptor is not effectively modulated by GABA, thus causing anxiety.

Figure 1 illustrates the spectrum between inhibition and disinhibition via the direct and/or indirect allosteric modulation of GABA<sub>A</sub>. Spectrum 100 further depicts the range between inhibition 105 and disinhibition 110. An increase in an exogenous or endogenous substance that directly or indirectly enhances the function of GABA or the GABAA receptor 115 can result in an increase in GABA agonism and thus an increase in inhibition, anxiolysis, amnesia, and sedation, and even a comatose state.

However, as mentioned in greater detail above, stress, drug use, and even behavior activates these adaptive responses and disrupts homeostasis - the brain's internal balance. Upon withdrawal of both endogenous and exogenous substances, there is a marked increase in the  $\alpha_4$  subunit 120 of relative to the  $\alpha_1$  subunit 125 of the GABAA receptor 115, as shown in spectrum 150. The increase of the  $\alpha_4$  subunit 120 of the GABAA receptor 115 causes the receptor to become insensitive to benzodiazepines and other compositions that act upon and/or enhance the function of GABA and the GABA<sub>A</sub> receptor. Therefore, when the systems involved in allostasis do not self-regulate (i.e. do not shut off when not needed or do not activate when needed), the brain experiences a compensatory drive to address this inactive or constantly active state, often exhibited in the form of anxiety or cravings.

#### IV. ANXIETY AND INHIBITION

Anxiety may be defined in a plurality of ways, including a vague unpleasant emotion that is experienced in anticipation of some, often ill-defined misfortune, a complex combination of the feeling of fear, apprehension and worry often accompanied by physical sensations such as palpitations, chest pain and/or shortness of breath, a feeling of apprehension, fear, nervousness, or dread accompanied by restlessness or tension, and/or a debilitating condition of fear, which interferes with normal life functions. Anxiety is evaluated clinically using diagnostic inventories such as the Hamilton Anxiety Rating Scale (Guy, William, "048 HAMA Hamilton Anxiety Scale," ECDEU Assessment Manual, U.S.

CR

Department of Health and Human Services, Public Health Service - Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, Rev. 1976, pp. 194-198) or the Beck Anxiety Inventory (Encephale. 1994 Jan-Feb; 20(1): 47-55), which are herein incorporated by reference.

5 In one embodiment, anxiety comprises a physiological state in which an individual has a lowered degree of inhibitory control over his thoughts, as described above with respect to Figure 1. Such lowered degree of inhibitory control may be caused by the turning off, inhibition, or otherwise down-modulation of an internal thought filtering mechanism in the person's brain. Referring to Figure 2, the internal thought filtering mechanism 200 comprises certain centers within a person's prefrontal cortex 205, including the orbitofrontal cortex 210,  
0 which is considered responsible for exerting control, and the anterior cingulate 215, which is considered responsible for motivation and drive impulses. These brain centers are substantially affected by certain physiological inputs, such as a reward circuit that comprises the nucleus accumbens 220 and ventral tegmental 225 areas of the brain.

When normally regulated, the orbitofrontal cortex 210 can exert control over a  
5 person's thoughts and avoid having an individual feel "overwhelmed" by vague, unpleasant emotions and feelings of fear, apprehension and worry. If GABAA receptor functionality is somehow impaired, however, GABA dysregulation occurs and can result in an impaired ability of the orbitofrontal cortex 210 to exert control over a person's thoughts and, therefore, a lowered degree of inhibitory control.

10 Consequently, the individual becomes compulsively driven to "address" this anxiety by making sure he obtains whatever substance, or engage in whatever activity, his brain believes it needs in order to eliminate the feelings of anxiety, e.g. regain inhibitory control over his thoughts. Therefore, it is the physiological drive to address feelings of anxiety that causes an individual to consciously engage in behavior which could be classified as self-  
25 destructive, such as substance abuse.

In the absence of a solution to address anxiety, a person is in a constant stress response state which, both psychologically and physiologically, directs the person to search for and obtain a solution to the anxiety. Many indications are implicated as being caused by the physiological drive to address feelings of anxiety. As discussed below, certain indications  
30 are caused by the psychological addiction and physiological dependence upon various substances, both exogenous and endogenous.

Exogenous substances, such as opioids, benzodiazepines, cannabis, caffeine, nicotine, and other drugs, directly or indirectly affect GABAA receptor functionality and, when those exogenous substances are withheld from an individual, cause the expression of the GABA<sub>A</sub>

determined on a per-patient basis. Thus, any reference to administering the individual components of the phases of methodology in a particular order is exemplary and it should be understood to one of ordinary skill in the art that the administration of methodology may vary depending on the assessed needs of the patient. Furthermore, while the invention will be described in conjunction with specific embodiments, it is not intended to limit the invention to one embodiment. In addition, many combinations of the methodology components described above are possible; thus, the invention is not limited to such examples as provided.

The treatment protocols will first be generally described and then specific examples of the treatment protocols will be provided thereafter.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

Prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is a candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention. The pre-treatment phase typically includes, but is not limited to a medical history and physical examination, a psychological and behavioral assessment, a determination of required medications, and detoxification if needed to render the patient in a state receptive to treatment.

The treatment methodology for substance abuse has multiple phases and components that, in combination, provide a comprehensive and integrated neurological, physiological, and psychosocial approach for the substance-dependent patient. Each component has been selected to address specific effects of chronic substance use and the corresponding symptoms of withdrawal, with the objective of restoring a balance in neurological circuits. The methodology does not address the specific physical injury often associated with substance dependence. It is, therefore, essential that each patient be assessed and the appropriate treatments be instituted to address physical injury, with due consideration for the potential interaction of any medicaments used for this treatment with those used for the dependency treatment.

While the present methodology can be applied to any patient, it is preferred that the patient be equal to or greater than eighteen years old.

i . Complete Physical Examination

Before starting the treatment, the patient undergoes a medical history, physical examination and laboratory assessment, including but not limited to a complete blood count, a biochemical profile [for example, creatinine, glucose, urea, cholesterol (HDL and LDL),

triglycerides, alkaline phosphatase, LDH (lactic dehydrogenase) and total proteins], hepatic function tests [GOT, GPT, GGT, bilirubin), electrocardiogram and, if appropriate, pregnancy test and x-ray examinations. Exclusion criteria are applied to ensure no other acute or uncompensated illness exists within the patient and to ensure that the patient does not require, or is currently not taking, a drug that is contraindicated with the GABAA receptor modulating compound being used.

i i . Diagnosis of Substance Abuse, Dependence, and Tolerance

It is preferred that the patient meet at least a portion of recognized criteria for dependence on a particular substance, such the DSM-IV criteria. The DSM-IV criteria is known to those of ordinary skill in the art and can be described as a maladaptive pattern of substance use, leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by any of the following, occurring at any time in the same 12-month period:

- Tolerance, as defined by either of the following:
  - o A need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect.
  - o Markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance.
- FULL WITHDRAWAL, as manifested by either of the following:
  - o The characteristic withdrawal syndrome for the substance.
  - o The same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms.
  - o Physiological Determination (as described in greater detail below)
- The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended (loss of control).
- There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use (loss of control).
- A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects (preoccupation).
- Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use (continuation despite adverse consequences).
- The substance use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance (adverse consequences).

55

It should further be noted that certain exclusion criteria should be applied to the screening of patients. The exclusion criteria may be tailored to an outpatient or inpatient treatment scenario. For example, it is preferred not to treat a patient on an inpatient basis for substance abuse or dependence where the patient has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, require immediate professional evaluation and treatment, has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, render the client unable to work successfully with the methodology or with the staff administering the treatment, has current benzodiazepine and other sedative-hypnotic-anxiolytic use (urine toxicology must be negative) or is taking anti-psychotic medication(s).

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF THE PRESENT INVENTION ("RECEPTIVE STATE FOR TREATMENT")

It should be noted, however, that the individual components comprising the preparation phase of the methodology are interchangeable and may be performed variably, and should be adapted to the patient. Thus, any reference to administering the individual components of the preparation phase of the methodology in a particular order is exemplary and it should be understood to one of ordinary skill in the art that the administration of methodology may vary depending on the assessed needs of the patient. In addition, many combinations of the methodology components described above are possible; thus, the invention is not limited to such examples as provided.

i. PLACING A PATIENT IN A STATE OF WITHDRAWAL

As used herein, the term "withdrawal" refers to a physiological state in which an individual has begun to have adverse psychological and/or physiological effects from not having a bioavailable amount of particular substance or from having a decreasing bioavailable amount of a particular substance. More specifically, withdrawal can be attributed to an increase in the GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit expression relative to the GABAA receptor  $\alpha_1$  subunit.

The treatment methodologies of the present invention include a first step of placing a patient in a state of withdrawal. In one embodiment, a person is placed in a receptive state for treatment by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. The upregulation of neurosteroids could be caused by a number of external factors, including the ingestion or administration of

56

certain substances, such as caffeine or nicotine, or psychological stress. The present invention therefore includes the step of avoiding all such activities that could result in the upregulation of an individual's neurosteroid level.

In another embodiment, a person is placed in a receptive state for treatment by actively causing the downregulation of endogenous neurosteroids, such as allopregnanolone, through the administration of inhibitors of neurosteroid production that block the production of endogenous neurosteroids and/or their metabolites. The present invention also includes the inhibition of the modulatory effects of neurosteroids on GABAA- By doing so, one accelerates the exposure or upregulation of  $\alpha_4$  subunits relative to  $\alpha_1$  subunits and ensures that a substantial number of  $\alpha_4$  subunits are exposed and available to enhance the efficacy of subsequent treatment steps.

In one embodiment, to place the patient in a state receptive to treatment, the patient is induced into a state of withdrawal from the substance upon which the patient is addicted or dependent. The withdrawal state can be initiated by withholding the substance or by a process of sequentially decreasing daily dosing of an agonist or partial agonist medication with similar pharmacological properties (e.g. methadone or buprenorphine for heroin dependence).

For example, but not limited to such example, in the case of opiate substance abuse or dependence, the opiate user is administered an opiate agonist that preferably has a longer half-life and is less potent than the drug to which the patient has an addiction. Appropriate methodologies for titrating a person down from an addictive substance are discussed in greater detail below with respect to exemplary treatment protocols. Administration of certain compositions serves to flush the user's system and places the user in a physiological state capable of effectively receiving an administration of a drug for the purpose of alleviating cravings and other withdrawal symptoms.

Once a patient is no longer taking the addictive substance or has titrated his dependence down to sufficiently low levels, the present invention further includes the step of actively causing the downregulation of endogenous neurosteroids, such as allopregnanolone, through the administration of agents that block the production of endogenous neurosteroids and/or their metabolites. The present invention also includes the inhibition of the modulatory effects of neurosteroids on GABAA. By doing so, one accelerates the exposure or upregulation of  $\alpha_4$  subunits relative to  $\alpha_1$  subunits and ensures that a substantial number of undesirable subunits are exposed and available for enhanced pharmacotherapeutic efficacy.

5A

Particular methods for baselining endogenous neurosteroid production to a consistent level in the pre-treatment portion of the protocol are discussed below, but the treatment protocol is not limited to such methods. For the methods listed below, the present invention contemplates operating in a dosing range of established safety and efficacy in order to  
5 maximally decrease the production of progesterone and make the individual most receptive to treatment.

#### 1. Avoid Stress-Inducing Activities

In one embodiment, the present invention includes the step of avoiding all such activities that could result in the upregulation of an individual's neurosteroid level and the  
0 step of actively causing the downregulation of endogenous neurosteroids, such as allopregnanolone. It should be noted that stress-inducing activities depend upon the patient and the patient's general condition. Thus, individual recommendations may be made by the treating physician.

#### 15 2. Avoid Neurosteroid Production Enhancing Activities

The patient is advised to not engage in activities, or ingest any substances, that could likely increase neurosteroid production. Such activities include sex, stressful activities, fighting, or intense arguing. Such substances include chocolate, illegal drugs, prescription  
drugs, or over the counter medicines.

20 Although not preferred because these compositions may serve to increase neurosteroid production, in certain cases, it may be necessary to administer a composition to reduce stress.

In one embodiment, the stress-reducing composition is gabapentin. Gabapentin is an anxiolytic and anticonvulsant medication typically prescribed to patients suffering from  
25 epilepsy (effectively lowers brain glutamate concentrations) and has also been used in the treatment of anxiety disorders such as social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Prior to administering gabapentin to a patient, it is essential to assess the patient for interactions and contraindications. Gabapentin is to be used in adjunctive therapy in the treatment of epilepsy seizures (partial) and for the management of postherpetic neuralgia.  
30 Gabapentin is not appreciably metabolized and is excreted unchanged with an elimination half-life of 5-7 hours. Possible side effects from the use of gabapentin are dizziness, somnolence, other symptoms/signs of CNS depression, nausea, ataxia, tremor, and peripheral edema. In persons with epilepsy, abrupt discontinuation may increase seizure frequency. No clinically significant drug interactions have been reported in the literature.



In another embodiment, the stress-reducing composition is a H1 histamine receptor agonist, such as, but not limited to hydroxyzine. Hydroxyzine is indicated for treatment of generalized anxiety disorder symptoms and for use in the management of withdrawal from substance dependence during both the initial phase of inpatient treatment and post-discharge care (as necessary). It also has anti-emetic and skeletal muscle relaxation benefits and can be used as a sedative. This sedative effect can be useful for treating the sleep-disordered breathing and increased periodic leg movements that contribute to the insomnia often seen in patients recovering from alcohol dependency. This helps address on-going insomnia which, for some patients is significantly associated with subsequent alcoholic relapse.

Hydroxyzine is rapidly absorbed and yields effects within 15-30 minutes after oral administration. In addition, hydroxyzine aids the substance withdrawal process through anxiolytic, anti-nausea, relaxant, and various other properties. It should be noted that the effects of other sedating or tranquilizing agents may be synergistically enhanced with the administration of hydroxyzine. Exemplary trade names of these drugs include Atarax and Vistaril.

### 3. Avoid Heightened Progesterone Levels In Patient

In an optional embodiment, it is possible to minimize endogenous neurosteroid production by timing the treatment in a manner that avoids heightened progesterone cycles.

In women, progesterone levels are low during the pre-ovulatory phase of the menstrual cycle, rise after ovulation, and are elevated during the luteal phase. Specifically, progesterone levels tend to be <2 ng/ml prior to ovulation, and >5 ng/ml after ovulation. If pregnancy occurs, progesterone levels are maintained at luteal levels initially. With the onset of the luteal-placental shift in support of the pregnancy, progesterone levels start to rise further and may reach 100-200 ng/ml at term. After delivery of the placenta and during lactation, progesterone levels are low.

For example, but not limited to such example, since progesterone levels are highest during the luteal phase of the menstrual cycle, it is preferred not to treat a woman during this time window. Conversely, it is preferred to treat a woman during the pre-ovulatory phase of the menstrual cycle, when progesterone levels are low.

Progesterone levels are low in children, men, and postmenopausal women.

### 4. Actively Modulate a Woman's Progesterone Levels

5

In another embodiment, a woman's progesterone is actively modulated by the administration of prescription hormones, such as, but not limited to, contraception with progesterone, that keeps the woman on a constant progesterone level. Such contraception includes progestin implants and levonorgestrel implants. Administration of these compositions will effectively make a woman's progesterone levels constant.

Upon withdrawal of these contraception compositions, the woman's hormone level will decrease, thereby "unmasking" its  $\alpha_4$  receptor subunits and placing a woman in a state most receptive to treatment.

The present invention advantageously uses the time gap between when administered progesterone leaves the system and when endogenous progesterone production resumes. In one embodiment, this minimal progesterone point window is preferably when the treatment protocol of the present invention should begin.

In one embodiment, progesterone can be delivered orally, sublingually, via vaginal suppositories, via injection, topically, transdermally, or by implant. The rate of absorption of progesterone is highly dependent upon the administration route. Irrespective of the type used, progesterone, progestin, or other progesterone-like compounds should be administered in sufficient amounts to attain a heightened level of progesterone and then terminated in sufficient time to allow for the progesterone levels to decrease prior to treatment.

It should again be noted that Table 1 offers an exemplary listing of pharmacological compounds in the classes of compounds described herein. Several examples of contraception and recommended dosing parameters are also listed in Table 1.

#### 5. Actively Modulate a Male's or Female's Progesterone Levels

As mentioned above, various neurosteroid inhibitors prevent the conversion of progesterone into allopregnanolone. In an endogenous case, allopregnanolone is responsible for the modulation of the GABAA receptors. By compensating for the effects of the withdrawn substance, endogenous neurosteroids, when elevated, "mask" GABAA receptors and prevent flumazenil from being able to "re-set" those receptors. The administration of these drugs can effectively drive down endogenous neurosteroid levels.

In one embodiment, the compound is a  $5\alpha$ -reductase inhibitor. Preferably, the  $5\alpha$ -reductase inhibitor is capable of acting as a Type I inhibitor, a Type II inhibitor or a combination thereof and inhibits the  $5\alpha$ -reductase enzyme from converting progesterone to  $5\alpha$ -dihydroprogesterone and thus from creating progesterone metabolite allopregnanolone. In another embodiment, the compound is a  $3\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase inhibitor, which

60

prevents the  $3\alpha$ -hydroxysteroid oxidoreductase enzyme from converting  $5\alpha$ -dihydroprogesterone into  $5\alpha,3\alpha$ -pregnanolone (allopregnanolone).

While the class of compounds that inhibit neurosteroid production has been described in detail above, an exemplary list of compounds is described in detail in Table 1. It should be noted, however, that the present invention is not limited to such compounds and any compounds that effectively inhibit endogenous neurosteroid production, and in particular, the conversion of progesterone to its metabolite allopregnanolone, can be used with the present invention.

#### ii. INDUSTRY-STANDARD TREATMENT APPROACHES

In one embodiment, the patient is subjected to standard and/or industry-accepted treatment protocols. Several exemplary treatment protocols are detailed in the sections below. It should be noted, however, that the treatment protocols outlined herein are exemplary and any number of treatment protocols may be used with the present invention provided that they are not contraindicated with the use of a compound from the class of compounds that permanently increases the relative expression of the  $\alpha_1$  GABA<sub>A</sub> subunit relative to the  $\alpha_4$  GABA<sub>A</sub> subunit.

Many of the conventional protocols described herein are adapted by the National Guideline Clearinghouse. The National Guideline Clearinghouse™ (NGC) is a comprehensive database of evidence-based clinical practice guidelines and related documents. NGC is an initiative of the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services. NGC was originally created by AHRQ in partnership with the American Medical Association and the American Association of Health Plans (now America's Health Insurance Plans [AHIP]). The NGC mission is to provide physicians, nurses, and other health professionals, health care providers, health plans, integrated delivery systems, purchasers and others an accessible mechanism for obtaining objective, detailed information on clinical practice guidelines and to further their dissemination, implementation and use.

In addition, some clinical practice guidelines were adapted from the United States Department of Health and Human Services Substance Abuse and Mental Health Services Administration. More specifically, protocols were adapted from the National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information.

Certain clinical practice guidelines were also adapted from the Expert Consensus Guidelines are being used throughout the country by clinicians, policy-makers,

61

administrators, case managers, mental health educators, patient advocates, and clinical and health services researchers.

The use of industry-accepted treatment protocols is optional.

5           c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF  
COMPOUNDS THAT MODULATES THE EXPRESSION OF CERTAIN  
GABAA RECEPTOR SUBUNITS

Whether used independently of, or part of, any other treatment approach, the present invention requires a patient to be administered a compound from the class of compounds that  
10 modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, as described above. In one embodiment, the compound serves as an agonist at the GABAA receptor, and more specifically, at either the  $\alpha_4$  subunit or  $\alpha_6$  subunit, and is capable of positively potentiating GABA current.

It should be noted, however, that the present invention is not limited to such  
15 compounds and any compounds that effectively increase the expression of the  $\alpha_1$  GABA<sub>A</sub> subunit relative to the  $\alpha_4$  GABAA subunit, in a non-transitory manner, can be used with the present invention.

The present invention is directed towards, in one embodiment, the use of a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, such as flumazenil, in  
20 multiple doses for a predetermined time period as part of the treatment methodology. When administered in accordance with the present invention, a therapeutically effective amount of the drug is maintained in the patient, thereby significantly reducing the upregulation of allopregnanolone. The methodology of the present invention also provides for the administration of a compound that modulates the expression of certain GABA<sub>A</sub> receptor  
5 subunits, such as flumazenil, without significant side effects.

Thus, in one embodiment, a method is provided for the treatment of substance abuse that includes the administration to a patient in need of said treatment of a therapeutically effective quantity of flumazenil in multiple doses during predetermined time periods/intervals, until a therapeutically effective quantity of flumazenil to treat substance  
0 abuse has been reached, as measured by quantitative and/or qualitative assessments of, for example, a patient's blood pressure, heart rate, feelings of cravings, and feelings of anxiety. Thus, it is possible to administer flumazenil in variable doses to obtain the desired therapeutic response, reducing the risk of secondary effects in the patient (as a result of reducing the quantity of drug administered per dose applied).

In another embodiment, a method is provided for the treatment of substance abuse that includes the administration to a patient in need of said treatment of a therapeutically effective quantity of flumazenil, usually between 0.5 mg/day and 20 mg/day, between 0.5 mg/day and 15 mg/day, specifically between 1.0 and 3.0 mg/day, and more specifically  
5 between 1.5 and 2.5 mg/day, of flumazenil, broken down into multiple doses of flumazenil between 0.1 and 0.3 mg and intended for administration during predetermined time periods or intervals, until said therapeutically effective quantity of flumazenil to treat substance abuse has been reached. In one embodiment, the predetermined time period is in the range of 1 and 15 minutes and the "per dose" quantity of flumazenil is between 0.1 and 0.3 mg.

0 One of ordinary skill in the art would appreciate that the individual doses can range in amount, and the time interval between the individual doses can range in amount, provided that the total dose delivered is in the range of 1.0 mg/day and 3.0 mg/day and the individual doses are delivered at relatively consistent time intervals. Therefore, the time period intervals can range from 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,  
5 or 25 minutes or fractions thereof. Doses delivered at each time period, separated by the time intervals, can be between 0.1 and 0.3 mg, or fractions thereof, keeping in mind the total drug delivered is preferably less than 3.0 mg/day. The present invention therefore provides for the delivery of multiple, sequential doses, delivered at substantially consistent time intervals.

Conventional uses of flumazenil comprise either singular doses or much larger doses  
10 over shorter periods of time and are directed toward reversing sedative effects of anesthesia, conscious sedation, or benzodiazepine overdose. Further, Romazicon, a brand name for flumazenil marketed by Roche, is expressly indicated to complicate the management of withdrawal syndromes for alcohol, barbiturates and cross-tolerant sedatives and was shown to have an adverse effect on the nervous system, causing increased agitation and anxiety. For a  
25 single dose to address anesthesia and conscious sedation, it is conventionally recommended to use a dose of 0.2 mg to 1 mg of Romazicon with a subsequent dose in no less than 20 minutes. For repeat treatment, 1 mg doses may be delivered over five minutes up to 3 mg doses over 15 minutes. In benzodiazepine overdose situations, a larger dose may be administered over short periods of time, such as 3 mg doses administered within 6 minutes.  
30 One of ordinary skill in the art would appreciate that such conventional uses of flumazenil are not directed toward the treatment of substance abuse.

In addition, the administration method of the present invention provides a better use of flumazenil to treat the symptoms of substance abuse withdrawal and to reduce the

unnecessary consumption of said drug, thereby increasing convenience and the quality of life of the patient and reducing cost, to treat substance abuse in a very short period of time.

The method for the treatment of substance abuse provided by this invention is applicable to any patient who, when the treatment is to begin, has no medical illnesses that would make treatment with a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, such as flumazenil hazardous or is taking medication contraindicated with a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits.

In general, the method of treatment of substance abuse provided by this invention begins with a complete medical and psychological examination, as described in detail above. Before, during, and after administration of flumazenil, the symptoms of substance abuse withdrawal, heart rate, and blood pressure are monitored.

In one embodiment, a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, such as flumazenil, is administered until qualitative and quantitative parameters indicative of substance abuse are lowered to acceptable ranges.

In one embodiment, a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, such as flumazenil, is administered at the latter of a) when the patient starts to feel anxious (this is when receptors are "unmasked" as progesterone is substantially no longer converted to allopregnanolone) or b) when it is safe to administer based upon prior drugs given to the patient.

In one embodiment, a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, such as flumazenil, is administered at any rate, provided that the rate is not detrimental to the patient, as determined by patient self-report of symptoms, or physiological parameters such as heart rate, heart rhythm, or blood pressure.

#### d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

In some cases, it may be necessary to use, either during or post-treatment, the following optional components of the treatment protocol. The following optional components are exemplary and are dependent upon a variety of factors, including but not limited to responsiveness of the patient to treatment and if there is an indication of a sustained increase in 5-alpha reductase activity.

##### i . 5-ALPHA REDUCTASE INHIBITOR

It may be necessary to continually treat a patient with a 5-alpha reductase inhibitor if there is an indication of a sustained increase in 5-alpha reductase activity. 5-alpha-reductase inhibitors have been described in detail above and will not be repeated herein.

## i i . PROLACTIN

In some cases, it may be necessary to treat a patient to resolve increased production of prolactin, due to an increase of estrogen levels caused by a decline in progesterone feedback. A sustained increase in the levels of prolactin leads to impairment of dopamine functionality, characterized by a higher stimulus threshold for dopamine release. Exemplary drugs include dopamine agonists, such as bromocriptine and prescription amphetamines, such as Ritalin and Adderal.

## e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

After a patient successfully completes the treatment phase of the methodology of the present invention, each patient will be prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. The components of the post-treatment phase of the methodology of the present invention are described in greater detail below.

Before discharge from the hospital, one or more of the following compositions or drugs may be prescribed: gabapentin and fluoxetine hydrochloride. Preferably, the compositions or drugs can be administered in oral form to enable greater patient compliance and convenience. It should be appreciated that, to the extent any of drugs described herein are not available in the jurisdiction in which this invention is being practiced equivalent functioning drugs may be used.

Psychotherapy/behavioral therapy and counseling may be critical for the success of substance-dependency treatment when using pharmacological adjuncts. Thus, the methodology also provides for a maintenance program that includes medications and incentives for the patient to continue with their recovery process through continuing care programs. Due to the complexity of substance dependence, patients benefit most from a combination of pharmacologic and behavioral interventions.

As part of the treatment program, patients may optionally be instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months].

Likewise, a semi-structured follow-up of cognitive behavior therapy is optionally implemented. Individual and family psychotherapy is focused on a plurality of interventions, including cognitive restructuring, work therapy, prevention of relapse, and stress reduction, aimed at rehabilitating the social, family, work, personal and leisure life of the patient.

Depending upon the results of the initial examination, a universal or patient-specific diet plan may optionally be administered in conjunction with the methodology. Depending upon the results of the initial examination, a universal or patient-specific exercise programs may optionally be administered in conjunction with the methodology.

The following examples will serve to further illustrate the present invention without, at the same time, however, constituting any limitation thereof. On the contrary, it is to be clearly understood that resort may be had to various embodiments, modifications and equivalents thereof which, after reading the description herein, may suggest themselves to those skilled in the art without departing from the spirit of the invention.

VII. EXAMPLE 1: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF OPIOID ABUSE

"Opioid" is a term used for the class of drugs with opium-like and/or morphine-like pharmacological action. An opioid is any agent that binds to opioid receptors, which are mainly found in the central nervous system and gastrointestinal tract. There are many types of opioids, including endogenous opioids produced in the body (endorphins, dynorphins, enkephalins); opium alkaloids found in the opium plant (morphine, codeine, thebaine); semi-synthetic opioid derivatives (heroin, oxycodone, hydrocodone, dihydrocodeine, hydromorphone, oxymorphone, nicomorphine); and wholly synthetic opioid derivatives (phenylheptylamines, phenylpiperidines, diphenylpropylamine derivatives, benzomorphan derivatives, oripavine derivatives, morphinan derivatives, loperimide, diphenoxylate). As used herein, the term "opiates" shall refer to any compound that binds to opioid receptors, including natural opium alkaloids, semi-synthetic opioids derived therefrom, and synthetic opioids that have a similar physiochemistry to natural opiates and generally metabolize to morphine. In a clinical setting, opioids are used as analgesics and for relieving chronic and/or severe pain and other disease symptoms. Some opioids, however, are abused or used illegally for their euphoria-inducing properties when administered intravenously or when smoked.

The present example incorporates the teachings of the general treatment methodology described above. The components of the pre-treatment phase of the methodology of the present invention have been described in greater detail above and will not be repeated herein,

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment



methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.

5           b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF  
THE PRESENT INVENTION

          i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

          A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) 0 avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.

          ii. Additional Pre-Treatments

5           Even if a patient is placed in a state of withdrawal, the patient may optionally be subjected to other pre-treatment protocols for the substance of addiction. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the use of such protocol is exemplary and the invention is not limited to such protocol.

          1. Optional Opiate Agonist Administration

20           The following treatment protocol is adapted from the Center for Substance Abuse Treatment, *Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs*. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 43. DHHS Publication No. (SMA) 05-4048. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2005, which is herein incorporated by reference. A few details of the protocol are described 25 below, however, it should be understood by one of ordinary skill in the art that the Treatment Improvement Protocol referenced above should be consulted for details. Treatment Improvement Protocols (TIPs) are best-practice guidelines for the treatment of substance abuse disorders, provided as a service of SAMHSA's Center for Substance Abuse Treatment (CSAT).

30           In an optional first step, the opiate user is administered an opiate agonist that preferably has a longer half-life and is less potent than the drug to which the patient has an addiction. Preferably, the medicament is an opiate agonist, such as, but not limited to buprenorphine or methadone, and creates a dependency in the patient on a substance that is less addictive and self-titrating. In a preferred embodiment, the substance is titrated down to

slowly wean the patient off of its effects. Substitution to complete withdrawal, however, is very difficult and some patients have emergence of opiate withdrawal symptoms that may result in relapse to illicit opiate use. Thus, in the optional first step, the opiate agonist is decreased to the minimum dose that the patient can tolerate without relapse.

5 a. Methadone

Methadone [chemical name 6-(dimethylamino)-4,4-diphenyl-3-heptanone] is a synthetic opioid analgesic with low addiction potential. It is chemically unlike morphine or heroin, but acts on the opioid receptors and produces many of the same effects. It is typically administered orally or intravenously. Methadone is longer lasting than morphine-based drugs and has a typical half-life of 24 hours or more, permitting administration only once a day in opioid detoxification and maintenance treatment programs. A patient is typically slowly weaned off of methadone.

While tolerance, dependence and withdrawal symptoms may develop, they develop much slower and are less acutely severe than those of morphine and heroin. Closely related to methadone, a synthetic compound levo-alphaacetylmethadol (LAAM) has a 48-72 hour duration of action and can be administered less frequently. Both LAAM and methadone are controlled substances and can only be used on an inpatient basis.

b. Buprenorphine

Buprenorphine [chemical name (2S)-2-[(-)-(5R,6R,7R,14S)-9a-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl]-3,3-dimethylbutan-2-ol] is a partial opioid agonist at  $\mu$ -opioid receptors on GABA neurons and also an opioid antagonist. Buprenorphine is a thebaine derivative, and its analgesic effect is due to the agonism of the  $\mu$ -opioid receptor. It is also a K antagonist. Naloxone can partially revert the effects of buprenorphine. It has a long effect of about 48 hours, due to its slow dissociation from the opioid receptors. Buprenorphine is administered as hydrochloride as either intramuscular or intravenous injection or as sublingual tablets. It is not administered orally, due to high first-pass metabolism. Unlike methadone, buprenorphine can be used on an outpatient basis, as it is not a controlled substance.

2. Optional Opiate Antagonist Administration

Once the patient has stabilized at a dose level that is as low as possible, but not low enough to trigger cravings and withdrawal, an opioid antagonist is optionally administered, such as naloxone, naltrexone, or nalmeferene. Opiate antagonist administration, serves to flush opioids from the user's system and places the user in a physiological state capable of effectively receiving an administration of compound from the class of compounds that

68

modulates GABAA receptor expression for the purpose of alleviating cravings and other withdrawal symptoms.

a. Naloxone

Naloxone [chemical name 17-allyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one] is a drug used to counter the effects of overdosing on opioids such as heroin and morphine. It is a thebaine derivative and has an extremely high affinity for  $\mu$ -opioid receptors. Naloxone is a  $\mu$ -opioid receptor competitive agonist, and its rapid blocking of these receptors often leads to rapid onset of withdrawal symptoms. As a competitive agonist, naloxone displaces a substantial portion of receptor-bound opioid molecules, thus resulting in a reversal of effects of opioid overdose. Naloxone also has antagonist action, though with a lower affinity, at  $\kappa$ - and  $\delta$ -opioid receptors. Naloxone is usually injected intravenously for fast action, showing signs of reversal of respiratory depression and reversal of coma within 30 seconds. It is a short-duration pharmaceutical, with a half-life of approximately 60-100 minutes. Its effects last about 45 minutes.

b. Naltrexone

Naltrexone [chemical name 17-(cyclopropylmethyl)-4,5 $\alpha$ -epoxy-3,14-dihydroxymorphinan-6-one] is structurally similar to naloxone but has a slightly increased affinity for  $\kappa$ -opioid receptors over naloxone, can be administered orally, and has a longer duration of action. In addition, naltrexone can be administered in a sustained-release form via an injection. It is an opioid receptor antagonist used in the management of alcohol dependence and opioid dependence. Naltrexone, and its active metabolite 6- $\beta$ -naltrexol are competitive antagonists at  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors, and to a lesser extent  $\delta$ -opioid receptors. Because it reversibly blocks or attenuates the effects of opioids, naltrexone is used in the management of opioid dependence. Naltrexone is typically used for rapid detoxification procedures. It has a longer duration than naloxone, with a single oral dose being able to block injected heroine effects for 48 hours.

c. Nalmefene

Nalmefene [chemical name 17-(cyclopropylmethyl)-4,5 $\alpha$ -epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol, hydrochloride salt], an opioid antagonist, is the 6-methylene analogue of naltrexone. It is used to prevent or reverse the effects of opioids and has no opioid agonist activity.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

69

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is administered a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

5 Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options may be administered, as described above in the general treatment methodology.

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

0 f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 45 years old, has been using heroin for 8 years and, under DSM IV criteria, after undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to heroin.

Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the  
5 finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production.

Day 1 of Treatment: Male patient is administered flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the  
20 patient's own qualitative assessment of his health, including, but not limited to, subjective feelings of anxiety. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 2.5 mg/day.

25 Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 2.5 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical  
30 compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety

return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Male, 45 years old, has been using heroin for 8 years and, under DSM IV criteria, after  
5 undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to heroin.

Patient Preparation: One week prior to scheduled treatment, male patient is subjected to a conventional protocol for the treatment of opiate addiction, such as described above. In one embodiment, male patient is administered opiate agonist buprenorphine in an amount therapeutically effective to begin titrating the substance down in the patient. There is no pre-  
0 determined time period for administering buprenorphine to the patient. When the patient is titrated to sufficiently low levels, the treatment protocol of the present invention is started. In one embodiment, a sufficiently low level of buprenorphine is 3 mg.

Day 1 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is reduced by .25 mg, and thus male patient is administered 2.75 mg of buprenorphine. In addition, male patient is  
15 administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is again reduced by .25 mg, and thus male patient is administered 2.50 mg of buprenorphine. Male patient is administered  
20 flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 3 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is again reduced by .25 mg, and thus male patient is administered 2.25 mg of buprenorphine. Male patient is again  
25 administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Maintenance Phase Until Next Treatment: If needed, male patient is advised that he may take buprenorphine in the amount of no more than 2.25 mg/day until the next treatment.

Day 21 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is reduced by half, and thus male patient is administered 1.125 mg of buprenorphine. In addition, male patient is administered,  
30 via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 22 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is again reduced by half, and thus male patient is administered 0.50 mg of buprenorphine. In addition, male patient is

administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 23 of Treatment: Male patient is instructed to stop taking all medications, including buprenorphine.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

#### h. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 3

Male, 45 years old, has been using heroin for 8 years and, under DSM IV criteria, after undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to heroin.

Patient Preparation: One week prior to scheduled treatment, male patient is subjected to a conventional protocol for the treatment of opiate addiction, such as described above. In one embodiment, male patient is administered opiate agonist buprenorphine in an amount therapeutically effective to begin titrating the substance down in the patient. There is no pre-determined time period for administering buprenorphine to the patient. When the patient is titrated to sufficiently low levels, the treatment protocol of the present invention is started. In one embodiment, a sufficiently low level of buprenorphine is 4 mg.

Day 1 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is reduced by 1 mg, and thus male patient is administered 3 mg of buprenorphine. In addition, male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is again reduced by 1 mg, and thus male patient is administered 2 mg of buprenorphine. Male patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

72

Day 3 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is again reduced by 1 mg, and thus male patient is administered 1 mg of buprenorphine. Male patient is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 4 of Treatment: Male patient is instructed to stop taking all medications, including buprenorphine.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

i. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 4

Male, 45 years old, has been using heroin for 8 years and, under DSM IV criteria, after undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to heroin.

Patient Preparation: Male patient is administered buprenorphine in the lowest possible dose that patient can tolerate with substantially minimal or no withdrawal symptoms, thus creating a dependency in the patient on a substance that is less addictive and self-titrating. For example, but not limited to such example, male patient is "addicted" to an amount of heroin equivalent of 15 mg of buprenorphine.

Day 1 of Treatment: On Day 1 of treatment, patient is administered 14 mg of buprenorphine. In addition, male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is reduced by 1 mg, and thus male patient is administered 13 mg of buprenorphine. Male patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Days 3-14 of Treatment: Male patient's buprenorphine dosage is reduced by 1 mg/day. In addition, male patient is again administered flumazenil, each day, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

73

Day 15 of Treatment: Male patient is instructed to stop taking all medications, including buprenorphine.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

#### VIII. EXAMPLE 2: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF BENZODIAZEPINE ABUSE

Benzodiazepines are often used for short-term relief of severe, disabling anxiety or insomnia. Long-term use can be problematic due to the development of tolerance and dependency. As described in detail above, they act on the GABA receptor GABAA, the activation of which dampens higher neuronal activity. Benzodiazepine use can result in a variety of side effects, including, but not limited to drowsiness, ataxia, confusion, vertigo, and impaired judgment. In addition, benzodiazepines induce physical dependence and are potentially addictive. An abrupt discontinuation of substance use may result in convulsions, confusion, psychosis, or effects similar to delirium tremens. Onset of withdrawal syndrome may be delayed and is characterized by insomnia, anxiety, tremor, perspiration, loss of appetite, and delusions. Typical treatments for benzodiazepine abuse have been based on cognitive-behavioral therapy, weaning a patient off of the drug, and, in some cases, administering a benzodiazepine antagonist to counteract the drug's effects. These methods, however, fail in that they do not address the underlying physiochemical changes that occur with addiction.

##### a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.



b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF  
THE PRESENT INVENTION

i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the  
upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous  
neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding  
stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c)  
avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's  
progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels  
through the administration of a neurosteroid inhibitor.

ii. Additional Pre-Treatments

In one pre-treatment approach, a patient is gradually withdrawn through a gradual  
reduction of the dose. In one embodiment, a patient is initiated on an administration of  
diazepam (Valium), 15 to 25 mg four times daily. Sufficient diazepam is administered to  
suppress signs of increased withdrawal (e.g., increased pulse, increased blood pressure, or  
increased perspiration). Once a diazepam dose is reached which suppresses signs of  
withdrawal, administration may continue for 2 additional days and then may be decreased by  
10% per day. When the diazepam dose approaches 10% of the initial dose, the remaining  
dose is reduced slowly over 3 to 4 days and then discontinued. In this approach,  
benzodiazepine detoxification is accomplished in approximately 14 days prior to the  
administration of a compound from the class of compounds that selectively modulates  
GABAA expression. It should be appreciated, however, that longer detoxification may be  
required.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF  
COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is  
administered a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor  
expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as  
described above in the general treatment methodology, may be administered.

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is  
administered, as described above in the general treatment methodology.

## f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 25 years old, has been using alprazolam for 5 years and, under DSM IV criteria, after undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to alprazolam.

Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled  
5 finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the  
finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any  
stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid  
production.

Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a  
10 therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate  
are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate,  
blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least  
1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an  
15 evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is  
necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered  
flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment  
20 regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical  
compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is  
instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing  
frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the  
second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety  
25 return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil  
treatment.

## g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Male, 35 years old, has been using alprazolam for 5 years and, under DSM-IV criteria, after  
undergoing pre-treatment assessment, has been diagnosed as being addicted to alprazolam.

30 Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled  
finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the  
finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any  
stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid  
production.

At least two weeks prior to treatment, patient then undergoes a treatment-induced benzodiazepine withdrawal process. In a preferred approach, to prevent seizures and other problems, benzodiazepine withdrawal is accomplished by gradual reduction of the dose. The patient is withdrawn using diazepam, 15 to 25 mg four times daily. The patient is administered sufficient additional diazepam to suppress signs of increased withdrawal (e.g., increased pulse, increased blood pressure, or increased perspiration). Once a diazepam dose is reached which suppresses signs of withdrawal, the diazepam administration is continued for 2 days and then is decreased by 10% per day. When the diazepam dose approaches 10%, the dose is reduced slowly over 3 to 4 days and then discontinued.

[0 Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

20 Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

#### IX. EXAMPLE 3: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF NICOTINE ABUSE

30 Nicotine is a naturally occurring liquid alkaloid with strong stimulating effects. Nicotine readily diffuses through the skin, lungs, or mucous membranes and travels into blood vessels, the brain, and the rest of a person's body. When inhaled, within 10 to 15 seconds, a person achieves the stimulatory effects of nicotine. The half-life of nicotine is about 60 minutes. Nicotine changes brain and body functions and initially results in a rapid

release of adrenaline, thereby causing a rapid heartbeat, increased blood pressure, and rapid, shallow breathing.

Nicotine is a drug that induces both anxiolytic and anxiogenic effects, similar to those triggered by stressful events, contributing to emotion and reward. Through its interaction with nicotinic acetylcholine receptors in the brain, which are located predominantly on pre-synaptic terminals, nicotine modulates the release of many neurotransmitters, including serotonin, dopamine, noradrenaline, and GABA. Nicotine may directly or indirectly act on the GABA receptor GABA<sub>A</sub>, the activation of which dampens higher neuronal activity. Nicotine activates the mesolimbic dopamine system, which is critical for the reinforcing properties of the drug. Like heroin, cocaine, and alcohol, it is suggested that nicotine induces both a sense of well-being and physical dependence and reduces stress-related anxiety in humans.

In addition, nicotine was demonstrated to increase the cerebrocortical concentrations of allopregnanolone and its precursors. Given that allopregnanolone enhances GABA<sub>A</sub> receptor function and plays an important role in the regulation of anxiety and mood disorders, the transient increase in the brain concentration of this endogenous neurosteroid triggered by nicotine may represent a homeostatic mechanism to reduce or counteract the neuronal excitability and anxiogenic-like action elicited by nicotine.

Given that allopregnanolone is among the most potent positive modulators of GABA<sub>A</sub> receptors, which contribute to inhibitory regulation of mesocortical and mesolimbic dopaminergic neurons, the nicotine-induced increase in the brain content of these hormones may facilitate the inhibition of these dopaminergic pathways induced by GABA.

Long-term use can be problematic due to the development of tolerance and dependency. An abrupt discontinuation of substance use may result in convulsions, confusion, psychosis, or effects similar to delirium tremens. Onset of withdrawal syndrome may be delayed and is characterized by insomnia, anxiety, tremor, perspiration, and loss of appetite. Typical treatments for nicotine abuse have been based on cognitive-behavioral therapy and weaning a patient off of the drug. These methods, however, fail in that they do not address the physiochemical changes that occur with addiction.

#### a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be

98

administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF THE PRESENT INVENTION

5 i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) 10 avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.

i i. Other Pre-Treatment Approaches

The following clinical guidelines are adapted from guidelines published by the United 15 States Department of Health and Human Services, and more specifically, the Substance Abuse and Mental Health Services Administration (hereinafter, SAMHSA), in *Treating Tobacco Use and Dependence*, which is incorporated by reference. See Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 20 2000.

In one embodiment, a patient engages in counseling and behavioral therapies, including, but not limited to, the provision of practical counseling (problem solving/skills training); the provision of social support as part of treatment (intra-treatment social support); and assistance in securing social support outside of treatment (extra-treatment social support).

25 In another embodiment, a patient is prescribed a pharmacotherapy that is known for increasing long-term smoking abstinence rates: Bupropion SR, Nicotine gum, Nicotine inhaler, Nicotine nasal spray, Nicotine patch, Clonidine, and/or Nortriptyline.

It should be appreciated that, regardless of the particular pre-treatment therapy adopted, the patient should cease such pharmacotherapies at least one week prior to the 30 administration of a compound from the class of compounds that modulates GABAA expression.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

757  
TN

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is administered a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

5        Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as described above in the general treatment methodology, may be administered.

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

0        f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Female, 30 years old, has been using nicotine for 11 years and, is admittedly addicted to nicotine. She has been taking oral contraceptives for at least five years.

Patient Preparation: Treatment is scheduled during a time period in which progesterone is not administered (for example, in a 21 day pill pack, treatment is scheduled beginning with  
15 the first placebo day). If this is not possible, female patient is instructed to withhold contraceptive use for one week prior to scheduled treatment. Three days prior to scheduled treatment, the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production (including oral contraceptives).

Day 1 of Treatment: Female patient is administered, via infusion, flumazenil in a  
20 therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again  
25 administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment  
30 regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Female patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety

80

return, she is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Female, 30 years old, has been using nicotine for 11 years and, is admittedly addicted to nicotine.

Patient Preparation: Six weeks prior to scheduled treatment, female patient is administered oral contraceptives. One week prior to scheduled treatment, the administration of oral contraceptives is terminated. Two weeks prior to treatment, female patient ceases any use of nicotine and is prescribed a nicotine patch for withdrawal symptoms. The benzodiazepine is given for up to four days at a dose of 5 mg tds. Three days prior to scheduled treatment, the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production (including oral contraceptives).

Day 1 of Treatment: Female patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Female patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, she is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

X. EXAMPLE 4: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF CANNABIS (THC) ABUSE

81

Cannabis, or marijuana, is a plant containing THC (delta-9-tetrahydrocannabinol), a psychoactive chemical. When smoked, THC readily diffuses into an individual's lungs and, consequently, into his bloodstream. THC changes brain and body functions and initially results in a feeling of haziness and light-headedness and deleterious effect on short-term memory, coordination, learning, and problem-solving.

Long-term use can be problematic due to the development of tolerance and dependency. THC may directly or indirectly act on the GABA receptor GABAA, the activation of which dampens higher neuronal activity. THC use can result in a variety of side effects, including, but not limited to learning and memory problems, distorted perception, anxiety, paranoia, and panic attacks. In addition, THC induces physical dependence and is addictive. Although not medically dangerous, withdrawal symptoms include anxiety, irritability, perspiration, sleep disturbances, moodiness, and anorexia. Less common withdrawal symptoms include tremors, nausea and vomiting, occasional diarrhea, and excessive salivation.

Typical treatments for THC abuse have been based on cognitive-behavioral therapy and weaning a patient off of the drug. These methods, however, fail in that they do not address the physiochemical changes that occur with addiction.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF THE PRESENT INVENTION

i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.



## i i . Other Pre-Treatment Approaches

The following protocol is adapted from "Cannabis Dependence and Treatment", GP Drug & Alcohol Supplement No. 10 (June 1998). In one embodiment, a patient has been diagnosed with cannabis dependence because at least one of the following has been true for one month or longer a) cannabis is often taken in larger amounts or over a longer period than the person intended, b) there is a persistent desire or one or more unsuccessful efforts to cut down or control cannabis use, c) a great deal of time is spent in activities necessary to get cannabis, e.g. theft, taking cannabis, or recovering from its effects, d) frequent intoxication or withdrawal symptoms occur when expected to fulfill major role obligations at work, school, or home, or when cannabis is physically hazardous, e) there are important social occupational or recreational activities given up or reduced because of cannabis use, f) cannabis use was continued despite knowledge of having a persistent or recurrent social psychological or physical problem that is caused or exacerbated by the use of cannabis, and g) there is a marked tolerance

In one embodiment, a patient is prescribed a pre-treatment therapy based upon a) what the patient wants; b) the severity of the patient's cannabis-related problems; c) the safety of the patient, i.e. the risk of suicide or harm to others from psychotic or depressive symptoms; and d) whether the patient is ready to quit. In one embodiment, the pre-treatment therapy comprises prescribing medicine to address symptoms of agitation, sleep disturbance, restlessness, and irritability. In one embodiment, the medicine prescribed is a benzodiazepine (such as diazepam), which may be given for up to four days at a dose of 5 mg tds. Benzodiazepines should not be continued beyond four days in these patients.

It should be appreciated that, regardless of the particular medicine prescribed adopted, the patient should cease all such pharmacotherapies at least one week prior to the administration of a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is administered a compound from the class of compounds that modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

## d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as described above in the general treatment methodology, may be administered.

83

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

5 Female, 30 years old, has been using cannabis for 9 years and, under DSM-III-R criteria, has been diagnosed as being addicted to cannabis. She has been taking oral contraceptives for at least five years.

Patient Preparation: One week prior to scheduled treatment, female patient withholds oral contraceptive administration. Three days prior to scheduled treatment, the patient is  
10 instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production (including oral contraceptives).

Day 1 of Treatment: Female patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate,  
15 blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a third day of treatment is  
20 necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Female patient is  
25 instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, she is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

30 g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Female, 30 years old, has been using cannabis for 9 years and, under DSM-III-R criteria, has been diagnosed as being addicted to cannabis.

Patient Preparation: Six weeks prior to scheduled treatment, female patient is administered oral contraceptives. One week prior to scheduled treatment, the administration of oral

contraceptives is terminated. Two weeks prior to treatment, female patient ceases any use of cannabis and is prescribed a benzodiazepine for cannabis withdrawal symptoms. The benzodiazepine is given for up to four days at a dose of 5 mg tds. Three days prior to scheduled treatment, the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production (including oral contraceptives).

Day 1 of Treatment: Female patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Female patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If she continues to report feelings of anxiety or cravings, she is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Female patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, she is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

25

XI. EXAMPLE 5: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF CAFFEINE ABUSE

Caffeine, also known as trimethylxanthine, is a naturally occurring cardiac stimulant and mild diuretic. Caffeine induces nervousness and insomnia in normal individuals, and it increases the level of anxiety in patients prone to anxiety and panic attacks. As an anxiogenic, caffeine changes brain and body functions and results in a rapid release of adrenaline, thereby causing a rapid heartbeat, increased blood pressure, and rapid, shallow breathing.

Caffeine may directly or indirectly act on the GABA receptor GABA<sub>A</sub>, the activation of which dampens higher neuronal activity, hi addition, it has been suggested that

75

neuroactive steroids modulate the stimulant and anxiogenic effects of caffeine. More specifically, Concas et al. demonstrated that IP administration of caffeine resulted in dose-dependent increases in the plasma and brain concentrations of allopregnanolone as well as in those of its precursors pregnenolone and progesterone. Thus, the effects of caffeine on the plasma and brain concentrations of neuroactive steroids was shown to be similar to those of anxiogenic drugs, including those of direct and indirect inhibitors of the GABA<sub>A</sub> receptor complex that induce experimental anxiety in humans. It was also demonstrated that these effects are antagonized by systemic administration of anxiolytic drugs, further demonstrating that both pharmacologic treatments and experimental conditions that induce anxiety-like or conflict behavior also induces increases in the plasma and brain concentrations of neuroactive steroids.

In addition, it is suggested that because caffeine induces both neurotransmitter release and anxiety-like behavior associated with increases in the plasma and brain concentrations of neuroactive steroids that the HPA axis might mediate such actions of caffeine. The transient increase in the brain concentration of allopregnanolone triggered by caffeine may reflect a physiological mechanism for reducing the activation of the neuroendocrine and neurochemical pathways associated with the state of arousal and for limiting the extent of neuronal excitability; consistent with the fact that neuroactive steroids function to counteract overexcitation of the CNS.

Caffeine can induce physical dependence and is addictive, thus long-term use can be problematic due to the development of tolerance and dependency. An abrupt discontinuation of substance use may result in anxiety and confusion. Typical treatments for caffeine dependence and abuse have been based on cognitive-behavioral therapy and weaning a patient off of the drug. These methods, however, fail in that they do not address the physiochemical changes that occur with addiction.

In further support of the effects of caffeine, Jain et al. demonstrated that caffeine produced higher anxiety in animals previously treated with the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, bicuculline or either of the various neurosteroid biosynthesis enzyme inhibitors viz. trilostane, finasteride, or indomethacin.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be

administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF  
THE PRESENT INVENTION

5 i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) 10 avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.

i. Other Pre-Treatment Approaches

Caffeine abuse and addiction should follow the basic principles of treatment of 15 substance dependence. These factors include: elimination of the offending substance(s); detoxification as required; medical and psychiatric evaluation for associated conditions and complications; education about addiction, self-care, and recovery; relief of stress and the development of a healthy lifestyle; and psychosocial treatment and support.

It should be appreciated that, regardless of the treatment approach adopted, the patient 20 should cease all pharmacotherapies at least one week prior to the administration of a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF  
COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is 25 administered a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as described above in the general treatment methodology, may be administered.

30 e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

87

Male, 40 years old, has been using caffeine for 15 years and, under DSM-IV criteria, has been diagnosed as being addicted to caffeine. He also presents with acute headaches upon caffeine withdrawal.

5 Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production.

10 Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

15 Day 2 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

20 Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

30 XII. EXAMPLE 6: PROTOCOL FOR TREATMENT OF ADDICTION TO NON-BENZODIAZEPINE ANXIOLYTICS, SEDATIVES, HYPNOTICS, AND TRANQUILIZERS/BARBITURATES (THE "CNS DEPRESSANTS")

Non-benzodiazepine hypnotics are used for the short term treatment of insomnia (or difficulty in getting to sleep or staying asleep). Some, like chlormethiazole, can be used to help with agitation and restlessness, and to help with alcohol withdrawal symptoms.

88

Barbiturates are drugs that act as central nervous system (CNS) depressant, producing a wide range of effects - from mild sedation to anesthesia. Today, barbiturates are infrequently used as anticonvulsants and for the induction of anesthesia. Sometimes, two or more barbiturates are combined in a single tablet or capsule.

5        Barbiturates enhance the functioning of GABA and are general depressants to nerve and muscle tissue. Mild to moderate barbiturate toxicity mimics alcohol intoxication. Severe acute barbiturate toxicity results in CNS problems, including lethargy and coma.

10        In moderate amounts, barbiturates produce a state of intoxication that is similar to the effects of alcohol. Depending on the dose, frequency, and duration of use, one can rapidly develop tolerance, physical dependence, and psychological dependence on barbiturates. As a user develops tolerance toward the barbiturate, the effective dose is close to the lethal dose. In order to obtain the same level of intoxication, and thus gratification, the tolerant abuser will raise his dose to a near fatal or fatal level.

15        Nonbenzodiazepine sedatives such as intermediate- or short-acting barbiturates or glutetlimide are more likely than benzodiazepines to produce lethal overdose because people who abuse them develop tolerance for their sedative and euphoric effects but not for their respiratory-depressant effects. Therefore, as these people increase their dosages to get high, they suddenly can overdose to respiratory depression. People who are opioid addicted and abuse nonbenzodiazepine sedatives usually need inpatient detoxification before starting MAT  
20        or may do better with referral to a long-term, residential program such as a therapeutic community. Nonbenzodiazepine sedatives induce cytochrome P450 3A, an enzyme involved in methadone, levo-alpha acetyl methadol (LAAM), and buprenorphine metabolism, and can make stabilization difficult.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

25        As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the  
30        present invention.

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF THE PRESENT INVENTION

i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.

i . Other Pre-Treatment Approaches

In one embodiment, at least two weeks prior to treatment with a compound from the class of compounds that selectively modulates GABAA receptor expression, a patient is prevented from taking any CNS Depressant drugs and a benzodiazepine, such as diazepam, is prescribed at a dose of 15 to 25 mg four times daily. Sufficient additional diazepam is administered to suppress signs of increased withdrawal (e.g., increased pulse, increased blood pressure, or increased perspiration). Once a diazepam dose is reached which suppresses signs of withdrawal, it is continued for 2 more days and then decreased by 10% per day.

It should be appreciated that, regardless of the treatment approach adopted, the patient should cease all pharmacotherapies at least one week prior to the administration of a compound from the class of compounds that modulates GABAA receptor expression.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is administered a compound from the class of compounds that modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as described above in the general treatment methodology, may be administered.

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 32 years old, has been using zolpidem for 5 years and, under DSM IV criteria, has been diagnosed as being addicted to zolpidem.

Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the



finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production.

Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Male, 32 years old, has been using zolpidem for 5 years and, under DSM IV criteria, has been diagnosed as being addicted to zolpidem.

Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, he is initiated on a scheduled finasteride administration of 5 mg per day. Two weeks prior to scheduled treatment, he is prevented from taking any CNS Depressant drugs and is prescribed diazepam at a dose of 15 to 25 mg four times daily. Once the diazepam dose that suppresses signs of withdrawal is reached, it is continued for 2 more days and then decreased by 10% per day. Three days prior to scheduled treatment, the finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production.

Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

5 Day 2 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered  
10 flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is  
15 instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

20

### XIII. EXAMPLE 7: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF ANTI-DEPRESSION DRUG WITHDRAWAL

Clinical depression is a health condition with mental and physical components reaching criteria generally accepted by clinicians (described in greater detail below).  
25 Physiological symptoms of depression may be due to changes or imbalances of chemicals which transmit information in the brain, called neurotransmitters. Many modern anti-depressant drugs attempt to increase levels of certain neurotransmitters, like serotonin. Further, it has been shown that progesterone and its effects on GABA have been implicated in depression and anti-depressant dependence. Cessation of a CNS drug, such as selective  
30 serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, and monoamine oxides inhibitors, may cause withdrawal, an increased total GABAA receptor  $\alpha_4$  subunits relative to GABA  $A$  receptor  $\alpha_1$  subunits, which in turn, causes anxiety.

Khemraj et al. demonstrated that allopregnanolone plays a role in the anticonvulsant action of fluoxetine, thus supporting the hypothesis that modulation of GABA  $A$  receptors by

92

Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

- 5 Day 2 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

- 10 Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

- 15 Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

20

### XIII. EXAMPLE 7: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF ANTI-DEPRESSION DRUG WITHDRAWAL

- 25 Clinical depression is a health condition with mental and physical components reaching criteria generally accepted by clinicians (described in greater detail below). Physiological symptoms of depression may be due to changes or imbalances of chemicals which transmit information in the brain, called neurotransmitters. Many modern anti-depressant drugs attempt to increase levels of certain neurotransmitters, like serotonin. Further, it has been shown that progesterone and its effects on GABA have been implicated in depression and anti-depressant dependence. Cessation of a CNS drug, such as selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants, and monoamine oxidase inhibitors, may cause withdrawal, an increased total GABAA receptor  $\alpha_4$  subunits relative to GABA  $\alpha_1$  receptor  $\alpha_1$  subunits, which in turn, causes anxiety.

30

Khemraj et al. demonstrated that allopregnanolone plays a role in the anticonvulsant action of fluoxetine, thus supporting the hypothesis that modulation of GABA  $\alpha_1$  receptors by

neurosteroid metabolites mediates the anticonvulsant action of fluoxetine. In addition, Pinna et al. suggest that pharmacological profiles of fluoxetine and fluvoxamine are correlated with the ability of these drugs to increase the brain and cerebrospinal fluid content of allopregnanolone, a potent positive modulator of GABA action at GABAA receptors. This  
5 further supports that selective serotonin reuptake inhibitors may act via dual pathways, both regulating levels of free serotonin and increasing levels of endogenous neurosteroid, leading to the "addictive" properties of SSRI's.

By taking away the effect of SSRI's on allopregnanolone, it may be possible to treat patients with higher doses of the drug to regulate levels of serotonin, since it has been  
10 demonstrated that the allopregnanolone upregulation occurs at lower doses that serotonin regulation.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

As described above, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis. The pre-treatment analysis  
15 may be used to determine whether a patient is an optimal candidate for the treatment methodology of the present invention. In addition, the pre-treatment process may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology of the present invention.

b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF  
20 THE PRESENT INVENTION

i. Placing a Patient in A State of Withdrawal

A patient may be placed in a state of withdrawal by actively inhibiting the upregulation of endogenous neurosteroids and/or causing the downregulation of endogenous neurosteroids. As previously described, this treatment step may be achieved by a) avoiding  
25 stress-inducing activities, b) avoiding neurosteroid production enhancing activities, c) avoiding heightened progesterone levels in a patient, d) actively modulating a woman's progesterone levels, or e) actively modulating a male's or female's progesterone levels through the administration of a neurosteroid inhibitor.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF  
30 COMPOUNDS THAT MODULATES GABA<sub>A</sub> RECEPTOR EXPRESSION

Once the pre-treatment protocol has been adhered to and completed, a patient is administered a compound from the class of compounds that modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

91

Once the treatment protocol has been administered, additional treatment options, as described above in the general treatment methodology, may be administered.

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

Once the treatment protocol has been administered, a post-treatment protocol is administered, as described above in the general treatment methodology.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 32 years old, has been using fluoxetine hydrochloride for 5 years and, experiences anxiogenic symptoms upon withdrawal, similar to those symptoms in the DMS-IV criteria for addiction.

10 Patient Preparation: Four weeks prior to scheduled treatment, male patient is initiated on a scheduled finasteride administration of 5 mg per day. Three days prior to scheduled treatment, the finasteride administration is terminated and the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production, including fluoxetine hydrochloride.

15 Day 1 of Treatment: Male patient is administered, via infusion, flumazenil in a therapeutically effective quantity of flumazenil of at least 1.0 mg/day. The total dose and rate are modified by the responsible physician based on an evaluation of the patient's heart rate, blood pressure, and subjective reports.

Day 2 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a second day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

Day 3 of Treatment: Male patient is evaluated to determine if a third day of treatment is necessary. If he continues to report feelings of anxiety or cravings, he is again administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 1.0 mg/day.

25 Post-Treatment: Post-completion of treatment phase, patient is prescribed a post-treatment regimen to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions, outpatient therapy, a diet program, and an exercise regimen. Male patient is instructed to attend the outpatient treatment center for several months with decreasing frequency [i.e., once a week for the first three months, once every two weeks during the second three months, and once a month during the third three months]. If feelings of anxiety return, he is scheduled to repeat at least one day, and up to three days, of flumazenil treatment.

The above examples are merely illustrative of the many applications of the system of present invention. Although only a few embodiments of the present invention have been

CT

WO 2006/110557

PCT/US2006/013099

described herein, it should be understood that the present invention might be embodied in many other specific forms without departing from the spirit or scope of the invention. Therefore, the present examples and embodiments are to be considered as illustrative and not restrictive, and the invention is not to be limited to the details given herein, but may be  
5 modified within the scope of the appended claims. All patents, publications and abstracts cited above are incorporated herein by reference in their entirety.

96

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS               | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                           | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANALGESICS (PAINKILLERS) | OPIATES              |                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                          |                      | ALFENTANIL<br>ALFENTA (alfentanil hydrochloride) | FOR USE DURING GENERAL ANESTHESIA<br>SPONTANEOUSLY BREATHING/ ASSISTED VENTILATION:<br>Induction of Analgesia: 8-20 mcg/kg; Maintenance of Analgesia: 3-5 mcg/kg q 5-20 min or 0.5 to 1 mcg/kg/min; Total dose: 8-40 mcg/kg<br>ASSISTED OR CONTROLLED VENTILATION:<br>Incremental Injection (to attenuate response to laryngoscopy and intubation): Induction of Analgesia: 20-50 mcg/kg; Maintenance of Analgesia: 5-15 mcg/kg q 5-20 min; Total dose: Up to 75 mcg/kg.<br>Continuous Infusion: (To provide attenuation of response to intubation and incision): Infusion rates are variable and should be treated to the desired clinical effect. Induction of Analgesia: 50-75 mcg/kg; Maintenance of Analgesia: 0.5 to 3 mcg/kg/min (Average rate 1 to 1.5 mcg/kg/min); Total dose: Dependent on duration of procedure. Anesthetic Induction: Induction of Analgesia: 130-245 mcg/kg; Maintenance of Analgesia: 0.5 to 1.5 mcg/kg/min or general anesthetic; Total dose: Dependent on duration of procedure. At these doses, truncal rigidity should be expected and a muscle relaxant should be utilized; Administer slowly (over 3 minutes); Concentration of inhalation agents reduced by 30-50% for initial hour. MONITORED ANESTHESIA CARE (MAC) (For sedated and responsive, spontaneously breathing patients): Induction of M.C. 3-8 mcg/kg; Maintenance of M.C. 3-5 mcg/kg q 5-20 min or 0.25 to 1 mcg/kg/min; Total dose: 3-40 mcg/kg<br>Administered sublingually as a single daily dose in the range of 12 to 16 mg/day. |
|                          |                      | BUPRENORPHINE                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                   | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                          | Buprenorphine is also delivered transdermally in 25, 50, and 75 mcg/hour.                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|            |                      | BUTORPHANOL                              | This formulation of butorphanol is administered every 3-4 hours either as a nasal spray or injected into the buttock or hip muscle or into a vein. The FDA does not regulate Stadol® in most states.                                                                                                                                                                                  |
|            |                      | CODEINE (also METHYL MORPHINE)           | Codeine and codeine-combo preparations are usually taken every 4-6 hours.<br>Adults: 15 to 60 mg every 4 to 6 hours (usual adult dose, 30 mg).<br>Children: 1 Year of Age and Older - 0.5 mg/kg of b.d. weight or 15 mg/m <sup>2</sup> of b.d. surface every 4 to 6 hours.<br>200mg (oral) of codeine is about equal to 30 mg (oral) of morphine.                                     |
|            |                      | CODEINON<br>See Hydrocodone for details. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|            |                      | PROPOXYPHENE (DARVOCET)                  | Acetaminophen (Tylenol) and propoxyphene.<br>It is formulated as a tablet taken every 4 hours by mouth.                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | DEXTROPROPOXYPHENE                       | Oral analgesic potency is one-half to one-third that of codeine, with 65 mg approximately equivalent to about 600 mg of aspirin.<br>Dextropropoxyphene is prescribed for relief of mild to moderate pain.                                                                                                                                                                             |
|            |                      | HEROIN (DIACETYLMORPHINE)                | ILLICIT SUBSTANCE/ NO APPROVED DOSING                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|            |                      | DIHYDROCODEINE                           | Dihydrocodeine is approximately twice as potent as codeine; this is taken into consideration while dosing dihydrocodeine. Codeine<br>Dosage: For the treatment of mild pain to moderate pain: Adults: 15-60mg PO (oral) every 4-6 hours. For the treatment of non-productive cough: Adults: 10-20mg PO (oral) every 4-6 hours. For the treatment of diarrhoea: Adults: 30mg PO (oral) |
|            |                      | FENTANYL                                 | Route of administration: patch, injected, oral transmucosal.<br>The patch is usually changed every 72 hours or as directed by                                                                                                                                                                                                                                                         |

3D



TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                                                                                 | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                                                                                                        | <p>physician.</p> <p>Fentanyl (DURAGESIC®) should ONLY be used in patients who are already receiving opioid therapy, who have demonstrated opioid tolerance, and who require a total daily dose at least equivalent to DURAGESIC® 25 mcg/h. Patients who are considered opioid-tolerant are those who have been taking, for a week or longer, at least 60 mg of morphine daily, or at least 30 mg of oral oxycodone daily, or at least 8 mg oral hydromorphone daily, or an equianalgesic dose of another opioid.</p> |
|            |                      | HYDROCODONE<br>DIHYDROCODEINONE                                                                                        | <p>Five mg of hydrocodone is equivalent to 30 mg of codeine when administered orally. Also, a dose of 15 mg (1/4 gr) of hydrocodone is equivalent to 10 mg (1/6 gr) of morphine.</p> <p>The typical therapeutic dose of 5 to 10 mg is pharmacologically equivalent to 30 to 60 mg of oral codeine.</p>                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | HYDROMORPHONE                                                                                                          | <p>Dilaudid® is formulated as oral tablets and liquid, rectal suppository, intra-muscular (buttock or hip muscle) injection, and intravenous (I.V.) solution. Dosing is every 4-6 hours for the oral forms and every 6-8 hours for the suppository. An I.V. drip allows for continuous administration and around-the-clock pain relief. It can be given intravenously, intramuscularly, rectally, or orally.</p>                                                                                                      |
|            |                      | LAM<br>Levomethadyl Acetate<br>Hydrochloride, also known as<br>Levo-alpha-acetylmethadol or<br>Levacetylmethadol (LAM) | <p>The initial dose street addicts should be 20 to 40 mg. Each subsequent dose, administered at 48- or 72-hour intervals, may be adjusted in increments of 5 to 10 mg until a pharmacokinetic and pharmacodynamic steady-state is reached. Patients dependent on methadone may require higher initial doses.</p>                                                                                                                                                                                                      |
|            |                      | METHADONE                                                                                                              | <p>It comes as tablets, dispersible tablets, liquid, and liquid concentrate. Patients take it every 3-4 hours for severe pain and every 6-8 hours for chronic pain.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | MORPHINE and                                                                                                           | NO APPROVED DOSING FOR PURE MORPHINE. SEE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

98

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      | MORPHINE               | SALTS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|            |                      | MORPHINE SULFATE       | MS Contin® comes in the form of tablets, capsules, liquid, and rectal suppository, which are taken every 4 hours. Long-acting tablets and capsules can be taken every 8-12 hours or 1-2 per day, respectively.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|            |                      | OPIUM (NATURAL)        | ILLEGAL - NO FDA RECOMMENDED USAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | OXYCODONE              | OxyContin® comes in liquid and tablet forms taken every 6 hours. Long-acting tablets are available to take every 12 hours.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | OXYMORPHONE            | Injection: Subcutaneous or intramuscular administration: initially 1 mg to 1.5 mg, repeated every 4 to 6 hours as needed. Intravenous: 0.5 mg initially. For analgesia during labor 0.5 mg to 1 mg intramuscularly is recommended.<br>Rectal Suppositories: One suppository, 5 mg, every 4 to 6 hours.                                                                                                                                                                                                    |
|            |                      | PETHIDINE (MEPERIDINE) | Adults: The usual dosage is 50 mg to 150 mg intramuscularly, subcutaneously, or orally, every 3 or 4 hours as necessary.<br>Children: The usual dosage is 0.5 mg/lb to 0.8 mg/lb intramuscularly, subcutaneously, or orally up to the adult dose, every 3 or 4 hours as necessary.                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | REMIFENTANIL           | During Induction of Anesthesia: ULTIVA should be administered at an infusion rate of 0.5 to 1 mcg/kg/min with a hypnotic or volatile agent for the induction of anesthesia. If endotracheal intubation is to occur less than 8 minutes after the start of the infusion of ULTIVA, then an initial dose of 1 mcg/kg may be administered over 30 to 60 seconds. For exact dosing for induction, maintenance and continuation of general anesthesia, including special cases, please refer to FDA Documents. |
|            |                      | SUFENTANIL             | Not more than 3 total doses. Each dose must be at least one hour apart.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | THEBAINE               | Thebaine is not used therapeutically, but is converted into a variety                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

89

100

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS                                                                                        | EXEMPLARY DRUG LISTING     | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                                                                                                             |                            | of compounds including codeine, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, oxymorphone, nalbuphine, naloxone, naltrexone, buprenorphine and etorphine. It is controlled in Schedule II of the Controlled Substances Act as well as under international law.                                                                                                                                                         |
|            |                                                                                                             | TRAMADOL                   | Tramadol is approximately 10% as potent as morphine, when given by the IV/IM route. Oral doses range from 50-400 mg daily, with up to 600 mg daily when given IV/IM.                                                                                                                                                                                                                                            |
|            | TETRAHYRDOC<br>ANNIBINOL<br>/THC<br>THC and some<br>other<br>cannabinoids, have<br>analgesic<br>properties. | MARINOL                    | Marinol: widely available through prescription. It comes in the form of a pill and is also being studied by researchers for suitability via other delivery methods, such as an inhaler or patch. The active ingredient of Marinol is synthetic THC, which has been found to relieve the nausea and vomiting associated with chemotherapy and the loss of appetite associated with various other disease states. |
|            |                                                                                                             | THC - Herbal and Synthetic | ILLCIT SUBSTANCE - NO FDA-APPROVED DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

TABLE 1-EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS    | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                      | KETAMINE               | Intravenous Route: The initial dose of ketamine administered intravenously may range from 1 mg/kg to 4.5 mg/kg (0.5 to 2 mg/lb). The average amount required to produce five to ten minutes of surgical anesthesia has been 2 mg/kg (1 mg/lb). Intramuscular Route: The initial dose of ketamine administered intramuscularly may range from 6.5 to 13 mg/kg (3 to 6 mg/lb). A dose of 10 mg/kg (5 mg/lb) will usually produce 12 to 25 minutes of surgical anesthesia. |
| BARBITURATE S |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|               |                      | ALLOBARBITAL           | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) - 3.33000 mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|               |                      | AMOBARBITAL            | Defined Daily Dose - 0.1 g, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|               |                      | APROBARBITAL           | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) - 2.67000 mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg.<br>For trouble in sleeping: Adults-40 to 160 milligrams (mg) at bedtime.<br>For daytime sedation: Adults-40 mg three times a day.                                                                                                                                                                                                          |
|               |                      | BARBEXACLONE           | 100mg of barbexaclone is equivalent to 60mg of phenobarbital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|               |                      | BARBITAL (VERONAL)     | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 10.00000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|               |                      | BUTABARBITAL           | Butabarbital Oral is used to treat the following:<br>Severe Anxiety, Additional Agent to Induce General Anesthesia, Abnormal Trouble Sleeping<br>MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing                                                                                                                                                                                                         |

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                       | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                                              | 60 kg – 2.000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|            |                      | BUTALBITAL<br>Butalbitol, 5-allyl-5-isobutylbarbituric acid. | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg – 5.000<br>COMMON COMBINATIONS INCLUDE:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• Butalbitol and acetaminophen</li> <li>• butalbitol, acetaminophen, and caffeine</li> <li>• butalbitol and aspirin</li> <li>• butalbitol, aspirin, and caffeine</li> </ul> |
|            |                      | BUTOBARBITAL (SONERYL)                                       | 50 mg of Butobarbital is equivalent to 10 mg of Diazepam; Acc. to Nordic Statistics on Medicines, the Defined Daily Dose of Butobarbital is 150 mg. No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                    |
|            |                      | CYCLOBARBITAL                                                | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg – 6.67000                                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | ETHALLOBARBITAL                                              | N.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | HEPTABARBITAL                                                | Defined Daily Dose - 0.2 g, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|            |                      | HEXOBARBITAL                                                 | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg – 8.33000                                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | MEPHOBARBITAL (METHYLPHENOBARBITAL)                          | Epilepsy: Average dose for adults: 400 mg to 600 mg daily; children under 5 years: 16 mg to 32 mg three or four times daily; children over 5 years: 32 mg to 64 mg three or four times daily.<br>Sedation: Adults: 32 mg to 100 mg optimum dose, 50 mg three to four times daily. Children: 16 mg to 32 mg three to four times daily.                                              |
|            |                      | METHARBITAL                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|            |                      | METHOHEXITAL                                                 | For induction of anesthesia, a 1% solution is administered at a rate of about 1 mL/5 seconds. The dose required for induction may range from 50 to 120 mg or more but averages about 70 mg. The                                                                                                                                                                                    |

102

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | usual dosage in adults ranges from 1 to 1.5 mg/kg. Maintenance of anesthesia may be accomplished by intermittent injections of the 1% solution or, more easily, by continuous intravenous drip of a 0.2% solution. Intermittent injections of about 20 to 40 mg (2 to 4 mL of a 1% solution) may be given as required, usually every 4 to 7 minutes. For continuous drip, the average rate of administration is about 3 mL of a 0.2% solution/minute (1 drop/second).                                                                      |
|            |                      | PENTOBARBITAL          | The usual adult dosage of NEMBUTAL Sodium Solution is 150 to 200 mg as a single IM injection; the recommended pediatric dosage ranges from 2 to 6 mg/kg as a single IM injection not to exceed 100 mg.<br>The rate of IV injection should not exceed 50 mg/min for pentobarbital sodium.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | PHENOBARBITAL          | Pediatric Oral Dosage (as recommended by the American Academy of Pediatrics):<br>Preoperative: 1 to 3 mg/kg.<br>Adult Oral Dosage:<br>Daytime sedative: 30 to 120 mg daily in 2 to 3 divided doses.<br>Bedtime hypnotic: 100 to 320 mg.<br>Anticonvulsant: 50 to 100 mg 2 to 3 times daily.                                                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | PRIMIDONE              | Adult Dosage: Patients 8 years of age and older who have received no previous treatment may be started on primidone according to the following regimen using Primidone 250 mg tablets. Days 1-3: 100 to 125 mg at bedtime; Days 4-6: 100 to 125 mg b.i.d.; Days 7-9: 100 to 125 mg t.i.d.; Day 10-maintenance; 250 mg t.i.d.<br>For most adults and children 8 years of age and over, the usual maintenance dosage is three to four 250 mg primidone tablets daily in divided doses (250 mg t.i.d. or q.i.d.). If required, an increase to |

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | five or six 250 mg tablets daily may be made but daily doses should not exceed 500 mg q.i.d.<br>Pediatric Dosage: For children under 8 years of age, the following regimen may be used: Days 1-3: 50 mg at bedtime; Days 4-6: 50 mg b.i.d.; Days 7-9: 100 mg b.i.d.; Day 10-maintenance: 125. mg t.i.d. to 250 mg t.i.d.<br>For children under 8 years of age, the usual maintenance dosage is 125 to 250 mg three times daily, or 10-25 mg/kg/day in divided doses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | SECOBARBITAL           | For oral dosage form (capsules): For trouble in sleeping: Adults-100 milligrams (mg) at bedtime. Children-Dose must be determined by your doctor. For daytime sedation: Adults-30 to 50 mg three or four times a day. Children-Dose is based on body weight or size and must be determined by your doctor. The usual dose is 2 mg per kilogram (kg) (0.9 mg per pound) of body weight three times a day.<br>For sedation before surgery: Adults-200 to 300 mg one or two hours before surgery. Children-Dose is based on body weight and must be determined by your doctor. The usual dose is 2 to 6 mg per kg (0.9 to 2.7 mg per pound) of body weight one or two hours before surgery. However, the dose is usually not more than 100 mg.<br>For injection dosage form: For trouble in sleeping: Adults-100 to 200 mg injected into a muscle, or 50 to 250 mg injected into a vein. Children-Dose is based on body weight or size and must be determined by your doctor. The usual dose is 3 to 5 mg per kg (1.4 to 2.3 mg per pound) of body weight, injected into a muscle. However, the dose is usually not more than 100 mg. For sedation before dental procedures: Adults-Dose is based on body weight and must be determined by your doctor. The usual dose is 1.1 to 2.2 mg per kg (0.5 to 1 mg per pound) of body weight, injected into a |

105

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                                   | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                                                          | muscle ten to fifteen minutes before the procedure. Children-Dose must be determined by your dentist. For sedation before a nerve block: Adults-100 to 150 mg, injected into a vein. For sedation before surgery: Children-Dose is based on body weight and must be determined by your doctor. The usual dose is 4 to 5 mg per kg (1.8 to 2.3 mg per pound) of body weight, injected into a muscle.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | TALBUTAL<br>(Lotusate®), also called 5-allyl-5-sec-butylbarbituric acid. | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 3.30000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | THIOBARBITAL                                                             | N.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | THIOPENTAL<br>Pentothal (Thiopental Sodium for Injection, USP).          | Use in Anesthesia: Moderately slow induction can usually be accomplished in the "average" adult by injection of 50 to 75 mg (2 to 3 mL of a 2.5% solution) at intervals of 20 to 40 seconds, depending on the reaction of the patient. Once anesthesia is established, additional injections of 25 to 50 mg can be given whenever the patient moves.<br>Use in Convulsive States: For the control of convulsive states following anesthesia (inhalation or local) or other causes, 75 to 125 mg (3 to 5 mL of a 2.5% solution) should be given as soon as possible after the convulsion begins. Convulsions following the use of a local anesthetic may require 125 to 250 mg of Pentothal given over a ten minute period.<br>Use in Psychiatric Disorders: For narcoanalysis and narcosynthesis in psychiatric disorders, premedication with an anticholinergic agent may precede administration of Pentothal. After a test dose, Pentothal (Thiopental Sodium for Injection, USP) is injected at a slow rate of 100 mg/mm (4 mL/min of a 2.5% solution) with the patient counting backwards from 100. Shortly after counting becomes confused but before actual sleep is produced, the injection |



TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS      | SECONDARY<br>DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG<br>LISTING                                                   | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                         |                                                                             | is discontinued. Allow the patient to return to a semidrowsy state where conversation is coherent. Alternatively, Pentothal may be administered by rapid I.V. drip using a 0.2% concentration in 5% dextrose and water. At this concentration, the rate of administration should not exceed 50 mL/min.           |
|                 |                         | VINBARBITAL<br>Vinbarbital (5-Ethyl-5-(1-methyl-1-butenyl)barbituric acid). | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 3.33000                                                                                                                                                                                   |
|                 |                         | VINYLBITAL<br>Butylvinyl                                                    | Defined Daily Dose - 0.15 g, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| BENZODIAZEPINES |                         |                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                 |                         | ALPRAZOLAM                                                                  | Dosage Depends on Disorder:<br>Oral (For anxiety or nervous tension): Start: 0.25 mg to 0.5 mg 3 times daily. Maximum: 4 mg in 24 hours.<br>Oral (For panic disorder): Start: 0.5 mg 3 times daily. Increases: 1 mg daily in 3 to 4 day intervals. Maximum: 10 mg in 24 hours.                                   |
|                 |                         | BROMAZEPAM                                                                  | Not commercially available in the U.S.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                 |                         | BROTIZOLAM                                                                  | Brotizolam is not approved for sale in the United States or Canada.                                                                                                                                                                                                                                              |
|                 |                         | CAMAZEPAM                                                                   | Defined Daily Dose - 30 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                 |                         | CHLORDIAZEPOXIDE                                                            | For relief of mild and moderate anxiety disorders and symptoms of anxiety: 5 mg or 10 mg, 3 or 4 times daily.<br>For relief of severe anxiety disorders and symptoms of anxiety: 20 mg or 25 mg, 3 or 4 times daily.<br>Geriatric patients or in the presence of debilitating disease: 5 mg, 2 to 4 times daily. |
|                 |                         | CLONAZEPAM                                                                  | Seizure Disorders: Adults: The initial dose for adults with seizure disorders should not exceed 1.5 mg/day divided into three doses.                                                                                                                                                                             |

108

107

TABLE 1-EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | <p>Dosage may be increased in increments of 0.5 to 1 mg every 3 days until seizures are adequately controlled or until side effects preclude any further increase. Maintenance dosage must be individualized for each patient depending upon response. Maximum recommended daily dose is 20 mg.</p> <p>Pediatric Patients: Klonopin is administered orally. In order to minimize drowsiness, the initial dose for infants and children (up to 10 years of age or 30 kg of body weight) should be between 0.01 and 0.03 mg/kg/day but not to exceed 0.05 mg/kg/day given in two or three divided doses. Dosage should be increased by no more than 0.25 to 0.5 mg every third day until a daily maintenance dose of 0.1 to 0.2 mg/kg of body weight has been reached, unless seizures are controlled or side effects preclude further increase. Whenever possible, the daily dose should be divided into three equal doses. If doses are not equally divided, the largest dose should be given before retiring.</p> <p>Panic Disorder: Adults: The initial dose for adults with panic disorder is 0.25 mg bid. An increase to the target dose for most patients of 1 mg/day may be made after 3 days. The recommended dose of 1 mg/day is based on the results from a fixed dose study in which the optimal effect was seen at 1 mg/day. Higher doses of 2, 3 and 4 mg/day in that study were less effective than the 1 mg/day dose and were associated with more adverse effects. Nevertheless, it is possible that some individual patients may benefit from doses of up to a maximum dose of 4 mg/day, and in those instances, the dose may be increased in increments of 0.125 to 0.25 mg bid every 3 days until panic disorder is controlled or until side effects make further increases undesired. To reduce the inconvenience of somnolence, administration of one dose at bedtime may be</p> |

TABLE 1-EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | desirable.<br>Treatment should be discontinued gradually, with a decrease of 0.125 mg bid every 3 days, until the drug is completely withdrawn.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | CLOTIAZEPAM            | Clotiazepam is not approved for sale in the United States or Canada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | CLORAZEPATE            | ORAL:<br>START: 15 mg/daily<br>INCREASES: As needed.<br>MAXIMUM: 60 mg in 24 hours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|            |                      | CLOXAZOLAM             | Cloxazolam is not approved for sale in the United States or Canada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | DELORAZEPAM            | Defined Daily Dose - 3 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|            |                      | DIAZEPAM               | Management of Anxiety Disorders and Relief of Symptoms of Anxiety: Depending upon severity of symptoms - 2 mg to 10 mg, 2 to 4 times daily.<br>Symptomatic Relief in Acute Alcohol Withdrawal: 10 mg, 3 or 4 times during the first 24 hours, reducing to 5 mg, 3 or 4 times daily as needed.<br>Adjunctively for Relief of Skeletal Muscle Spasm: 2 mg to 10 mg, 3 or 4 times daily.<br>Adjunctively in Convulsive Disorders. 2 mg to 10 mg, 2 to 4 times daily. |
|            |                      |                        | Geriatric Patients, or in the presence of debilitating disease: 2 mg to 2.5 mg, 1 or 2 times daily initially; increase gradually as needed and tolerated.<br>Pediatric patients: Because of varied responses to CNS-acting drugs, initiate therapy with lowest dose and increase as required.<br>Not for use in pediatric patients under 6 months. 1 mg to 2.5 mg, 3 or 4 times daily initially; increase gradually as needed and tolerated.                      |
|            |                      | ESTAZOLAM              | The recommended initial dose for adults is 1 mg at bedtime; however, some patients may need a 2 mg dose. In healthy elderly                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

108

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | patients, 1 mg is also the appropriate starting dose, but increases should be initiated with particular care. In small or debilitated older patients, a starting dose of 0.5 mg, while only marginally effective in the overall elderly population, should be considered.                                   |
|            |                      | ETIZOLAM               | Etizolam is not approved for sale in the United States or Canada.                                                                                                                                                                                                                                           |
|            |                      | FLUDIAZEPAM            | Defined Daily Dose – 0.75 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | FLUNITRAZEPAM          | Flunitrazepam has not been approved by the Food and Drug Administration for medical use in the United States. It is available only by private prescription in the United Kingdom                                                                                                                            |
|            |                      | FLURAZEPAM             | Dosage should be individualized for maximal beneficial effects. The usual adult dosage is 30 mg before retiring. In some patients, 15 mg may suffice. In elderly and/or debilitated patients, 15 mg is usually sufficient for a therapeutic response                                                        |
|            |                      | HALAZEPAM              | For oral dosage form (tablets):<br>For anxiety: Adults-20 to 40 milligrams (mg) three or four times a day. Children younger than 18 years of age-Use and dose must be determined by your doctor.<br>Older adults-20 mg one or two times a day.                                                              |
|            |                      | HALOXAZOLAM            | Defined Daily Dose – 7.50 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | LOPRAZOLAM             | It is available in 1mg tablets.<br>The usual adult dose is 1 - 2 mg at bedtime, the higher dose being recommended for patients who have previously been treated with benzodiazepines for severe persistent insomnia. An initial dose of 0.5 mg – 1.0 mg is recommended in elderly and debilitated patients. |
|            |                      | LOREZEPAM              | The usual range is 2 to 6 mg/day given in divided doses, the largest dose being taken before bedtime, but the daily dosage may vary from 1 to 10 mg/day.<br>For anxiety, most patients require an initial dose of 2 to 3 mg/day given b.i.d. or t.i.d.                                                      |

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | For insomnia due to anxiety or transient situational stress, a single daily dose of 2 to 4 mg may be given, usually at bedtime.<br>For elderly or debilitated patients, an initial dosage of 1 to 2 mg/day in divided doses is recommended, to be adjusted as needed and tolerated.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|            |                      | MEDAZEPAM              | Defined daily dose as used in the Nordic Statistics on Medicines – 20 mg; No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | MIDAZOLAM              | For preoperative sedation/anxiolysis/amnesia.<br>Intramuscular - The recommended premedication dose of VERSED for good risk (ASA Physical Status I & II) adult patients below the age of 60 years is 0.07 to 0.08 mg/kg IM (approximately 5 mg IM) administered up to 1 hour before surgery.<br>The dose must be individualized and reduced when IM VERSED is administered to patients with chronic obstructive pulmonary disease, other higher risk surgical patients, patients 60 or more years of age, and patients who have received concomitant narcotics or other CNS depressants. In a study of patients 60 years or older, who did not receive concomitant administration of narcotics, 2 to 3 mg (0.02 to 0.05 mg/kg) of VERSED produced adequate sedation during the preoperative period. The dose of 1 mg IM VERSED may suffice for some older patients if the anticipated intensity and duration of sedation is less critical.<br>Intravenous - VERSED 1 mg/mL formulation is recommended for sedation/anxiolysis/amnesia for procedures to facilitate slower injection. Both the 1 mg/mL and the 5 mg/mL formulations may be diluted with 0.9% sodium chloride or 5% dextrose in water. 1. Healthy Adults Below the Age of 60: Titrate slowly to the desired effect (eg, the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 2.5 mg should be given |

110

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY<br>DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG<br>LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                         |                           | over a period of at least 2 minutes. A total dose greater than 5 mg is not usually necessary to reach the desired endpoint.<br>If narcotic premedication or other CNS depressants are used, patients will require approximately 30% less VERSED than unpremedicated patients.<br>2. Patients Age 60 or Older, and Debilitated or Chronically Ill<br>Patients: Titrate slowly to the desired effect (eg, the initiation of slurred speech). Some patients may respond to as little as 1 mg. No more than 1.5 mg should be given over a period of no less than 2 minutes. If additional titration is necessary, it should be given at a rate of no more than 1 mg over a period of 2 minutes, waiting an additional 2 or more minutes each time to fully evaluate the sedative effect. Total doses greater than 3.5 mg are not usually necessary.<br>Epileptic fit: 10mg intranasally or as buccal. |
|            |                         | NIMETAZEPAN               | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 0.08330                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|            |                         | NITRAZEPAM                | Nitrazepam shortens the time required to fall asleep and lengthens the duration of this sleep. Typically, it may work within an hour and allow the individual to maintain sleep for 4 to 6 hours. It is no longer available in the United States.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|            |                         | NORDAZEPAM                | Defined Daily Dose - 15 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|            |                         | OXAZEPAM                  | Mild to moderate anxiety, with associated tension, irritability, agitation or related symptoms of functional origin or secondary to organic disease: 10 to 15 mg, 3 or 4 times daily.<br>Severe anxiety syndromes, agitation, or anxiety associated with depression: 15 to 30 mg, 3 or 4 times daily.<br>Older patients with anxiety, tension, irritability, and agitation: Initial dosage - 10 mg, 3 times daily. If necessary, increase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | cautiously to 15 mg, 3 or 4 times daily.<br>Alcoholics with acute inebriation, tremulousness, or anxiety on withdrawal: 15 to 30 mg, 3 or 4 times daily.                                                                                                                                                                                                           |
|            |                      | OXAZOLAM               | 20 mg is equivalent to 10 mg of Diazepam.<br>MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 1.0000                                                                                                                                                                                         |
|            |                      | PINAZEPAM              | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 0.33300                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | PRAZEPAM               | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 1.00000                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | QUAZEPAM               | The recommended initial dose is 15 milligrams daily. Your doctor may later reduce this dosage to 7.5 milligrams.                                                                                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | TEMAZEPAM              | While the recommended usual adult dose is 15 mg before retiring, 7.5 mg may be sufficient for some patients, and others may need 30 mg. In transient insomnia, a 7.5 mg dose may be sufficient to improve sleep latency. In elderly and/or debilitated patients it is recommended that therapy be initiated with 7.5 mg until individual responses are determined. |
|            |                      | TETRAZEPAM             | Defined Daily Dose - 100 mg, No data available from FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|            |                      | TOFISOPAM              | Tofisopam is not approved for sale in the US or Canada. However, Vela Pharmaceuticals of New Jersey is developing the D-enantiomer (dextofisopam) as a treatment for IBS.                                                                                                                                                                                          |
|            |                      | TRIAZOLAM              | The recommended dose for most adults is 0.25 mg before retiring. A dose of 0.125 mg may be found to be sufficient for some patients (e.g., low body weight). A dose of 0.5 mg should be used only for exceptional patients who do not respond adequately to a trial of a                                                                                           |

113

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | <p>lower dose since the risk of several adverse reactions increases with the size of the dose administered. A dose of 0.5 mg should not be exceeded.</p> <p>In geriatric and/or debilitated patients the recommended dosage range is 0.125 mg to 0.25 mg. Therapy should be initiated at 0.125 mg in this group and the 0.25 mg dose should be used only for exceptional patients who do not respond to a trial of the lower dose. A dose of 0.25 mg should not be exceeded in these patients.</p> |



114

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS              | SECONDARY DRUG CLASS                                                                                                                                                                                                              | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HORMONES/CONTRACEPTIVES | ESTROGENS include: ethinyl estradiol and mestranol.<br><br>PROGESTERON ES include: Norethynodrel, norethindrone, norethindrone acetate, norgestimate, desogestrel, ethyndiol diacetate, norgestrel, levonorgestrel, drospirenone. | See other columns.     | <p>Hormone-Containing Contraceptives General Dosing Information: Combination contraceptives are those containing both estrogen and progesterone.</p> <p>Several types of combination birth control pills exist, including monophasic pills, biphasic pills, triphasic pills, and 91-day cycle pills.</p> <p>USE: Starting at the beginning of the pill pack, take one each day at approximately the same time every day to increase efficacy.</p> <p>WHEN TO BEGIN: The following regimens may be used when first starting on birth control pills:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taking one pill each day, starting on the fifth day after the onset of menses and continuing for 21 or 28 days.</li> <li>• Beginning pills on the first day of the menstrual period.</li> <li>• Beginning on the first Sunday after the menstrual period starts.</li> </ul> <p>21-DAY PILL CONTAINER: Take one pill daily for 21 days, stop for 7 days, then resume taking the pills with a new container of pills.</p> <p>28-DAY PILL CONTAINER: Start with the first pill in the container and swallow one daily for 28 days. Do not stop taking the pills. The last 7 are usually placebos.</p> <p>91-DAY PILL CONTAINER: One pill is taken daily for 12 weeks, followed by one week of inactive pills. A menstrual period occurs during the week of inactive pills, so women on this regimen have a period only once every three months.</p> <p>Monophasic Pills: Alesse, Brevicon, Demulen, Desogen, Levlen, Levlite, Loestrin, Microgestin, Modicon, Necon, Nelova, Nordette, Norinyl, Ortho-Cept, Ortho-Cyclen, Ortho-Novum, Ovcon, Ovral,</p> |

115

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|----------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | Yasmin, Zovia.<br>Monophasic pills have a constant dose of estrogen and progestin in each of the hormonally active pills through the entire cycle (21 days of ingesting active pills). Several of the brands listed above may be available in several strengths of estrogen or progesterone, from which doctors choose according to a woman's individual needs.<br>Biphasic Pills: Jenest, Mircette, Necon 10/11, Nelova 10/11, and Ortho-Novum 10/11<br>Biphasic Pills typically contain two different progesterone doses. The progesterone dose is increased about halfway through the cycle.<br>Triphasic Pills: Cyclessa, Estrostep, Ortho-Novum 7/7/7, Ortho Tri-Cyclen, Ortho Tri-Cyclen LO, Tri-Levlen, Tri-Norinyl, Triphasil, Trivora<br>Triphasic pills gradually increase the dose of estrogen during the cycle (some pills also increase the progesterone dose). Three different increasing pill doses are contained in each cycle.<br>Ninety-One Day BCP: Levonorgestrel/ethynl estradiol (Seasonale)<br>These pills are monophasic birth control pills that have been approved for use on a daily basis for 84 days without interruption. Users have fewer schedules menstrual cycles (only 1 period every 3 months).<br>Topical Contraceptive Patch: Norelgestromin/ethinyl estradiol (Ortho Evra)<br>A new patch is applied on the same day of the week, each week for three weeks in a row. The first patch is applied on either the first day of the menstrual period or on the Sunday following menses. On the fourth week, no patch is applied. Another 4-week cycle is started by applying a new patch following the 7-day patch free period. |

116

TABLE 1-EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS                                                       | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                  |                      |                        | Long-Acting, Injectable, Progesterone-Only Contraceptives:<br>Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera)<br>The first injection is given within five days following the onset of menstruation. After that, an injection is needed every 11-13 weeks.<br>Unlike pills, the injection works right away.<br>Progesterone-Only Pills: Norethindrone (Nor-QD)<br>Progesterone-only pills, also known as mini-pills, are not used widely in the US. POPs are ingested once daily, every day. They may be started on any day, and there are no pill-free days or different colored pills to track. Since progesterone is the only hormonal ingredient, estrogen-related side effects are avoided.<br>Vaginal Ring:<br>Etonogestrel/ethinyl estradiol (NuvaRing)<br>The ring is self-inserted into the vagina. Exact positioning is not required for it to be effective. The vaginal ring must be inserted within 5 days of the onset of the menstrual period, even if bleeding is still occurring. During the first cycle, an additional method of contraception is recommended. The ring remains in place continuously for three weeks. It is removed for one week. The next ring is then inserted one week after the last ring was removed. |
| NON-BENZODIAZEPINE ANXIOLYTICS SEDATIVES HYPNOTICS TRANQUILIZERS |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                  |                      | CHLORAL HYDRATE        | The usual hypnotic dose is 500 mg to 1 g, taken 15 to 30 minutes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING            | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                   | before bedtime or ½ hour before surgery. The usual sedative dose is 250 mg three times daily after meals. Generally, single doses or daily dosage should not exceed 2 g.                                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | CHLORAL BETAINE                   | Chloral betaine 707 mg (chloral hydrate 414 mg)<br>Dose: 1–2 tablets with water or milk at bedtime, max. 5 tablets (2 g chloral hydrate) daily                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|            |                      | CLOMETHIAZOLE (or CHLOMETHIAZOLE) | MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 6.40000                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|            |                      | DIPHENHYDRAMINE                   | Adults: 25 to 50 mg three or four times daily.<br>Children (over 20 lb): 12.5 to 25 mg three to four times daily.<br>Maximum daily dosage not to exceed 300 mg.                                                                                                                                                                                                                                                 |
|            |                      | ETHCHLORVYNOL                     | Due to the problems it can cause, it is unusual for ethchlorvynol to be prescribed for periods exceeding seven days.                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|            |                      | PROMETHIAZINE.                    | Administration of 12.5 to 25 mg Phenergan by the oral route or by rectal suppository at bedtime will provide sedation in children.<br>Adults usually require 25 to 50 mg for nighttime, presurgical, or obstetrical sedation.                                                                                                                                                                                   |
|            |                      | ZALPELON<br>(imidazopyridine)     | The recommended dose of Sonata for most nonelderly adults is 10 mg. For certain low weight individuals, 5 mg may be a sufficient dose. Although the risk of certain adverse events associated with the use of Sonata appears to be dose dependent, the 20 mg dose has been shown to be adequately tolerated and may be considered for the occasional patient who does not benefit from a trial of a lower dose. |
|            |                      | ZOLPIDEM<br>(pyrazolopyrimidine)  | The recommended dose for adults is 10 mg immediately before bedtime, indicated for the short-term treatment of insomnia.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | ZOPICLONE                         | The usual dose is 7.5 mg at bedtime. This dose should not be exceeded. Depending on clinical response and tolerance, the dose                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

117

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS      | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------|----------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                      |                        | may be lowered to 3.75 mg.<br>Geriatrics:<br>In the elderly and/or debilitated patient an initial dose of 3.75 mg at bedtime is recommended. The dose may be increased to 7.5 mg if the starting dose does not offer adequate therapeutic effect.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| STIMULANTS      |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                 |                      | CAFFEINE               | Caffeine Oral is used to treat the following:<br>Absence of Breathing in the Newborn<br>Caffeine Oral may also be used to treat:<br>Drowsiness, Low Energy<br>Caffeine citrate is indicated for the short term treatment of apnea of prematurity in infants between 28 and <33 weeks gestational age.<br>Caffeine Citrate:<br>Loading Dose - 20 mg/ kg<br>Maintenance Dose - 5 mg/ kg                                                                                                                                  |
|                 |                      | NICOTINE               | NICOTROL Inhaler is indicated as an aid to smoking cessation for the relief of nicotine withdrawal symptoms. NICOTROL Inhaler therapy is recommended for use as proof of a comprehensive behavioral smoking cessation program.<br>It is supplied as 42 cartridges each containing 10 mg (4 mg is delivered) nicotine.<br>Initial Treatment: Up to 12 Weeks : 6 -16 cartridges/day<br>Gradual Reduction (if needed) - 6 -12 Weeks: No tapering strategy has been shown to be superior to any other in clinical studies. |
| OTC MEDICATIONS |                      |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                 |                      | DEXTROMETHORPHAN       | Now prescription only in the United States.<br>MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

78

TABLE 1-EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS    | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING       | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------|----------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|               |                      |                              | body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg - 2.00000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MISCELLANEOUS |                      |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|               |                      | GHB<br>Gamma-hydroxybutyrate | It has been used as a general anesthetic, and a hypnotic in the treatment of insomnia. GHB has also been used to treat clinical depression, and improve athletic performance. In the US, the FDA permits the use of GHB to reduce the number of cataplexy attacks in patients with narcolepsy. In Italy, GHB is used for the treatment of alcoholism (50 to 100 mg per kg per day, in 3 or more divided doses), both for acute alcohol withdrawal and medium to long term detoxification.<br>LD50 of GHB is estimated to be between 1100mg/kg and 2000 mg/kg in rodents and is almost certainly lower in humans. |
|               |                      | MEPROBROMATE                 | Meprobromate is available in 200 mg and 400 mg tablets for oral administration.<br>Symptoms of meprobromate overdose include coma, drowsiness, loss of muscle control, severely impaired breathing, shock, sluggishness, and unresponsiveness. Death has been reported with ingestion of as little as 12 g of meprobromate and survival with as much as 40g.                                                                                                                                                                                                                                                     |
|               |                      | METHQUALONE                  | In the United States, the marketing of methaqualone pharmaceutical products stopped in 1984, and methaqualone was transferred to Schedule I of the CSA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|               |                      | NITROUS OXIDE                | Nitrous Oxide is a weak general anesthetic, and is generally not used alone. It has a very low short-term toxicity and is an excellent analgesic. In general anesthesia it is often used in a 2:1 ratio with oxygen in addition to more powerful general anesthetic agents. Possession of nitrous oxide is illegal in most localities in the United                                                                                                                                                                                                                                                              |

119

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS        | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                                                                                                 | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                      |                                                                                                                                        | States for the purposes of inhaling or ingesting if not under the care of a physician or dentist.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                   |                      | PCP                                                                                                                                    | Not available for medicinal use.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                   |                      | Phencyclidine                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| HERBAL MEDICINALS |                      | VALERIAN ROOT<br>(Valeriana officinalis, Valerianaceae)                                                                                | Dosing not regulated/approved by FDA.<br>Large doses are known to cause withdrawal symptoms when stopped, as it is mildly addictive. Those with liver disease are advised not to use valerian. Valerian is the source of valeric acid.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                   |                      | SALVINORIN A<br>Salvinorin A is the main active psychotropic constituent of the plant Salvia divinorum (diviner's sage, Mexican mint). | N.A.<br>Salvinorin A is a dissociative hallucinogenic compound that is active at the extremely low doses of 0.2 - 0.5 mg, second only to LSD in quantitative potency, making it the most potent naturally occurring drug known to date.<br>A dose of 200 to 500 micrograms produces profound hallucinations when smoked. Its' effects in the open field test in mice and loco motor activity tests in rats are similar to mescaline.                                                                                                                                                                                                                                           |
|                   |                      | ST. JOHN'S WORT<br>Refers to the species Hypericum perforatum.                                                                         | The dosage of St John's wort preparations vary greatly between formulations, due to variability in the plant source and preparation processes. The doses of St. John's wort extract used in clinical trials generally range from 350 to 1800 mg daily (equivalent to 0.4 to 2.7 mg hypericin depending on the preparation).<br>The recommended dosage for various forms of St John's wort as recommended by the British Herbal Medicine Association Scientific Committee (1983) are as follows:dried herb:<br>2-4 g or by infusion three times daily<br>liquid extract 2-4 mL (1:1 in 25% alcohol) three times daily<br>tincture 2-4mL (1:10 in 45% alcohol) three times daily |

120

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS            | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING        | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANTI-DEPRESSION DRUGS |                      |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                       |                      | CITALOPRAM HBR (CELEXA)       | Celexa (citalopram HBr) is indicated for the treatment of depression.<br>Celexa (citalopram HBr) should be administered at an initial dose of 20 mg once daily, generally with an increase to a dose of 40 mg/day. Dose increases should usually occur in increments of 20 mg at intervals of no less than one week                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                       |                      | ESCITALOPRAM OXALATE LEXAPRO™ | LEXAPRO (escitalopram) is indicated for the treatment of major depressive disorder and Generalized Anxiety Disorder (GAD). The recommended dose of LEXAPRO is 10 mg once daily.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                       |                      | FLUOXETINE HYDROCHLORIDE      | Prozac is indicated for the treatment of: Major Depressive Disorder: a dose of 20 mg/day, administered in the morning, is recommended as the initial dose. The maximum fluoxetine dose should not exceed 80 mg/day. Obsessive Compulsive Disorder: a dose of 20 mg/day, administered in the morning, is recommended as the initial dose. The maximum fluoxetine dose should not exceed 80 mg/day. Bulimia Nervosa: the recommended dose is 60 mg/day, administered in the morning. Panic Disorder: Treatment should be initiated with a dose of 10 mg/day. After 1 week, the dose should be increased to 20 mg/day. |
|                       |                      | PAROXETINE HYDROCHLORIDE      | Major Depressive Disorder: The recommended initial dose is 20 mg/day. Some patients not responding to a 20-mg dose may benefit from dose increases, in 10-mg/day increments, up to a maximum of 50 mg/day. Obsessive Compulsive Disorder: The recommended dose of PAXIL in the treatment of OCD is 40 mg daily. Patients should be started on 20 mg/day and the dose can be increased in 10-mg/day increments. The maximum dosage should                                                                                                                                                                            |



TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING       | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|----------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                              | not exceed 60 mg/day. Panic Disorder: The target dose of PAXIL in the treatment of panic disorder is 40 mg/day. The maximum dosage should not exceed 60 mg/day. Social Anxiety Disorder: The recommended and initial dosage is 20 mg/day. Generalized Anxiety Disorder: The recommended starting dosage and the established effective dosage is 20 mg/day. Posttraumatic Stress Disorder: The recommended starting dosage and the established effective dosage is 20 mg/day.                                                                                                                 |
|            |                      | FLUVOXAMINE MALEATE (LUVOX). | Fluvoxamine is indicated in the treatment of depression and for Obsessive Compulsive Disorder (OCD). The recommended starting dose for LUVOX Tablets in adult patients is 50 mg, administered as a single daily dose at bed time. The maximum therapeutic dose should not to exceed 300 mg per day.                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|            |                      | SERTRALINE HYDROCHLORIDE     | Major Depressive Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: ZOLOFT treatment should be administered at a dose of 50 mg once daily. Panic Disorder, Posttraumatic Stress Disorder and Social Anxiety Disorder: ZOLOFT treatment should be initiated with a dose of 25 mg once daily. After one week, the dose should be increased to 50 mg once daily. Premenstrual Dysphoric Disorder: ZOLOFT treatment should be initiated with a dose of 50 mg/day, either daily throughout the menstrual cycle or limited to the luteal phase of the menstrual cycle, depending on physician assessment. |
|            |                      | AMITRIPTYLINE                | For the relief of symptoms of depression. Endogenous depression is more likely to be alleviated than are other depressive states. Oral Dosage: 75 mg of amitriptyline HCl a day in divided doses. If necessary, this may be increased to a total of 150 mg per day. Intramuscular Dosage: Initially, 20 to 30 mg (2 to 3 ml) four times a day.                                                                                                                                                                                                                                               |

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING    | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|----------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      | DESIPRAMINE HYDROCHLORIDE | Desipramine hydrochloride is indicated for relief of symptoms in various depressive syndromes, especially endogenous depression. The usual adult dose is 100 to 200 mg per day. Dosages above 300 mg/day are not recommended. Not recommended for use in children.                                                                                                                                                             |
|            |                      | NORTRIPTYLINE             | Nortriptyline HCl is indicated for the relief of symptoms of depression. Endogenous depressions are more likely to be alleviated than are other depressive states. It is not recommended for children. Usual Adult Dose - 25 mg three or four times daily. Doses above 150 mg/day are not recommended. Elderly and Adolescent Patients - 30 to 50 mg/day, in divided doses, or the total daily dosage may be given once a day. |
|            |                      | DULOXETINE HYDROCHLORIDE  | Cymbalta is indicated for the treatment of major depressive disorder (MDD) and pain associated with diabetic peripheral neuropathy. Major Depressive Disorder: Cymbalta should be administered at a total dose of 40 mg/day                                                                                                                                                                                                    |
|            |                      | VENLAFAXINE Effexor       | Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Cymbalta should be administered at a total dose of 60 mg/day given once a day                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|            |                      | PHENELZINE SULFATE        | Effexor (venlafaxine hydrochloride) is indicated for the treatment of major depressive disorder. The recommended starting dose for Effexor is 75 mg/day, up to a maximum of 375 mg/day, generally in three divided doses                                                                                                                                                                                                       |
|            |                      |                           | The usual starting dose of Nardil is one tablet (15 mg) three times a day.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|            |                      |                           | Maintenance dose may be as low as one tablet, 15 mg, a day or every other day, and should be continued for as long as is required.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|            |                      | TRANLYCYPROMINE (Parnate) | For the treatment of Major Depressive Episode Without Melancholia. The usual effective dosage is 30 mg per day, usually given in                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

124

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                       | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                                              | divided doses; may be extended to a maximum of 60 mg per day. When tranylcypromine is withdrawn, monoamine oxidase activity is recovered in 3 to 5 days, although the drug is excreted in 24 hours.                                                                                                                                                                                     |
|            |                      | MIRTAZEPINE                                                  | Indicated for the treatment of major depressive disorder. The recommended starting dose for REMERON® (mirtazapine) Tablets is 15 mg/day, up to a maximum of 45 mg/day.                                                                                                                                                                                                                  |
|            |                      | NEFAZODONE HYDROCHLORIDE SERZONE®                            | SERZONE (nefazodone hydrochloride) is indicated for the treatment of depression. When deciding among the alternative treatments available for this condition, the prescriber should consider the risk of hepatic failure associated with SERZONE treatment. The recommended starting dose for SERZONE (nefazodone hydrochloride) is 200 mg/day                                          |
|            |                      | TRAZODONE HYDROCHLORIDE DESYREL                              | DESYREL is indicated for the treatment of depression. An initial dose of 150 mg/day in divided doses is suggested, up to but not in excess of 600 mg/day in divided doses.                                                                                                                                                                                                              |
|            |                      | BUPROPION HYDROCHLORIDE WELLBUTRIN (bupropion hydrochloride) | WELLBUTRIN is indicated for the treatment of depression. The usual adult dose is 300 mg/day, given 3 times daily. WELLBUTRIN should be discontinued in patients who do not demonstrate an adequate response after an appropriate period of treatment at 450 mg/day. When Wellbutrin is used in combination with an SSRI to offset sexual side effects, the usual dose is 75 mg per day. |
|            |                      | Isocarboxazid                                                | The maximum daily dose of isocarboxazid is 60mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|            |                      | Moclobemide                                                  | Depression: The initial dose is 300mg daily in 2 or 3 divided doses. Social Phobia: The recommended dose is 600mg daily in 2 or 3 divided doses. A single 300mg dose of moclobemide inhibits 80% of monoamine oxidase A (MAO-A) and 30% of monoamine oxidase B (MAO-B),                                                                                                                 |

125

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS              | SECONDARY DRUG CLASS         | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                              |                        | blocking the decomposition of norepinephrine, serotonin and, to a lesser extent, dopamine. No reuptake inhibition on any of the neurotransmitters occurs.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                         |                              | Selegiline             | 10 mg per day administered as divided doses of 5 mg each.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| NEUROSTEROID INHIBITORS | 5-ALPHA-REDUCTASE INHIBITORS |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                         |                              | FINASTERIDE            | The recommended dosage is 1 mg orally once per day. It may be administered with or without meals.<br>An alternate dosage of 5 mg orally once per day is also included. It may be administered with or without meals.<br>In general, daily use for three months or more is necessary before benefit is observed. Continued use is recommended to sustain benefit, which should be re-evaluated periodically. Withdrawal of treatment leads to reversal of effect within 12 months.<br>In clinical studies, single doses of finasteride up to 400mg and multiple doses of finasteride up to 80 mg/day for three months did not result in adverse reactions. |
|                         |                              | DUTASTERIDE            | The recommended therapeutic dose of dutasteride is 0.5 mg taken orally once per day.<br>Dutasteride pharmacokinetics has not been investigated in subjects less than 18 years of age.<br>No dose adjustment is necessary in the elderly.<br>In volunteer studies, single doses of dutasteride up to 40 mg (80 times the therapeutic dose) for 7 days have been administered without significant safety concerns. In a clinical study, daily doses of 5 mg (10 times the therapeutic dose) were administered to 60 subjects for 6 months with no additional adverse effects to those seen at therapeutic doses of 0.5 mg.                                  |

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS         | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------|------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                              | SAW PALMETTO           | Tablets/Capsules. A dose of 160 mg twice daily or 320 milligrams daily (containing 80% to 90% liposterolic content) for up to 11 months has been taken by mouth. Higher doses may be used under medical supervision.<br>Berries. A dose of one to two grams of ground, dried, or whole berries daily has been taken by mouth.<br>Tincture. A dose of two to four milliliters (1:4) three times daily has been taken by mouth.<br>Fluid Extract of Berry Pulp. A dose of one to two milliliters (1:1) three times daily has been taken by mouth.<br>Rectal Suppositories. A dose of 640 milligrams once daily has been used. Rectal use of saw palmetto is no better than taking saw palmetto by mouth.<br>Tea. Tea made from berries may not be effective because the proposed active ingredient does not dissolve in water. |
|            |                              | SPIRONOLACTONE         | Treatment protocols may involve continuous spironolactone use at 50mg to 200mg per day or cyclic use; for example, 50mg or 100mg twice daily from the 4 <sup>th</sup> to the 22 <sup>nd</sup> day of the menstrual cycle. Numerous treatment protocols involving spironolactone have been used in different studies, but no particular treatment approach has been shown to be significantly superior.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|            | 3-ALPHA REDUCTASE INHIBITORS |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|            |                              | INDOMETHACIN           | Indomethacin can be administered in the form of capsules (25 mg and 50 mg); sustained-release capsules (75 mg); a suspension (25 mg/ml); or a suppository (50 mg).<br>The recommended dose for adults is 50-200 mg per day split into 2-3 doses.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

126

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS                                                                | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CLASS OF COMPOUNDS THAT SELECTIVELY MODULATES GABA <sub>A</sub> RECEPTORS |                      | FLUMAZENIL (Romazicon) | <p>ROMAZICON is indicated for the complete or partial reversal of the sedative effects of benzodiazepines in cases where general anesthesia has been induced and/or maintained with benzodiazepines, where sedation has been produced with benzodiazepines for diagnostic and therapeutic procedures, and for the management of benzodiazepine overdose. Reversal of Conscious Sedation: The recommended initial dose of ROMAZICON is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, a second dose of 0.2 mg (2 mL) can be injected and repeated at 60-second intervals where necessary (up to a maximum of 4 additional times) to a maximum total dose of 1 mg (10 mL). Reversal of General Anesthesia in Adult Patients: The recommended initial dose of ROMAZICON is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 15 seconds. If the desired level of consciousness is not obtained after waiting an additional 45 seconds, a further dose of 0.2 mg (2 mL) can be injected and repeated at 60-second intervals where necessary (up to a maximum of 4 additional times) to a maximum total dose of 1 mg (10 mL). Management of Suspected Benzodiazepine Overdose in Adult Patients: the recommended initial dose of ROMAZICON is 0.2 mg (2 mL) administered intravenously over 30 seconds. If the desired</p> |

12A

128

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                                                                                                               | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                                                                                                                                                      | level of consciousness is not obtained after waiting 30 seconds, a further dose of 0.3 mg (3 mL) can be administered over another 30 seconds. Further doses of 0.5 mg (5 mL) can be administered over 30 seconds at 1-minute intervals up to a cumulative dose of 3 mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|            |                      | MILTIRONE                                                                                                                                            | <i>The below doses are based on scientific research, publications, traditional use, or expert opinion. Many herbs and supplements have not been thoroughly tested, and safety and effectiveness may not be proven. You should read product labels, and discuss doses with a qualified healthcare provider before starting therapy.</i><br>Standardization: There is no widely accepted standardization or well-studied dosing of mitirone, and many different doses are used traditionally. Adults (18 years and older): <i>By mouth:</i> Oral dosing has not been studied in well-conducted trials in humans, and therefore no specific dose can be recommended. <i>By injection:</i> In research from the 1970s, an 8 milliliter injection of mitirone (16 grams of the herb) was given intravenously (diluted in 500 milliliters of a 10% glucose solution) for up to four weeks for ischemic stroke. Safety and effectiveness have not been established for this route of administration and it cannot not recommended at his time. Children (younger than 18 years): There is not enough scientific evidence to recommend the safe use of danshen in children, and it should be avoided due to potentially serious side effects. |
|            | FLAVONOIDS           | They have been classified according to their chemical structure, and are usually subdivided into 6 subgroups:<br><br>Flavonols, including Quercetin, | N.A.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

129

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING                                                                                                                                                                                                                                      | DOSAGE                                                              |
|------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| DOPAMINE   | ERGOT                | Kaempferol, Myricetin, Isorhamnetin                                                                                                                                                                                                                         | The dose of bromocriptine will be different for different patients. |
|            |                      | Flavones, including Luteolin, Apigenin                                                                                                                                                                                                                      |                                                                     |
|            |                      | Flavanones, including Hesperetin, Naringenin, Eriodictyol                                                                                                                                                                                                   |                                                                     |
|            |                      | Flavan-3-ols, including (+)-Catechin, (+)-Galocatechin, (-)-Epicatechin, (-)-*Epigallocatechin, (-)-Epicatechin 3-gallate, (-)-Epigallocatechin 3-gallate, Theaflavin, Theaflavin 3-gallate, Theaflavin 3'-gallate, Theaflavin 3,3' digallate, Thearubigins |                                                                     |
| DOPAMINE   | ERGOT                | Isoflavones, including Genistein, Daidzein, Glycitein                                                                                                                                                                                                       | The dose of bromocriptine will be different for different patients. |
|            |                      | Anthocyanidins, including Cyanidin, Delphinidin, Malvidin, Pelargonidin, Peonidin, Petunidin                                                                                                                                                                |                                                                     |



130

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS              | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                      |                        | change your dose over several weeks as needed. Teenagers less than 15 years of age and children—Use and dose must be determined by your doctor.<br>For pituitary tumors: Adults and teenagers 15 years of age or older—At first, 1.25 milligrams (mg) two or three times a day taken with meals. Then your doctor may change your dose over several weeks as needed. Teenagers less than 15 years of age and children—Use and dose must be determined by your doctor.                                                                                                           |
| PRESCRIPTION STIMULANTS |                      | METHYLPHENIDATE        | Methylphenidate comes in 5 mg, 10mg and 20 mg tablets.<br>ADULTS<br>Tablets: Administer in divided doses, 2 or 3 times daily, preferably 30 to 45 minutes before meals.<br>Average dosage is 20 to 30 mg daily. Some patient may require 40 to 60 mg daily. In others, 10 to 15 mg daily will be adequate.<br>FOR CHILDREN, DOSAGES SHOULD BE INITIATED IN INCREMENTS<br>Days 1-3: One 5 mg tablet per day<br>Days 4 -6: Two 5 mg tablets per day<br>Add one pill every fourth day until a dosage of 20 mg per day is achieved.<br>Daily dosage above 60 mg is not recommended. |
|                         |                      | ADDERALL.              | Attention Deficit Disorder with Hyperactivity: Not recommended for children under 3 years of age. In children from 3 to 5 years of age, start with 2.5 mg daily; daily dosage may be raised in increments of 2.5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. In children 6 years of age and older, start with 5 mg once or twice daily; daily dosage may be raised in increments of 5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. Only in rare cases will it be necessary to exceed a total of 40 mg per day. Give                                |

131

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------|----------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | first dose on awakening; additional doses (1 or 2) at intervals of 4 to 6 hours. Where possible, drug administration should be interrupted occasionally to determine if there is a recurrence of behavioral symptoms sufficient to require continued therapy.<br>Narcolepsy: Usual dose 5 mg to 60 mg per day in divided doses, depending on the individual patient response. Narcolepsy seldom occurs in children under 12 years of age; however, when it does, dextroamphetamine sulfate may be used. The suggested initial dose for patients aged 6-12 is 5 mg daily; daily dose may be raised in increments of 5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. In patients 12 years of age and older, start with 10 mg daily; daily dosage may be raised in increments of 10 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. If bothersome adverse reactions appear (e.g., insomnia or anorexia), dosage should be reduced. Give first dose on awakening; additional doses (1 or 2) at intervals of 4 to 6 hours. |
|            |                      | DEXEDRINE              | Narcolepsy. Usual dose 5 to 60 mg per day in divided doses, depending on the individual patient response. Narcolepsy seldom occurs in children under 12 years of age; however, when it does Dextedrine (dextroamphetamine sulfate) may be used. The suggested initial dose for patients aged 6 to 12 is 5 mg daily; daily dose may be raised in increments of 5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. In patients 12 years of age and older, start with 10 mg daily; daily dosage may be raised in increments of 10 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. If bothersome adverse reactions appear (e.g. insomnia or anorexia), dosage should be reduced. <i>Spancule</i> capsules may be used for once-a-day dosage wherever appropriate. With tablets give first dose on awakening, additional doses (1 or 2) at intervals of 4 to 6 hours.                                                                                                                                                         |

132

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|----------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGONISTS   | ALKALOIDS            |                        | <p><i>Follow your doctor's orders or the directions on the label. The following information includes only the average doses of bromocriptine. If your dose is different, do not change it unless your doctor tells you to do so. The number of capsules or tablets that you take depends on the strength of the medicine. Also, the number of doses you take each day, the time allowed between doses, and the length of time you take the medicine depend on the medical problem for which you are taking bromocriptine.</i></p> <p>For oral dosage forms (capsules and tablets): For infertility, male hormone problem (male hypogonadism), starting the menstrual cycle (amenorrhea), or stopping abnormal milk secretion from nipples (galactorrhea): Adults and teenagers 15 years of age or older—At first, 1.25 to 2.5 milligrams (mg) once a day taken at bedtime with a snack. Then your doctor may change your dose by 2.5 mg every three to seven days as needed. Doses greater than 5 mg a day are taken in divided doses with meals or at bedtime with a snack. Teenagers less than 15 years of age and children—Use and dose must be determined by your doctor.</p> <p>For lowering growth hormone (acromegaly): Adults and teenagers 15 years of age or older—At first, 1.25 to 2.5 milligrams (mg) once a day taken at bedtime with a snack for three days. Then your doctor may change your dose by 1.25 or 2.5 mg every three to seven days as needed. Doses greater than 5 mg are divided into smaller doses and taken with meals or at bedtime with a snack. Teenagers less than 15 years of age and children—Use and dose must be determined by your doctor.</p> <p>For Parkinson's disease: Adults and teenagers 15 years of age or older—At first, 1.25 milligrams (mg) one or two times a day taken with meals or at bedtime with a snack. Then your doctor may</p> |

133

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THE PRESENT INVENTION

| DRUG CLASS | SECONDARY DRUG CLASS | EXEMPLARY DRUG LISTING | DOSAGE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            |                      |                        | Attention Deficit Disorder with Hyperactivity. Not recommended for pediatric patients under 3 years of age. In pediatric patients from 3 to 5 years of age, start with 2.5 mg daily, by tablet daily dosage may be raised in increments of 2.5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. In pediatric patients 6 years of age and older, start with 5 mg once or twice daily, daily dosage may be raised in increments of 5 mg at weekly intervals until optimal response is obtained. Only in rare cases will it be necessary to exceed a total of 40 mg per day. <i>Spansule</i> capsules may be used for once-a-day dosage wherever appropriate. With tablets, give first dose on awakening additional doses (1 or 2) at intervals of 4 to 6 hours. |

# CLAIMS

We claim:

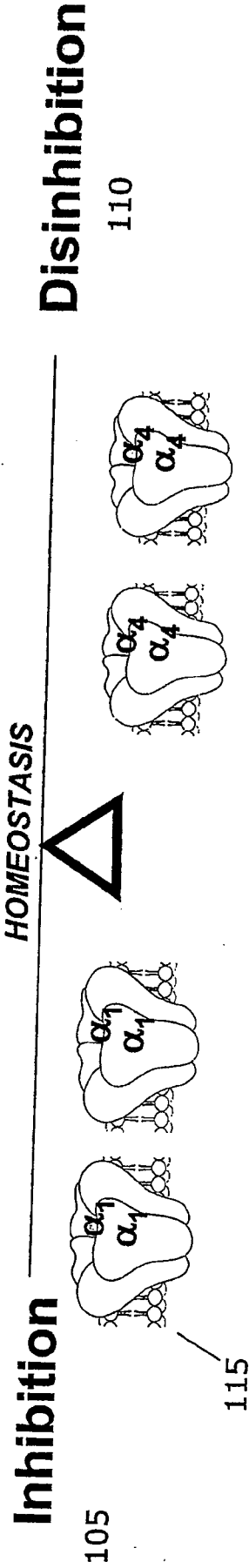
1. Use of a GABA<sub>A</sub> receptor expression modulator in the manufacture of a medicament to treat addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana.
2. The use of claim 1 wherein the GABA<sub>A</sub> receptor modulator is flumazenil.
3. The use of claim 2 wherein the flumazenil is administered between 0.5 and 10 mg/day.
4. The use of claim 2 wherein the flumazenil is administered between 1.5 and 2.5 mg/day.
5. Use of a neurosteroid production inhibitor in the manufacture of a medicament to treat addiction to antidepressants, opiates, nicotine or marijuana.
6. The use of claim 5 wherein the neurosteroid production inhibitor is a 5- $\alpha$ -reductase inhibitor.
7. The use of claim 6 wherein the 5- $\alpha$ -reductase inhibitor is finasteride.
8. The use of claim 7 wherein the finasteride is administered at about 5mg/day.
9. A method of treating addiction to anti-depressants, opiates, nicotine or marijuana comprising the step of administering a compound that selectively modulates GABA<sub>A</sub> receptor expression.
10. The method of claim 9 wherein the compound is flumazenil.
11. The method of claim 10 wherein flumazenil is administered in a therapeutically effective quantity.
12. The method of claim 11 wherein the therapeutically effective quantity of flumazenil is between 0.5 mg/day and 10 mg/day.
13. The method of claim 10 wherein flumazenil is administered at a rate of between 0.1 and 0.3 mg over predetermined time intervals for a total administration of between 0.5 mg/day and 10 mg/day.
14. The method of claim 13 wherein the predetermined time interval is in the range of 1 and 15 minutes.
15. The method of claim 10 wherein flumazenil is administered at a rate of between 0.1 and 0.3 mg over predetermined time intervals for a total administration of between 1.0 mg/day and 3.0 mg/day.
16. The method of claim 10 wherein flumazenil is administered at a rate of between 0.1 and 0.3 mg over predetermined time intervals for a total administration of between 1.5 mg/day and 2.5 mg/day.

17. The method of claim 9 further comprising the step of administering an inhibitor of neurosteroid production prior to the step of administering the compound that selectively modulates GABAA receptor expression.
18. The method of claim 17 wherein the inhibitor of neurosteroid production is a 5-alpha-reductase inhibitor.
19. The method of claim 18 wherein the 5-alpha-reductase inhibitor is finasteride.
20. The method of claim 19 wherein the finasteride is administered in a therapeutically effective quantity.
21. The method of claim 20 wherein said therapeutically effective quantity of finasteride is 5 mg/day.
22. A method of treating addiction to anti-depressants, opiates, nicotine or marijuana comprising the steps of:
  - assessing a patient for treatment compatibility;
  - preparing the patient for treatment; and
  - administering a compound that selectively modulates GABAA receptor expression to the patient.
23. The method of claim 22 wherein the step of preparing the patient for treatment includes withdrawing the patient from current treatment.
24. The method of claim 22 wherein the step of preparing the patient for treatment includes placing the patient in a state of withdrawal.
25. The method of claim 24 wherein the patient is a female patient and the female patient may be placed in a state of withdrawal by actively modulating said patient's progesterone levels with contraceptives.
26. The method of claim 24 wherein the patient is placed in a state of withdrawal by administering an inhibitor of neurosteroid production.

136

Figure 1

100



*GABA<sub>A</sub> Receptor Modulation*  *Reduced Inhibition*

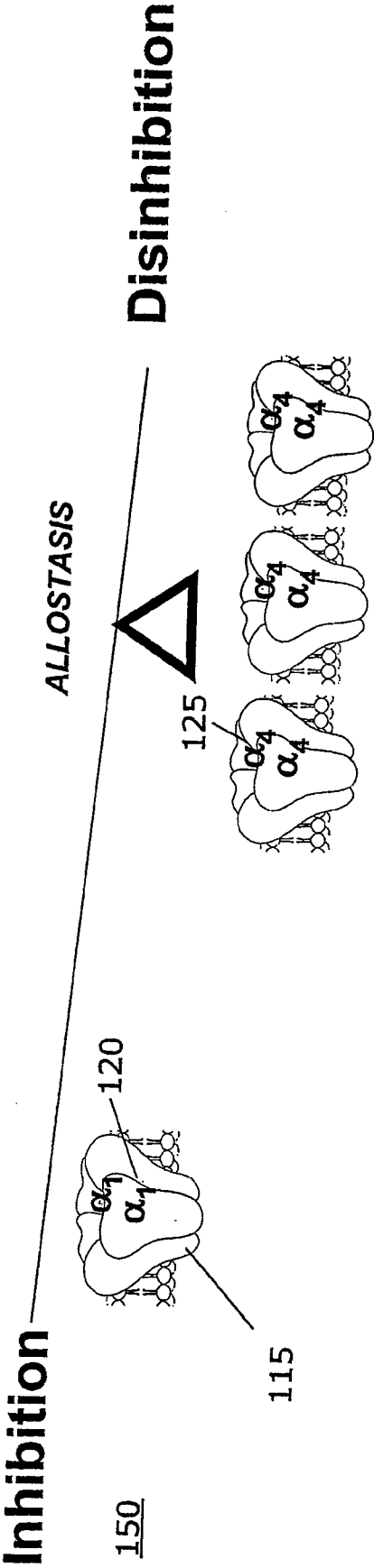
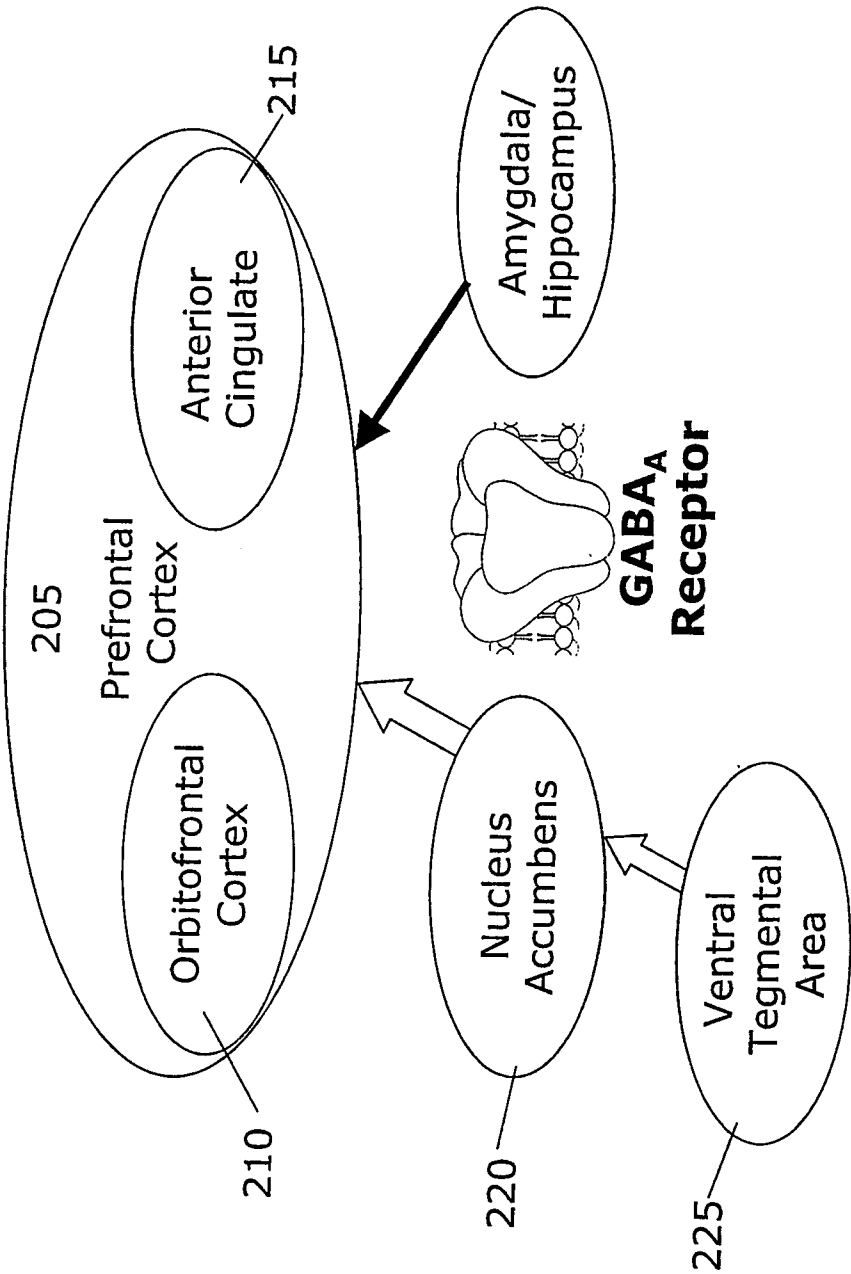


Figure 2



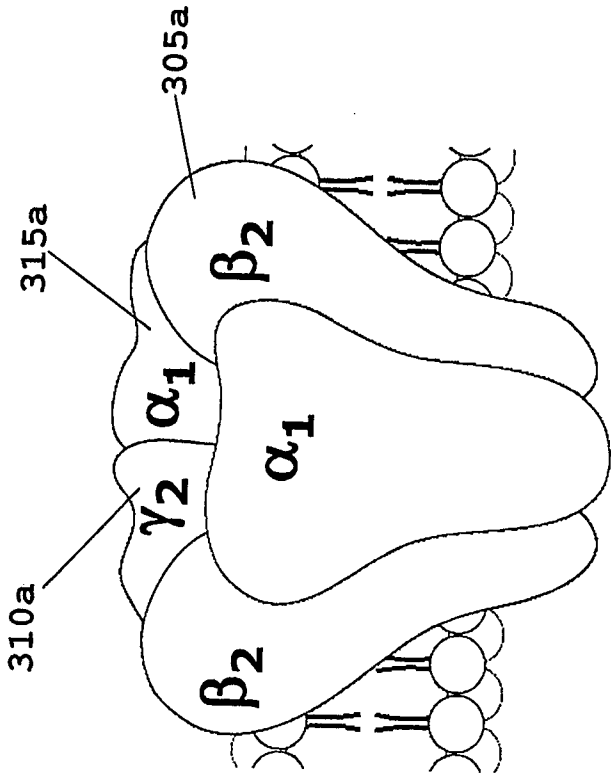
200



138

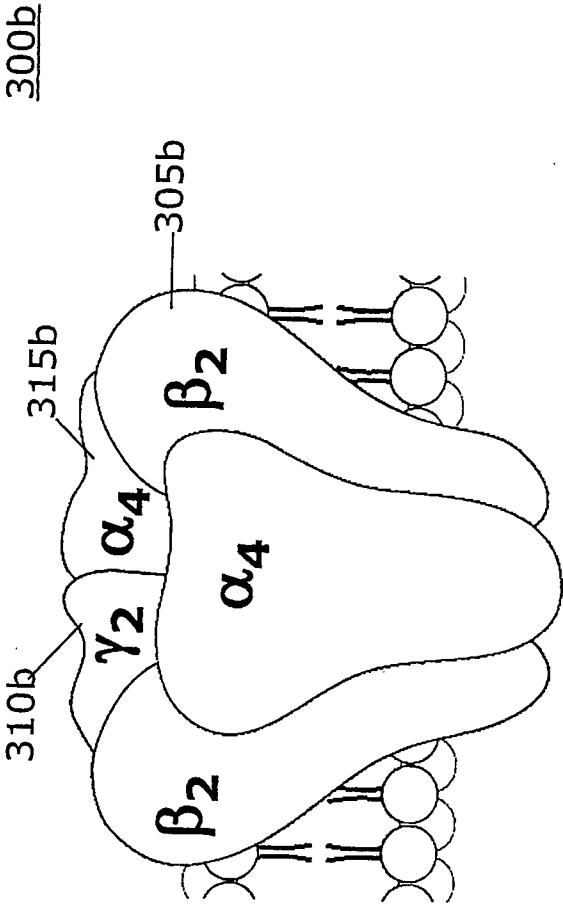
Figure 3a

300a



139

Figure 3b

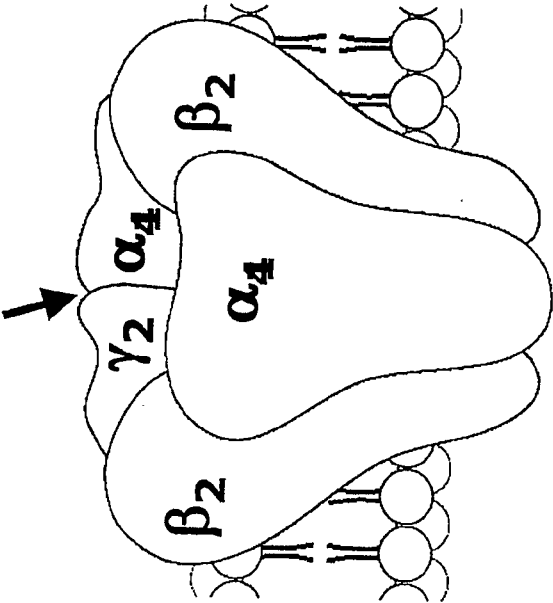


140

5/6

**Figure 3c**

**BDZ does not bind  
at  $\alpha_4$  subunits**

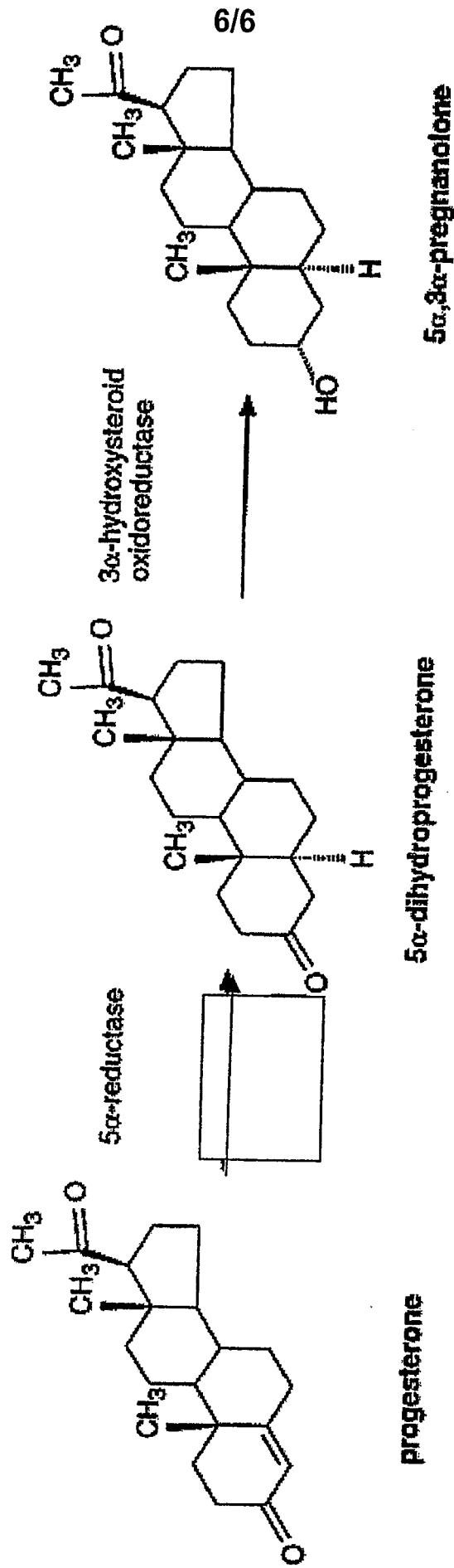


**Withdrawal**

**Depression  
Anxiety  
Impulsivity  
Dysphoria**

24

Figure 4



**MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO DE SUSTANCIAS Y**  
**DEPENDENCIA**

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

5

La presente invención está basada, para prioridad, en la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Número 60/669,033, titulada "Improved Method for the Treatment of Substance Abuse", presentada en Abril 7, 2005, la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Número 60/728,979, titulada

10 "Methods for the Treatment of Substance Abuse and Dependence", presentada en Octubre 21, 2005, y la Solicitud de Patente Provisional Estadounidense Número 60/729,013, titulada "Methods for Treating Anxiety-Related Diseases", presentada en Octubre 21, 2005.

15 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se relaciona con métodos y composiciones para tratar y aliviar los síntomas y la enfermedad asociada con las indicaciones causadas por un impulso fisiológico para aliviar una sensación de ansiedad. Más

20 específicamente, la presente invención se relaciona con los métodos de y las composiciones para tratar y aliviar los síntomas asociados con abstinencia y abuso de sustancia. La presente invención se relaciona con métodos de y composiciones para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina y marihuana.

25

La presente invención también se relaciona con una metodología para diagnosticar una persona en un estado de receptor GABA<sub>A</sub> alterado. En particular,

143

la metodología está dirigida a determinar la receptividad relativa de un paciente con las metodologías de tratamiento de la presente invención al medir cualitativa o cuantitativamente los niveles de progesterona en un paciente, o, más preferiblemente, con los niveles de alopregnanolona dentro del cerebro del

5 paciente.

La presente invención también se relaciona con una metodología de tratamiento que, en una primera etapa, mejora la receptividad fisiológica del paciente al tratamiento. En particular, la metodología está dirigida a evitar la

10 regulación hacia arriba de los esteroides neuroactivos endógenos o subregular activamente la producción de esteroides neuroactivos endógenos para evitar los efectos de tolerancia cruzada entre sustancias endógenas y exógenas.

La presente invención también se relaciona con una metodología de

15 tratamiento que, en una segunda etapa, emplea los métodos y las composiciones para modular la expresión de ciertas subunidades receptoras GABAA, tratando así los síntomas de abstinencia, asociados con la dependencia y adicción fisiológica y psicológica en un plan de tratamiento comprensivo. La presente invención también se relaciona con emplear opcionalmente programas de tratamiento convencional

20 en combinación con métodos de y composiciones de la presente invención en un plan de tratamiento comprensivo.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con métodos de, dispositivos para, y protocolos de tratamiento para utilizar composiciones

25 farmacéuticas de una clase de compuestos que modulan directa o indirectamente GABAA al modular la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA.

La presente invención también se relaciona con una clase de compuestos, y métodos para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA. Más específicamente, el compuesto de elección es uno que a) actúe como un agonista parcial de GABAA; b) inhiba la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA y/o incremente la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA a la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA; y c) no origine la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA y/o no origine la disminución de la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA a la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA una vez que la composición ya no está presente en el sistema del paciente.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El abuso y la adicción a las sustancias es una enfermedad neurológica multifactorial. Durante el tiempo, la exposición repetida a varias sustancias, tanto endógenas como exógenas, origina la modificación de los circuitos de neurotransmisión y adaptación en cascadas de señalización post-receptor. Existen varios efectos de esta modificación neuronal. Entre ellas, existe una reducción en la capacidad de recompensas naturales para activar las vías de recompensa que conducen a la motivación y estado de ánimo deprimido y una compulsión incrementada para compensar el cambio fisiológico.

Mientras la percepción común de la adicción subyacente es que de un (circuito de recompensa), el placer puede no ser necesariamente un ímpetu suficientemente fuerte para controlar personas hacia sus adicciones. Luego, el comportamiento adictivo surge de un deseo intenso de manejar y/o evitar la ansiedad que surge cuando alguien está experimentando abstinencia.

Tratamientos adicionales para la dependencia de la sustancia, tal como el abuso de benzodiazepinas, se han basado en terapia de comportamiento-cognitivo o terapia de droga, o una combinación de estas. Los métodos  
5 convencionales de tratamiento fallan, sin embargo, en que ellos no controlan los cambios físicos químicos que ocurren con la adicción y la dependencia. Así, los tratamientos convencionales para controlar los síntomas de abstinencia y drogadicción de sustancias adictivas ha tenido éxito limitado y frecuentemente tiene efectos colaterales indeseados.

10

Por lo tanto lo que se necesita son métodos mejorados de, composiciones para, y protocolos de tratamiento para evitar adicción fisiológica a, y dependencia fisiológica de las sustancias adictivas.

15

También lo que se necesita es una metodología de tratamiento mejorado para controlar drogadicción y síntomas de abstinencia originados por el abuso de las sustancias.

20

También lo que se necesita es una metodología mejorada y protocolo para tratar el abuso de sustancias, que resulta en índices reducidos de retiro de pacientes.

## RESUMEN DE LA INVENCION

25

De acuerdo con su mayor aspecto y lo ampliamente establecido, la presente invención se dirige hacia métodos de, y composiciones para, preparar un paciente para el tratamiento y modular la expresión de ciertas subunidades del



146

receptor GABAA. Por lo tanto la presente invención trata los síntomas de abstinencia asociados con la adicción psicológica y la dependencia fisiológica sobre varias sustancias exógenas y endógenas en el contexto de un plan de tratamiento comprensivo de tratamiento farmacológico y/o de comportamiento.

5

La metodología tratamiento de múltiples fases de la presente invención emplea uno o más compuestos para reestablecer cambios fisicoquímicos en un paciente que está experimentando abstinencia de sustancias adictivas y/o que inducen dependencia, que incluyen pero no se limitan a opioides y derivados,  
10 nicotinas, benzodiazepinas, cafeína, cannabis, o drogas antidepresivas.

La presente invención se relaciona con métodos y composiciones para tratar y aliviar síntomas y enfermedades asociadas con indicaciones originadas por un impulso fisiológico para aliviar una sensación de ansiedad. Más  
15 específicamente, la presente invención se relaciona con métodos y composiciones para tratar y aliviar síntomas asociados con el abuso de sustancias y abstinencia. En una modalidad, se trata un paciente con una composición de una clase de compuestos que modulan directa o indirectamente el GABAA al modular la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub>.

20

La presente invención también suministra métodos que, en una primera etapa, mejoran una receptividad fisiológica del individuo al tratamiento. En particular, la metodología está dirigida a prevenir la regulación hacia arriba de los esteroides neuroactivos endógenos o regular activamente hacia abajo la  
25 producción de esteroides neuroactivos endógenos para evitar la tolerancia cruzada.

147

La presente invención también suministra métodos que, en una segunda etapa, emplea métodos de, y composiciones para, modular la expresión de ciertas subunidades de receptor GABAA, tratando así los síntomas de abstinencia asociados con la adicción psicológica y fisiológica y la dependencia en un plan de tratamiento comprensivo. La presente invención también se relaciona con emplear 5 opcionalmente programas de tratamiento convencionales en combinación con los métodos de y composiciones de la presente invención en un plan de tratamiento comprensivo.

10 También se proporcionan métodos para tratar la adicción a los antidepresivos al administrar un compuesto de una clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA. En una modalidad, el método incluye las etapas de evaluar un paciente para compatibilidad de tratamiento; preparar un paciente para tratamiento y administrar un compuesto de 15 la clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA a un paciente.

También se proporcionan métodos para tratar la adicción a los opioides que comprenden la etapa de administrar un compuesto de una clase de compuestos 20 que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA. En una modalidad, el método incluye las etapas de evaluar un paciente para compatibilidad de tratamiento; preparar un paciente para tratamiento; y administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA a un paciente.

25

También se proporcionan métodos para tratar la adicción a la nicotina cuando el método incluye las etapas de evaluar un paciente para compatibilidad

128

de tratamiento; preparar un paciente para tratamiento; y administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA a un paciente.

5 También se proporcionan métodos para tratar la adicción a la marihuana en donde el método incluye las etapas de evaluar un paciente para compatibilidad de tratamiento; preparar un paciente para tratamiento; y administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión del receptor GABAA al paciente.

10

La presente invención también suministra una clase de compuestos, y métodos para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA. Más específicamente, el compuesto de elección es uno que a) actúe como un agonista parcial de GABAA; b) inhiba la  
15 sobrerregulación de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA y/o incremente la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub> a la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA; y c) no origine la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA y/o no cause la disminución de la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA a la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA una vez  
20 que la composición ya no está presente en el sistema del paciente.

Es por lo tanto un objeto de la invención suministrar métodos y composiciones para inhibir la formación de neuroasterioides.

25 Es otro objeto de la invención suministrar métodos y composiciones para modular los canales de cloruro tales como los receptores GABAA.

149

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos y composiciones para tratar síntomas de abuso de sustancias estimulantes.

Es otro objeto de la invención proporcionar métodos y composiciones para  
5 tratar la adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.

Otro objeto de la invención es suministrar el uso de un modulador del receptor GABAA en la preparación de un medicamento para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.

10

Otro objeto de la invención es suministrar el uso de un inhibidor de la producción de neuroesteroide en la preparación de un medicamento para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.

15 Estos y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes después de una revisión de la siguiente descripción detallada de las modalidades descritas y las reivindicaciones descritas, y de los dibujos suministrados.

## 20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La Descripción Detallada se debe considerar a la luz de los dibujos, como se describen en resumen a continuación:

25 La Figura 1 ilustra el espectro entre la inhibición y la inhibición sustancial o completamente reducida por vía de la modulación alostérica directa y/o indirecta del GABAA;

170

La Figura 2 ilustra el mecanismo de filtro del pensamiento interno en el cerebro de una persona;

5 La Figura 3a es una primera presentación esquemática de una pluralidad de las subunidades del receptor GABAA;

La Figura 3b es una segunda presentación esquemática de una pluralidad de las subunidades de receptor GABA<sub>A</sub>;

10

La Figura 3c es una ilustración de la insensibilidad del receptor GABA<sub>A</sub> modulado a las benzodiazepinas. Nótese que la subunidad  $\alpha 1$ : los receptores GABA<sub>A</sub> que contienen  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  son los receptores GABA más comunes en el cerebro.

15

La Figura 4 es un diagrama químico del bloqueo de la conversión de progesterona a alopregnanolona por vía de los inhibidores de la producción neuroesteroide.

## 20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

### I. INTRODUCCIÓN

La adicción a las drogas es un trastorno caracterizado por la toma  
25 compulsiva de drogas, pérdida de control sobre la toma, y deterioro de la función social y ocupacional. Cambios homeostáticos en la función de recompensa conduce a la toma excesiva de droga, que proporciona una estructura con la que se

151

identifican los mecanismos neurobiológicos involucrados en el desarrollo de la adicción a las drogas. Estudios neurofarmacológicos han proporcionado evidencia para la desregulación de mecanismos neuroquímicos específicos en circuitos de tensión y recompensa cerebrales que resultan en reforzamiento negativo o esencialmente, eficacia reducida de vías de recompensa cerebrales, que resultan adicionalmente en adicción. El modelo homeostático integra neuroadaptaciones, moleculares, celulares y de circuitos en sistemas motivacionales cerebrales producidos por ingestión crónica de droga con vulnerabilidad genética. Los cambios en el estado de ánimos positivos y negativos se correlacionan fuertemente con la homeostasis en la dependencia de sustancias. Adicionalmente, se ha mostrado que el abuso de sustancias conduce a alteraciones prolongadas en respuestas neurofisiológicas para el factor de liberación de corticotrofina (CRF) y neuropéptidos Y (NPY), péptidos conocidos por influenciar respuestas de tensión.

El abuso de sustancias, sin embargo, se puede caracterizar más exactamente como una enfermedad adicional caracterizada por una necesidad del individuo para evitar efectos adversos. En una situación de abstinencia posterior y de tendencia típica, la exposición repetida a las drogas origina disfunción neurológica que se representa en movimiento de una cascada de cambios por lo que se modifican motivación y el control (por vía del cuerpo calloso anterior), recompensa (por vía del núcleo accumbens y el área ventro tegmental), y funciones de aprendizaje y memoria (por vía del núcleo amigdalino y el hipocampo) se modifican, que resultan en la pérdida de influencia inhibitoria cortical (corteza orbito frontal, en donde se ubica el control). Esta pérdida de control inhibitorio contribuye a la drogadicción y comportamiento irracional para obtener y consumir drogas sin importar las consecuencias, a pesar del hecho, que, en muchos casos, el centro de recompensa se reduce sensiblemente.

152

El sistema GABAérgico, responsable de la mayor parte del control inhibitor, empieza típicamente con el receptor GABA<sub>A</sub> y los receptores de glutamato en equilibrio halostático. El equilibrio halostático se refiere al complemento normal de los receptores sobre la membrana celular en un individuo normal que no experimenta dependencia, tolerancia, o abstinencia. La toma de una sustancia particular conduce al sensación de recompensa y reduce la ansiedad en un sujeto. La "sustancia" se define como cualquier sustancia que aliviará la ansiedad. El uso a largo plazo y la posterior abstinencia de una sustancia, sin embargo, origina una desregulación GABA mediada a través de los receptores GABA<sub>A</sub>, que originan que el glutamato y los receptores GABA<sub>A</sub> pierdan su equilibrio halostático relativo, que resulta adicionalmente en niveles de inhibición modificados.

Así, cuando el receptor GABA<sub>A</sub> se desregula, la manifestación clínica de esta desregulación es inicialmente ansiedad. Adicionalmente, la ansiedad se acompaña frecuentemente por comportamiento compulsivo. Ciertos comportamientos compulsivos tal como pero no limitado al abuso de las drogas, juegos, actividad sexual compulsiva, y jugar compulsivamente juegos de video, puede conducir a euforia incrementada, producción de neuroasteroides y simulación cerebral. La discontinuación posterior de estas actividades puede resultar en síndrome de abstinencia que se manifiesta en si mismo a través de ansiedad elevada y desregulación del regulador GABA<sub>A</sub>.

En un sujeto no dependiente, la mayor parte del receptor GABA<sub>A</sub> común en el cerebro, es el receptor  $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ , que es un receptor sensible a las benzodiazepinas. La subunidad  $\alpha_1$  es un sitio de unión importante para las benzodiazepinas. Durante la abstinencia de una persona de una sustancia activa,



la cantidad de subunidades  $\alpha_1$  se reduce con relación a la cantidad de subunidades  $\alpha_4$ . El retiro de la sustancia origina frecuentemente síntomas de depresión, ansiedad, impulsividad, y disforia, ya que la toma GABAA se reduce debido al número reducido de subunidades  $\alpha_1$  del receptor GABAA con relación a subunidades  $\alpha_4$  del receptor GABAA. Las benzodiazepinas no se unen favorablemente a la subunidad  $\alpha_4$ , por lo tanto, el receptor  $\alpha_4\beta_2\gamma_2$  se considera un receptor insensible a las benzodiazepinas. Las personas que tienen una alta cantidad de subunidades del receptor  $\alpha_4$  con relación a las subunidades del receptor  $\alpha_1$  se puede considerar que están en un "estado de abstinencia". La presente invención se dirige hacia la reclasificación de un individuo para un estado de no abstinencia, o un balance del receptor "normal", de un "estado de abstinencia".

La presente invención también está dirigida hacia métodos de y composiciones para tratar y aliviar los síntomas y enfermedades asociadas con las indicaciones originadas por un manejo fisiológico para aliviar una sensación de ansiedad. La presente invención también se dirige hacia métodos de y composiciones para tratar y aliviar síntomas asociados con la abstinencia y abuso de sustancias.

20

La presente invención se dirige adicionalmente hacia una clase de compuestos, y métodos, para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>. Mas específicamente, el compuesto de elección es uno que a) actúa como un agonista parcial del GABA<sub>A</sub>; b) inhibe la regulación ascendente de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> y /o incrementa la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub> para la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub>; y c) no origina la regulación ascendente de la

25



154

subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> y/o no origina la reducción de la proporción relativa de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub> para la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> luego que la composición no esta mas presente en el sistema del paciente.

5        La presente invención también está dirigida a la metodología para diagnosticar una persona en un estado de receptor GABA<sub>A</sub> alterado. En particular, la metodología está dirigida a determinar la receptividad relativa de un paciente a las metodologías de tratamiento de la presente invención al medir los niveles de progesterona en un paciente, o más preferiblemente, los niveles de  
10    alopregnanolona dentro del cerebro del paciente.

La presente invención también está dirigida a una metodología de tratamiento que, en una primera etapa, mejora una receptividad fisiológica del paciente al tratamiento. En particular, la metodología está dirigida a prevenir la  
15    regulación hacia arriba de los esteroides neuroactivos endógenos o a la regulación activamente hacia debajo de la producción de los esteroides neuroactivos endógenos a evitar la tolerancia cruzada.

La presente invención está dirigida a emplear opcionalmente programas de  
20    tratamiento convencionales antes de o en conjunto con los métodos de y las composiciones de la presente invención en un plan de tratamiento comprensivo.

La presente invención también está dirigida a una metodología de tratamiento que, en una segunda etapa, emplea los métodos de y las  
25    composiciones para modular la expresión de ciertas subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>, en combinación con programas de tratamiento convencionales, de esta

153

manera tratarlos síntomas de abstinencia asociados con dependencia y adicción fisiológica o psicológica en un plan de tratamiento comprensivo.

Más específicamente, la presente invención está dirigida a los métodos de, 5 dispositivos para, y protocolos de tratamiento para utilizar las composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que modulan directa o indirectamente el GABAA al modular la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA.

La presente invención está dirigida adicionalmente a métodos de, 10 dispositivos para, y protocolos de tratamiento para tratar abusos de sustancias, dependencia y tolerancia.

## II. EL SISTEMA GABAérgico

### a. ÁCIDO GAMA –AMINO BUTÍRICO (GABA)

15

El GABA es un neurotransmisor que actúa en la sinapsis inhibitoria en el cerebro y la columna vertebral. El sistema GABA se encuentra, entre otros lugares, en el hipocampo, un área del cerebro asociada con la formación de la memoria. El ácido glutámico, o el glutamato, es importante en la función del 20 cerebro, como un neurotransmisor excitatorio y como un precursor para la síntesis del GABA en las neuronas GABAérgicas. El glutamato activa tanto los receptores ionotrópicos como glutamato metabotrópicos, descritos en detalle adelante. Las señales GABA interfieren con el registro y la consolidación de la etapas de la formación de memoria.

25

### b. TIPOS DE RECEPTOR GABA

156

Los receptores GABA son un grupo de receptores con GABA como su ligando endógeno. Varias clases de receptores GABA son conocidos, incluyendo los receptores ionotrópicos, que son ellos mismos canales de iones, y los receptores metabotrópicos, que son receptores acoplados a la proteína G que abren los canales de ión por vía de los intermedios. El glutamato y el GABA median sus acciones por medio de la activación de sus receptores.

Los receptores GABA ionotrópicos (receptores GABA<sub>A</sub>) están basados en la presencia de ocho familias de subunidades que consisten de 21 subunidades ( $\alpha_{1-4}$ ,  $\beta_{1-4}$ ,  $\gamma_{1-4}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho_{1-3}$ ) y despliega una homogeneidad extraordinariamente estructural. Los receptores GABA<sub>A</sub> están compuestos de cinco subunidades homólogas circularmente dispuestas y son sitios importantes de la activación de la droga. Más a menudo, los isómeros del receptor GABA<sub>A</sub> comprenden dos subunidades  $\alpha$ , dos subunidades  $\beta$  y una subunidad  $\gamma$ . Los receptores GABA metabotrópicos (receptores GABA<sub>B</sub>) consisten de dos subunidades: GABA<sub>B1</sub> y GABA<sub>B2</sub>— las respuestas fisiológicas que siguen a la activación de los receptores GABA<sub>B</sub> requieren el co-ensamblamiento de los receptores GABA<sub>B1</sub> y GABA<sub>B2</sub> — GABA<sub>C</sub> también existen nativamente.

#### 20 c. SUBUNIDADES DE RECEPTOR GABA<sub>A</sub>

El sistema receptor GABA<sub>A</sub> está implicado en un número de afecciones del sistema nervioso central, haciendo los ligandos del receptor GABA<sub>A</sub> potenciales agentes terapéuticos. Los receptores GABA<sub>A</sub> son canales de iones de puerta de ligando que pertenecen a la misma superfamilia de los receptores como los receptores de la glicina, los nicotínicos colinérgicos, y la serotonina 5HT<sub>3</sub>. La función mejorada de varios receptores GABA<sub>A</sub> cuenta para las acciones

(5)

principales de las benzodiazepinas, descritas en gran detalle adelante. Además, un número de compuestos han exhibido selectividad funcional para los receptores GABAA.

5 El complejo del receptor GABA<sub>A</sub> es una estructura de proteína receptora pentamérica formada al co-ensamblar las subunidades de siete diferentes clases. Cinco subunidades están situadas en una disposición circular que circunda un poro central permeable de cloro. Se ha sugerido que el mecanismo para la abertura del canal inducido por el ligando en los receptores de acetilcolina  
10 nicotínicos involucran las rotaciones de las subunidades en el dominio de unión del ligando. Asumiendo que los receptores GABAA utilizan un mecanismo similar para la abertura del canal, en razón a que los receptores GABA<sub>A</sub> pertenecen a la misma superfamilia como los receptores de acetilcolina nicotínicos, los sustituyentes grandes pueden interferir con la abertura del canal (impedimento  
15 estérico) que resulta en los efectos antagónicos de ciertos compuestos. Además, la activación de los receptores GABA influenciará otros varios sistemas, que finalmente dan como resultado una modificación aguda general de la función total del sistema nervioso central.

20 La combinación particular de las subunidades produce los receptores con diferentes propiedades farmacológicas y fisiológicas, sin embargo, la composición del receptor GABAA no es inmutable. La abstinencia de las benzodiazepinas ansiolíticas, que producen sus efectos al facilitar la inhibición mediada por el receptor GABA<sub>A</sub>, produce un incremento en los niveles de mRNA de estado  
25 continuo del mRNA de la subunidad  $\alpha_4$  y  $\beta_1$  tanto en la corteza como en el hipocampo. Se debe notar que la subunidad  $\delta$  está a menudo asociada con los subtipos del receptor GABAA que contiene la subunidad  $\alpha_4$ .

Los receptores GABA y GABAA están involucrados en estados de enfermedad tales como ataques, depresión, ansiedad y desordenes del sueño. El GABA y algunos de los otros agonistas receptores del GABAA que actúan indirecta o directamente (miméticos- GABA), incluyendo la alopregnanolona y la tetrahydrodesoxicosterona respectivamente, se unen específicamente a un sitio de reconocimiento localizado en la interfase entre una subunidad  $\alpha$  y una  $\beta$ . Las benzodiazepinas clásicas, sin embargo, tales como el diazepam y el flunitrazepam, se unen a un sitio alostérico localizado en la interfase entre una subunidad  $\alpha$  y una subunidad  $\gamma$ .

Más específicamente, el GABA se une a la hendidura entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , una acción que abre la puerta del canal de cloruro para permitir el influjo de los iones cloruro en la célula. Esto típicamente hiperpolariza la célula, teniendo una acción inhibitoria sobre la actividad neuronal, al hacer el potencial de la membrana de la célula más negativo, y consecuentemente, incrementar el umbral de despolarización para generar una acción potencial.

Las drogas más depresivas y sedantes tales como los tranquilizadores de benzodiazepina, barbitúricos, anestésicos y alcohol se cree que tiene un efecto modulador del receptor GABAA en sitios únicos donde ellos pueden mejorar las acciones del GABA al acumular los iones de cloruro negativamente cargados en la célula, induciendo los efectos sedantes o anestésicos.

La restricción conformacional de varias partes de la molécula de GABA y los reemplazos bioestéricos de los grupos funcionales de los aminoácidos conducen a un amplio espectro de agonistas GABAA específicos. Algunas de

189

estas moléculas han jugado un papel clave en el entendimiento de la farmacología de la familia receptora GABAA.

La ausencia o presencia de una isoforma de la subunidad  $\alpha$  particular en los  
5 receptores GABAA confiere selectividad para ciertas drogas. Diferentes subunidades  $\alpha$  también median diferentes acciones farmacológicas de las benzodiazepinas, incluyendo los efectos hipnóticos sedantes y ansiolíticos. La administración de largo plazo de las benzodiazepinas da como resultado el desarrollo de la tolerancia a algunos de los efectos de estas drogas, reduciendo  
10 así su eficacia clínica. Aunque la base molecular para estas dependencias permanece sin aclarar, la tolerancia y la dependencia parecen estar relacionadas con las farmacodinámicas de la benzodiazepinas.

La administración a largo plazo de las benzodiazepinas modifica la  
15 expresión de los genes que codifican varias subunidades GABAA. Estos cambios en la expresión del gen alteran la sensibilidad de los receptores GABAA a sus moduladores farmacológicos y subyacen de esta manera el desarrollo de tolerancia a o la dependencia sobre estas drogas. La composición subunitaria del receptor GABAA determina su afinidad por los ligandos receptores de  
20 benzodiazepina así como también la eficacia de estos ligandos. Por ejemplo, los agonistas de benzodiazepina clásicos (por ejemplo, diazepam), imidazopiridinas, imidazoquinolonas y pirazolopirimidinas no muestran afinidad por o eficacia en los receptores GABA<sub>A</sub> que contienen las subunidades  $\alpha_4$  o  $\alpha_6$ .

25 La composición de la subunidad de los receptores GABAA juega un papel importante en definir su función fisiológica y farmacológica. Es posible caracterizar los papeles fisiológicos, farmacológicos, y patológicos de los receptores GABAA al

10

entender los mecanismos por medio de los cuales la composición subunitaria de los receptores GABAA se regula. Así, la expresión de los genes subunitarios del receptor GABA<sub>A</sub> específicos se puede afectar por varios moduladores fisiológicos o farmacológicos, incluyendo pero no limitados a, los agentes farmacológicos, los  
5 neuroesteroides endógenos, y el alimento.

Por ejemplo, la exposición a largo plazo y la abstinencia posterior de las benzodiazepinas, zalpelon, Zolpidem, o neuroesteroides da como resultado cambios selectivos en la expresión del mARN del receptor GABA<sub>A</sub> específico,  
10 incluyendo un incremento del mARN de la subunidad  $\alpha_4$ , y las subunidades de polipéptido y en la función del receptor GABAA en células cultivadas. La abstinencia del diazepam o el imidazenil estuvo asociada tanto con la capacidad reducida del diazepam a potenciar la acción GABA como la capacidad del flumazenil a potenciar la acción GABA. El tratamiento crónico con benzodiazepina  
15 y la posterior abstinencia conducen a un cambio en la composición de subunidad del receptor, y estos nuevos receptores sintetizados responden menos a las benzodiazepinas. La regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$ , sin embargo, puede estar necesariamente acoplada con la regulación hacia abajo de otras subunidades para el desarrollo de la dependencia a la benzodiazepina.

20

La abstinencia del zalpelon o Zolpidem, como aquellas del diazepam, indujeron un incremento marcado en la cantidad del mARN de la subunidad  $\alpha_4$ . Estos efectos del zalpelon y el Zolpidem sobre la expresión del gen receptor GABAA son consistentes con la responsabilidad a la tolerancia reducida de estas  
25 drogas, comparadas con aquellas del diazepam, así como también con su capacidad a inducir tanto la dependencia física como el síndrome de abstinencia.

161

La abstinencia al etanol induce el incremento en las cantidades del mRNA subunidad  $\alpha 4$  y la proteína está asociada con la sensibilidad reducida de los receptores GABAA al GABA y las benzodiazepinas. Los efectos del alcohol son similares a aquellos de las drogas que mejoran la función de los receptores GABA<sub>A</sub>, los cuales entran las corrientes Cl<sup>-</sup> que median la neurotransmisión más inhibitoria en el cerebro, como se describió anteriormente. Las dosis agudamente altas de alcohol potencian las corrientes de entrada GABA tanto en los receptores GABAA nativos como recombinantes, y la expresión del receptor GABAA crónicamente alterado. El etanol elicit sus efectos centrales a través de la modulación de la neurotransmisión mediada por varios receptores, especialmente aquellos mediados por los receptores GABAA. Se ha mostrado que la administración del etanol a largo plazo también afecta la composición subunitaria y, consecuentemente, las propiedades funcionales de los receptores GABAA nativos. El perfil más farmacológico del etanol es similar a aquel de la benzodiazepina y también da como resultado el desarrollo de la tolerancia cruzada y la dependencia.

La exposición a diazepam al momento de la abstinencia del etanol antagoniza el incremento inducido de la abstinencia en la abundancia del mRNA subunidad  $\alpha 4$ . El reemplazo del etanol con diazepam también bloquea el daño inducido por la abstinencia del etanol en el metabolismo celular. Las células expuestas al GHB al momento de la abstinencia del etanol da como resultado en una inhibición en el incremento en la abundancia del mRNA subunidad  $\alpha 4$ .

La acción moduladora del flumazenil en células que están expuestas al etanol es similar a aquellas medidas en células no expuestas al etanol. En contraste, sin embargo, en las células a las que se le retira el etanol, el 3  $\mu$ M de



162

flumazenil potencia la corriente Cl evocada por GABA consistente con la regulación hacia arriba inducida por la abstinencia del etanol de la subunidad  $\alpha_4$  en estas células. La sustitución de 10  $\mu$ M de diazepam o de 100 mM de GHB para etanol niega la modulación positiva de 3  $\mu$ M de flumazenil inducidos por la abstinencia del etanol.

La presencia de la subunidad  $\alpha_4$  en los receptores GABAA recombinantes está asociado con una sensibilidad reducida a los agonistas de benzodiazepina clásica y al Zolpidem así como también con un patrón distinto de regulación (positiva en lugar de no modulación alostérica) por flumazenil.

En general, el tratamiento crónico con agonistas que actúan en sitios diferentes del receptor GABAA da como resultado en cambios en las propiedades bioquímicas y funcionales del receptor que están acompañados por cambios en la abundancia de los mRNA de la subunidad específica del receptor. Además, el tratamiento crónico con sustancias que modulan la función GABAA por vía de la senda de neuroesteroide da como resultado en cambios en las propiedades bioquímicas y funcionales del receptor que están acompañados por los cambios en la abundancia de los mRNA sub-unitarios específicos de receptor. La observación de que el incremento inducido por la abstinencia de etanol en la expresión del gen de la subunidad  $\alpha_4$  en células de gránulos cerebelares cultivado se evita por el diazepam es consistente con el hecho de que los tratamientos con benzodiazepina son efectivos para tratar los síntomas de abstinencia de alcohol en humanos. Así, un rápido y marcado incremento en la abundancia de la subunidad  $\alpha_4$  inducida por la abstinencia de etanol podría por lo tanto contribuir al desarrollo de los síntomas de abstinencia sensibles al diazepam en humanos.

163

### III. GABA Y NEUROESTEROIDES

Las caracterizaciones del papel de los receptores GABAA requieren un entendimiento de los mecanismos por medio de los cuales se regula la composición subunitaria. La administración a largo plazo de drogas sedantes-hipnóticos, ansiolíticas, o anticonvulsivas puede afectar la expresión de los genes subunitarios de receptor GABAA así como también la sensibilidad a la droga y a la función de estos receptores, sugiriendo que los mecanismos responsables por tales cambios podrían también subyacer la modulación fisiológica de los receptores GABAA por medio de los compuestos endógenos tales como los neuroesteroides.

Los esteroides neuroactivos 3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona (alopregnanolona) y 3 $\alpha$ ,21-dihidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona (alotetradihidrodexocorticosterona, o THDOC) inducen efectos ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, y anticonvulsivos similares a las benzodiazepinas y a otras drogas ansiolíticas. Las concentraciones de estos neuroesteroides se incrementan en el cerebro de los humanos tanto en respuesta al tratamiento con drogas ansiogénicas, antidepresivas, o antipsicóticas así como también a las condiciones fisiológicas o patológicas (tales como la depresión, estrés, la fase luteal del ciclo menstrual, y embarazo) que afectan el temperamento y el estado emocional. Estudios adicionales implican la alopregnanolona endógena como un regulador fisiológico de tanto la liberación de dopamina basal y la inducida por estrés en el cerebro de la rata.

25

Los metabolitos esteroides reaccionan con el complejo de receptor GABA para alterar la excitabilidad del cerebro. Varios de estos esteroides se acumulan

en el cerebro después de la síntesis local o después del metabolismo de los esteroides adrenales. Los neuroesteroides se sintetizan en el sistema nervioso periférico y central, provenientes de los precursores del colesterol o los esteroides importados de fuentes periféricas. Tanto la progesterona como el estrógeno alteran la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central. Por ejemplo, el estrógeno reduce la inhibición de receptor GABAA, mejora la excitación del receptor glutamato, e incrementa el número de sinopsis neuronales excitatorias. En contraste, la progesterona mejora la inhibición mediada por GABA, incrementa la síntesis GABA, e incrementa el número de receptores GABA<sub>A</sub>. En particular, la progesterona y sus metabolitos han demostrado tener profundos efectos en la excitabilidad del cerebro. Los niveles de la progesterona y sus metabolitos varían con las fases del ciclo menstrual, disminuyendo antes de la manifestación de la menstruación. La progesterona es fácilmente convertida a alopregnanolona (3 $\alpha$ -OH-5 $\alpha$ -pregnan-20-ona, o 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -THP) en cerebros humanos. La desregulación del receptor GABA<sub>A</sub> inducido por alopregnanolona se ha ligado cercanamente a las principales enfermedades relacionadas con ansiedad, ligando así la ansiedad a la "abstinencia" de alopregnanolona.

Los neuroesteroides alteran rápidamente la interacción completa de la excitabilidad neuronal con los canales de ión de entrada de neurotransmisor. La alopregnanolona es un modulador potente positivo del receptor GABAA y mejora la acción que abre la puerta del canal cloruro para permitir el influjo de los iones cloruro en la célula. Esto típicamente hiperpolariza la célula, teniendo una acción inhibitoria sobre la actividad neuronal, y así la alopregnanolona actúa como un agente sedante o ansiolítico y disminuye la ansiedad.

[6]

La alopregnanolona moduladora del GABAA, como se describe anteriormente, también es responsable por producir los síntomas de abstinencia ansiogénicos. El perfil de la abstinencia mostrado allí es similar a aquel reportado por otras drogas moduladoras de GABA<sub>A</sub> tales como las benzodiazepinas, los barbituratos, y el etanol. Así, las acciones de los esteroides neuroactivos sobre el receptor del transmisor tradicional en el cerebro conducen a alteraciones en la composición de la subunidad del receptor GABA<sub>A</sub> que dan como resultado cambios en las propiedades del canal, intrínsecas del receptor y la excitabilidad de comportamiento. Los cambios también están asociados con incrementos significativos tanto en el mRNA como en la proteína para la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA en el hipocampo. También se ha demostrado que la administración crónica de la progesterona inhibe la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA y/o suprime la actividad receptora.

Así, la alopregnanolona del neuroesteroide endógeno exhibe las propiedades de abstinencia similares a los moduladores GABA tales como los tranquilizantes y el alcohol, como se describió anteriormente, incrementando la susceptibilidad a la ansiedad luego de la discontinuación abrupta después de una administración crónica. El incremento en la excitabilidad neuronal se ha atribuido a la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  GABAA. Así, el  $\alpha_4\beta_2\gamma$  es preferiblemente expresado luego de la abstinencia de la hormona. El bloqueo del transcrito del gen  $\alpha_4$  evita las propiedades de abstinencia.

El incremento en la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA con relación a la subunidad  $\alpha_1$  al receptor GABA<sub>A</sub> puede así ser atribuida a muchos factores. Estos incluyen, pero no están limitados a 1) composiciones, tanto endógenas como exógenas, las cuales, luego de la abstinencia, incrementan la

16

subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA en relación con la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub>; y 2) las composiciones, tanto exógenas o endógenas que resultan en el incremento de la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> de la disminución de la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA.

5

Ciertas sustancias, tanto endógenas como exógenas, pueden originar las modificaciones en el control alostático del GABA<sub>A</sub> directa o indirectamente, por vía de una senda neuroesteroide endógena. La mayoría de las sustancias que cruzan la barrera de la sangre-cerebro en cantidad suficiente pueden estimular una  
10 respuesta neuroprotectora, neuroesteroide. En general, entre más neuroexcitatoria la sustancia, se logrará una mayor respuesta neuroesteroide. Con la regulación hacia arriba de los neuroesteroides, la actividad del receptor GABAA se mejora, originando un estado constante de activación el cual, durante el tiempo, puede causar una tolerancia neuroesteroide. Por lo tanto, una vez que la sustancia  
15 neuroexcitatoria ya no está presente, los niveles de neuroesteroide del cerebro disminuirán a niveles naturales, haciendo que el individuo vaya a través de un estado de "abstinencia" desde el neuroesteroide.

En el curso de esta "abstinencia", ciertas subunidades de receptor GABAA  
20 se pueden expresar, o suprimir, de manera que originen en el cerebro de la persona que sea susceptible a mayores sensaciones de ansiedad. En particular, las subunidades  $\alpha_1$  al receptor GABA<sub>A</sub> del cerebro disminuyen en cantidades relativas a las subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA. Como resultado de la "abstinencia" del neuroesteroide y la subsecuente regulación hacia arriba de las  
25 subunidad  $\alpha_4$  con relación a las subunidad  $\alpha_1$ , el receptor GABA ya no es efectivamente modulado por el GABA<sub>5</sub> y, por lo tanto, da como resultado en que la persona experimente una sensación mayor de ansiedad.

767

En una modalidad, un grado de control inhibitor del individuo sobre su pensamiento es originado por la modificación de la receptividad de los receptores GABA<sub>A</sub> sinápticos al neurotransmisor GABA en el cerebro del individuo. Por ejemplo, el abuso de sustancia disminuye la receptividad GABA; así, la sustancia exógena o la “droga” modula el receptor GABA<sub>A</sub>. Cuando el usuario cesa el consumo de la sustancia exógena, debido a los cambios en la composición del receptor GABA<sub>A</sub> luego de la abstinencia (es decir, la cantidad relativamente creciente de subunidades  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> comparados con las subunidades  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub>), el receptor no es efectivamente modulado por el GABA, originando así ansiedad.

La Figura 1 ilustra el espectro entre la inhibición y la desinhibición por vía de la modulación alostérica directa y/o indirecta del GABA<sub>A</sub>. El espectro 100 describe además el rango entre la inhibición 105 y la desinhibición 110. Un incremento en una sustancia exógena o endógena que mejora directa o indirectamente la función del receptor GABA o el GABA<sub>A</sub> 115 puede dar como resultado un incremento en el agonismo GABA y así un incremento en la inhibición, ansiólisis, amnesia, y sedación, y aún un estado comatoso.

20

Sin embargo, como se mencionó con mayor detalle anteriormente, el estrés, el uso de la droga, y aún el comportamiento activa estas respuestas adaptativas y afecta la homeóstasis – el balance interno del cerebro. Luego de la abstinencia de ambas sustancias endógena y exógena, existe un incremento marcado en la subunidad  $\alpha_4$  120 en relación con la subunidad  $\alpha_1$  125 del receptor GABA<sub>A</sub> 115, como se muestra en el espectro 150. El incremento de la subunidades  $\alpha_4$  120 del receptor GABA<sub>A</sub> 115 origina que el receptor se vuelva insensible a las

25

benzodiazepinas y a otras composiciones que actúan luego y/o mejoran la función del receptor GABA y el GABAA. Por lo tanto, cuando los sistemas involucrados en alóstatas no se auto-regula (es decir, no se apaga cuando no se necesita o no se activa cuando se necesita), el cerebro experimenta un manejo compensatorio para  
5 dirigir este estado inactivo o constantemente activo, a menudo exhibido en la forma de ansiedad o anhelos.

#### IV. ANSIEDAD E INHIBICIÓN

10 La ansiedad se puede definir de una pluralidad de formas, incluyendo una emoción vaga no placentera que se experimenta por anticipado por alguna mala suerte definida a menudo por enfermedad, una combinación compleja de sensación de temor, aprehensión y preocupación acompañada a menudo por sensaciones físicas tales como palpitaciones, dolor del pecho y/o dificultad al  
15 respirar, una sensación de aprehensión, temor, nerviosismo, o terror acompañado por impaciencia o tensión, y/o una condición debilitante de temor, que interfiere con las funciones de la vida normal. La ansiedad se evalúa clínicamente utilizando inventarios de diagnóstico tales como la Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (Guy, William, "048 HAMA Hamilton Anxiety Scale", ECDEU Assessment  
20 Manual, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service – Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, Rev. 1976, pp. 194-198) or the Beck Anxiety Inventory (Encephale. 1994 Ene-Feb; 20(1): 47-55), que se incorporan aquí como referencia.

25 En una modalidad, la ansiedad comprende un estado fisiológico en el cual un individuo tiene un grado disminuido de control inhibitor sobre sus pensamientos, como se describió anteriormente con respecto a la Figura 1. Tal

789

grado disminuido de control inhibitor se puede causar por el apagado, la inhibición, u otra modulación hacia debajo de un mecanismo de filtro del pensamiento interno en el cerebro de la persona. En relación a la Figura 2, el mecanismo de filtro del pensamiento interno 200 comprende ciertos centros dentro

5 de la corteza prefrontal de la persona 205, que incluye la corteza orbitofrontal 210, que es considerado responsable por ejercer el control, y la circunvolución anterior 215, que es considerada responsable por la motivación y los impulsos de conducción. Estos centros del cerebro se afectan sustancialmente por ciertas entradas fisiológicas, tales como un circuito de recompensa que comprende las

10 áreas de núcleo accumbens 220 y los ventrosegmentarios 225 del cerebro.

Cuando se regulan normalmente, la corteza orbitofrontal 210 puede ejercer control sobre los pensamientos de la persona y evitar tener una sensación individual "sumergida" por emociones vagas, no placenteras y sensaciones de

15 temor, aprehensión y preocupación. Si la funcionalidad del receptor GABAA se daña de alguna forma, sin embargo, ocurre la desregulación GABA y puede resultar en una capacidad dañada de la corteza orbitofrontal 210 para ejercer el control sobre los pensamientos de la persona y, por lo tanto, un grado disminuido de control inhibitorio.

20

Consecuentemente, el individuo se vuelve compulsivamente manejado a "dirigir" esta ansiedad al asegurarse que él obtiene cualquier sustancia, o que se involucra en cualquier actividad, que su cerebro cree que necesita con el fin de eliminar las sensación de ansiedad, por ejemplo, re-ganando el control inhibitor

25 sobre sus pensamientos. Por lo tanto, es el manejo fisiológico para dirigir las sensaciones de ansiedad las que le causan a un individuo involucrarse



170

concientemente en comportamientos que podrían clasificarse como auto-destructivos, tales como el abuso de sustancias.

En la ausencia de una solución para dirigir la ansiedad, una persona está  
5 en un estado de respuesta de estrés constante, la cual tanto psicológica como fisiológicamente, dirige la persona a investigar y a obtener una solución a la ansiedad. Muchas indicaciones están implicadas al ser originadas por el manejo fisiológico para dirigir las sensaciones de ansiedad. Como se discute adelante, ciertas indicaciones son causadas por la adicción psicológica y la dependencia  
10 fisiológica a varias sustancias, tanto exógenas como endógenas.

Las sustancias exógenas, tales como los opiodes, benzodiazepinas, cannabis, cafeína, nicotina, y otras drogas, directa o indirectamente afectan la funcionalidad del receptor GABA<sub>A</sub> y, cuando aquellas sustancias exógenas que  
15 son retenidas de un individuo, causan la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> (en lo sucesivo denominada de manera general como subunidades  $\alpha_4$ ) para incrementarse con relación a la expresión de la subunidades  $\alpha_1$ .

En particular, durante el uso, tales sustancias pueden directa o  
20 indirectamente estimular el GABA<sub>A</sub> por vía de la senda mediada por neuroesteroide. Cuando aquellas sustancias son posteriormente retenidas, la cantidad de subunidades  $\alpha_4$  con relación a las subunidades  $\alpha_1$  se incrementan. Este cambio de proporción es a menudo temporal y está sujeto a reversa. Sin embargo, una patofisiología diferente emerge cuando ésta se convierte en no  
25 reversible, a saber cuando las subunidades  $\alpha_4$  ya no se regulan hacia abajo con relación a las subunidades  $\alpha_1$ . Como se describió anteriormente, cuando tal patofisiología se establece, el receptor GABA<sub>A</sub> se vuelve por lo tanto menos

171

sensible a las benzodiazepinas y efectivamente, la modulación por el neurotransmisor GABA, y es menos capaz de ejercer el control inhibitor sobre los pensamientos y el comportamiento del individuo.

- 5           En una modalidad, es posible calcular una calificación de esteroide activo del GABA ("Calificación GS") para aproximadamente todas las sustancias. Para cada sustancia que cruza la barrera de sangre cerebro, o es activa en el sistema nervioso central, existe un nivel de umbral mínimo necesario de esa sustancia particular para elevar efectivamente los niveles de los esteroides activos GABA.
- 10   Así, la Calificación GS correlaciona el agonismo directo del GABAA y la modulación indirecta del GABAA por vía de la senda mediada por neuroesteroide, tal como, pero no limitada a alopregnanolona. Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, la cocaína tiene una Calificación GS inferior que el aspartamo, en razón a que la cocaína es más potente y ésta requiere una dosis umbral disminuida de
- 15   cocaína para elevar los niveles de los esteroides activos GABA. La Calificación GS es una metodología para medir y asignar un valor numérico a las propiedades adictivas relativas de las sustancias.

- En relación a la Figura 3a, se muestra un receptor GABAA sensible a la
- 20   benzodiazepina 300a. Del receptor GABAA comprende una pluralidad de subunidades, incluyendo dos subunidades  $\beta_2$  305a, una subunidad  $\gamma_2$  310a, y dos subunidades  $\alpha_1$  315a. Al afectar la funcionalidad de la expresión de los mRNA subunidades del receptor, ciertas sustancias endógenas y exógenas originan la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA a incrementarse con relación a
- 25   la expresión de la subunidad  $\alpha_1$ . En relación a la Figura 3b, el receptor GABAA modificado 300b comprende una pluralidad de subunidades, incluyendo dos subunidades  $\beta_2$  305b, una subunidad  $\gamma_2$  310b, y dos subunidades  $\alpha_4$  315b.

b2

Como se muestra en la Figura 3c, el receptor GABA<sub>A</sub> se vuelve por lo tanto menos sensible a las benzodiazepinas y efectivamente, la modulación por el neurotransmisor GABA, es menos capaz de ejercer el control inhibitor sobre los pensamientos y el comportamiento del individuo.

5

Las sustancias endógenas también pueden tener efectos similares. Específicamente, los esteroides moduladores del GABA, tales como la progesterona y la desoxicorticosterona (DOC) y sus metabolitos alopregnanolona y tetrahydrodesoxicorticosterona respectivamente, afectan la funcionalidad del receptor GABA<sub>A</sub> y así, cuando la progesterona o el DOC se disminuyen o “retiro” en un individuo, causa la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> para incrementarse con relación a la expresión de la subunidad  $\alpha_1$ .

Además, un incremento en el nivel del neuroesteroide endógeno está asociado con la tolerancia. Así, vinculándose en actividades que incrementen la producción de neuroesteroide es a menudo una solución temporal, en razón a que como se describió anteriormente, una patofisiología diferente emerge y cuando ésta se vuelve no reversible, a saber cuando las subunidades  $\alpha_4$  ya no se regulan hacia abajo con relación a las subunidades  $\alpha_1$ . Esta pérdida del control inhibitor daña la capacidad del individuo para actuar sobre los anhelos y así contribuir al comportamiento irracional para vincularse a actividades sin importar las consecuencias.

Muchos sistemas dentro del cuerpo son sometidos al control inhibitor por vía de las neuronas GABAérgicas localizadas en el cerebro. En el evento de que el sistema endógeno este sometido a la retroalimentación inhibitoria por el GABA, entonces la desregulación de los receptores GABA<sub>A</sub> pueden resultar en la

25

173

inhibición o desinhibición reducida de ese sistema particular. Así, se puede determinar si un sistema primario es desregulado, y así desinhibido, a menudo notado porque un paciente exhibe una indicación particular o estado de enfermedad, y más específicamente, un estado de enfermedad donde mayores  
5 niveles de un marcador endógeno están presentes. Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, los niveles de colesterol anormales son indicativos de desregulación de un sistema primario. Si, sin embargo, un sistema primario no es desregulado, entonces se puede determinar si un sistema inhibidor se desinhibe o desregula, y si ese sistema inhibidor es reestablecido en la presencia de los neuroesteroides  
10 endógenos, tales como la alopregnanolona y la progesterona.

Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, la prolactina inhibe la dopamina, y así cuando un paciente presenta niveles bajos de dopamina, se sugiere que la prolactina no este siendo sometida a retroalimentación inhibitoria, dando como  
15 resultado niveles crecientes de prolactina. Los niveles crecientes de prolactina pueden ser, por lo menos en parte, debidos a la desregulación del receptor GABA<sub>A</sub>, y así a la desinhibición.

## 20 V. COMPOSICIONES UTILIZADAS EN LAS METODOLOGÍAS DE TRATAMIENTO NOVEDOSAS DE LA PRESENTE INVENCION

Las composiciones descritas aquí, y los compuestos identificados a través de las metodologías de selección descritas aquí, pretender ser utilizadas como drogas en las metodologías de tratamiento descritas adelante. Como se utiliza en  
25 esta descripción, el término droga se utiliza para referirse a las composiciones farmacéuticas de prescripción o no prescripción y/o medicamentos que incluyan un ingrediente activo y, opcionalmente, no activo, amortiguador, o ingredientes

174

estabilizantes, que incluyen portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes adecuados para formar la administración de dichas composiciones farmacéuticas. Se debe apreciar que la administración de la droga se puede lograr a través de cualquier ruta apropiada de administración, por ejemplo, oralmente, inhalada, analmente, sublingual, bucalmente, transdérmicamente, nasalmente, implante o parenteralmente, para lo cual se formulará utilizando los excipientes apropiados en la forma de administración.

La Tabla 1 se adjunta aquí y ofrece una lista de ejemplo de compuestos farmacológicos en la clase de compuestos descritos aquí. Se debe notar sin embargo, que la Tabla 1 no es una lista exhaustiva de todas las composiciones que se pueden utilizar con la presente invención y que la presente invención no está limitada al uso de tales compuestos.

#### a. COMPUESTOS QUE INHIBEN LA PRODUCCIÓN NEUROESTEROIDE

En una modalidad, la presente invención está dirigida hacia un método de utilizar un compuesto de una clase de compuestos que inhiben la producción neuroesteroide ("Inhibidores de la Producción Neuroesteroide"). En una modalidad, el compuesto es aquel que inhibe la conversión de progesterona a su metabolito alopregnanolona. En otra modalidad, el compuesto es aquel que inhibe la conversión del metabolito progesterona 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona a alopregnanolona.

Como se muestra en la Figura 4, la progesterona se convierte primero a 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona por vía de una enzima denominada 5 $\alpha$ -reductasa. La 5 $\alpha$ -

171

dihidroprogesterona es luego convertida a  $5\alpha,3\alpha$ -pregnanolona (alopregnanolona) por vía de la enzima  $3\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa.

Se hará ahora referencia a las clases específicas de inhibidores de  
5 producción neuroesteroide para el uso en la presente invención. Aunque las  
clases y los inhibidores de producción neuroesteroide se describen de manera  
general aquí, se debe entender por aquellos de experto ordinario en la técnica  
que cualquier número de inhibidores de la producción neuroesteroide que evita la  
conversión de la progesterona en su metabolito alopregnanolona se puede utilizar  
10 en la presente invención y que la lista no es exhaustiva.

En una modalidad, a un individuo se le administra una cantidad  
terapéuticamente efectiva de un inhibidor de 5-alfa-reductasa que bloquea la  
conversión de la progesterona en alopregnanolona. Un inhibidor 5-alfa-reductasa  
15 de ejemplo es la finasterida o análogos o derivados de éste. Preferiblemente, el  
inhibidor  $5\alpha$ -reductasa es capaz de actuar como un inhibidor Tipo I, un inhibidor  
Tipo II, o una combinación de éstos, e inhiben la enzima  $5\alpha$ -reductasa de convertir  
la progesterona a  $5\alpha$ -dihidroprogesterona y así de crear el metabolito de  
progesterona alopregnanolona.

20

Existen regimenes de dosificación habitualmente aceptados para los  
inhibidores 5-alfa-reductasa. La presente invención contempla operar dentro de los  
límites máximos de los regimenes de dosificación habitualmente aceptados con el  
fin de disminuir de manera máxima la producción de alopregnanolona y hacer el  
25 individuo más receptivo al tratamiento.

126

En una modalidad, a un individuo se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa que bloquea la conversión del metabolito progesterona 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona en alopregnanolona. Una 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa de ejemplo es la indometacina o los análogos o derivados de ésta. Existen regimenes de dosificación habitualmente aceptados para los inhibidores de 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa. La presente invención contempla operar dentro de los límites máximos de los regimenes de dosificación habitualmente aceptados con el fin de disminuir efectivamente la producción de alopregnanolona y hacer al individuo más receptivo al tratamiento.

Bitran et al (1995) ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor 5-alfa-reductasa evita la conversión de progesterona a alopregnanolona y elimina la actividad ansiolítica de la progesterona. Además, se ha sugerido que las propiedades de abstinencia ansiogénica de la alopregnanolona se puede evitar por la administración previa de un bloqueador de 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa tal como la indometacina.

#### i. INHIBIDORES 5 $\alpha$ -REDUCTASA

Los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa son un grupo de drogas con actividad anti-androgénica que disminuye efectivamente la cantidad de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa e inhiben así la producción neuroesteroide.

#### 1. FINASTERIDA

177

La finasterida es un compuesto 4-azaesteroide sintético, y es un inhibidor de 5alfa-reductasa. La finasterida es 4-azaandrost-1 -eno- 17-carboxamida, iV-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-, (5  $\alpha$ , 17 $\beta$ )-. La fórmula empírica de la finasterida es  $C_{23}H_{36}N_2O_2$  y su peso molecular es 372.55.

5

La finasterida es un inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa competitivo y específico. La finasterida no tiene afinidad por el receptor andrógeno y no tiene efectos adrogénicos, antiandrogénicos, estrogénicos, antiestrogénicos, o progestacionales.

10

La progesterona es metabólicamente convertida al esteroide neuroactivo potenciador del receptor GABAA alopregnanolona por las isoenzimas 5 $\alpha$ -reductasa seguido por la oxidoreducción del 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide. La finasterida actúa como un inhibidor 5 $\alpha$ -reductasa competitivo y bloquea así la producción de la alopregnanolona de la progesterona.

15

En una modalidad, la finasterida se suministra utilizando por lo menos una tableta oral con una dosis diaria de menos de 10 mg, preferiblemente menos de 5 mg. Se debe apreciar que, en la proporción aprobada por las autoridades regulatorias, la finasterida se puede suministrar en cápsulas de gel o por vía de inyección o infusión. La finasterida no se debe utilizar por mujeres en edad de procrear. Los efectos colaterales de la finasterida incluyen agrandamiento de los senos y dolorimiento, sarpullido de la piel, hinchamiento de los labios, dolor abdominal, dolor de espalda, libido disminuido, disminución del volumen de eyaculación, diarrea, vértigo, dolor de cabeza, impotencia, y dolor testicular.

20

25

## 2. DUTASTERIDA



178

La dutasterida es un compuesto 4-azasteroide sintético que es un inhibidor selectivo de tanto las isoformas Tipo I como Tipo II del esteroide 5 $\alpha$ -reducraza, una enzima intracelular. La dutasterida es químicamente designado como  
5 (5 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-N-{2,5 bis(trifluorometil)fenil}-3-oxo-4-azandrost-1-eno-17-carboxamida. La fórmula empírica de la dutasterida es C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, que representa un peso molecular de 528.5.

Como un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa Tipo I y Tipo II, la dutasterida inhibe la  
10 conversión de la progesterona a alopregnanolona. La dutasterida no se une al receptor andrógeno humano.

En una modalidad, la dutasterida se suministra utilizando por lo menos una cápsula con una dosis diaria total de menos de 10 mg, preferiblemente menos de  
15 0.5 mg. Se debe apreciar que, en la proporción aprobada por las autoridades regulatorias, la dutasterida también se puede suministrar en tabletas o por vía de inyección o infusión. La dutasterida no se debe utilizar por mujeres en edad de procrear. Los efectos colaterales de la dutasterida incluyen tos, dificultad de tragar, vértigo, palpitaciones rápidas, urticaria o ronchas, piel con rasquiña, intumescencia  
20 o hinchazón de los párpados o alrededor de los ojos, cara, labios, o lengua, enrojecimiento de la piel, dificultad de respiración, sarpullido de la piel, hinchamiento de la cara, dedos, pies, y/o miembros inferiores, opresión en el pecho, cansancio o debilidad inusual, jadeamiento, eyaculación anormal, interés disminuido en intercurso sexual, desempeño o deseo sexual disminuido,  
25 impotencia, incapacidad de mantener la erección, pérdida de la capacidad sexual, deseo, manejo, o desempeño, o hinchamiento de los senos o dolencia de los senos.

### 3. OTROS INHIBIDORES 5 $\alpha$ -REDUCTASA

La presente invención también comprende el uso de otros inhibidores de 5-  
5 alfa reductasa, que incluyen a) 4-aza-4-metil-5- alfa-pregnano-3,20-diona (AMPD),  
que inhibe la reducción 5-alfa de la progesterona de pituitaria, b) acetato de  
ciproterona, y c) espironolactona, que es un diurético que bloquea dos sendas  
para la producción de andrógenos, u hormonas masculinas, una de las cuales es  
la inhibición de la 5 $\alpha$ -reductasa.

10

La presente invención también comprende el uso de fuentes orgánicas de  
inhibición de 5-alfa reductasa, que incluye fuentes orgánicas tales como la palma  
cierra. La palma cierra (*Serenoa repens*) es una fuente natural del inhibidor 5 $\alpha$ -  
reductasa. Algunos estudios sugieren que ésta puede ser comparable a finasterida  
15 si se toma durante seis meses. La palma cierra es ventajosa porque ésta es 1)  
sustancialmente libre de efectos colaterales y 2) efectiva en costo.

#### i.i. Otros Inhibidores de la Producción Neuroesteroide

20

La presente invención incluye además el uso de bloqueadores de 3 $\alpha$ -hidroxi  
esteroide oxidoreductasa. Gallo y Smith (1993) sugieren que la propiedad de  
abstinencia ansiogénica de la progesterona se podría evitar mediante la  
administración previa de un bloqueador 3 $\alpha$ -hidroxi esteroide oxidoreductasa, en  
una modalidad, se utiliza indometacina. La indometacina es una droga anti-  
25 inflamatoria no esteroide (NSAID) que reduce la fiebre, el dolor y la inflamación. Es  
similar al ibuprofeno y el naproxeno. La indometacina es efectiva para reducir la  
producción de prostaglandinas.

Se debe apreciar que cualquier composición que se pueda utilizar para inhibir la producción neuroesteroide se puede utilizar en la presente invención, en una modalidad, los compuestos son preferiblemente seleccionados para determinar si ellos se pueden utilizar en las metodologías de tratamiento de la presente invención.

Específicamente, un modelo celular apropiado se utiliza para modelar la inhibición de la producción neuroesteroide. La eficacia de la composición se mide al medir los niveles relativos de progesterona y alopregnanolona en un modelo anterior a la administración de la composición y después de la administración de la composición. En casos donde los niveles relativos de progesterona y alopregnanolona disminuyen después de la administración, la composición puede ser adecuada como un inhibidor a la producción neuroesteroide.

b. COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE CIERTAS SUBUNIDADES DEL RECEPTOR GABA<sub>A</sub>

Los estudios de biología molecular han revelado un alto grado de heterogeneidad estructural de los receptores GABA<sub>A</sub>. El desarrollo los compuestos del subtipo selectivo o específico es de importancia clave para el entendimiento de los papeles fisiológico y patológico de los diferentes subtipos del receptor GABA y puede conducir a agentes terapéuticos valiosos. Se ha mostrado que la selectividad funcional es obtenible para un número de agonistas GABA<sub>A</sub>.

Las caracterizaciones del papel de los receptores GABA<sub>A</sub> requieren un entendimiento de los mecanismos por medio de los cuales se regula la

181

composición subunitaria. La administración a largo plazo de la droga sedante-hipnótica, ansiolítica, o anticonvulsionante puede afectar la expresión de los genes subunitarios del receptor GABAA así como también la sensibilidad a la droga y la función de estos receptores, sugiriendo que los mecanismos responsables por  
5 tales cambios podrían también reforzar la modulación fisiológica de los receptores GABAA mediante compuestos endógenos tales como neuroesteroides.

El nivel de eficacia de un agonista/antagonista parcial depende de la enfermedad o dependencia en cuestión. Así, al medir el nivel de eficacia o la  
10 actividad de un agonista/antagonista parcial en un sitio receptor, es posible determinar cual estado de enfermedad es y determinar que cambios conformacionales han ocurrido en las subunidades del receptor GABAA. Con base en esta información, ciertas composiciones se pueden clasificar de acuerdo con los cambios que ellas causan en la subunidades GABAA. Además, en razón a que  
15 el sitio de unión GABA en el receptor GABA<sub>A</sub> está localizado en la interfase entre las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , los antagonistas GABAA se pueden unir a y estabilizar una conformación receptora inactiva distinta.

La presente invención está así dirigida hacia una clase de compuestos que  
20 modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>. Más específicamente, el compuesto es aquel que sirve como un agonista al receptor GABAA, y más específicamente, a la subunidad  $\alpha_4$  o la subunidad  $\alpha_6$ , y es capaz de potenciar positivamente el GABA habitual.

25 Aún más específicamente, el compuesto de elección es uno que a) actúe como un agonista parcial del GABAA; b) inhiba la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o incremente la cantidad de la subunidad  $\alpha_1$  con relación a la

182

cantidad de la subunidad  $\alpha_4$ ; y c) no origine la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o no haga que la cantidad de la subunidad  $\alpha_4$  se incremente con relación a la cantidad de subunidad  $\alpha_1$  una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

5

Los cambios en la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA con relación a la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA se puede atribuir a muchos factores. Estos incluyen, pero no están limitados a 1) composiciones, tanto endógenas y exógenas, que transforman la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA con  
10 relación a la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA y viceversa; 2) composiciones que resultan en la disminución de la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA o el incremento de la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA; y 3) composiciones que no modifican los niveles de subunidad existentes, pero en lugar evitan la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA.

15

Así, el compuesto de elección es aquel que efectúa un incremento en la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABA<sub>A</sub> con relación a la expresión de la subunidad  $\alpha_4$ . Este incremento en la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  se puede efectuar por uno o más de los siguientes: a) regulación hacia arriba de la  
20 expresión de las subunidades  $\alpha_1$ ; b) regulación hacia abajo de la expresión de las subunidades  $\alpha_4$ ; c) enmascarar las subunidades  $\alpha_4$ ; o d) evitar la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$ .

El enfoque se hace en la utilización de un compuesto de la clase de  
25 compuestos que modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, y más específicamente, mueve el balance relativo de la subunidad  $\alpha_4$  a la subunidad  $\alpha_1$  más cercana al estado normal desde un estado anormal, alostático.

## i. Flumazenil

En una modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de una  
5 cantidad terapéuticamente efectiva de una droga, y más específicamente, una que  
module la expresión de las subunidades GABAA, tal como, pero no limitado a,  
flumazenil, en una metodología para el tratamiento de abuso de sustancias. En  
una modalidad, el compuesto puede comprender ciertas imidazobenzodiazepinas  
y derivados de etil 8-fluoro-5, 6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]  
10 benzodiazepina-3-carboxilato, incluyendo varias sustituciones del grupo funcional  
carboxilato, tal como ácidos carboxílicos, éteres, cloruros de acilo, anhídridos  
ácidos, amidas, nitrilos, alquilos, alcanos, cicloalcanos, alquenos, alcoholes,  
aldehídos, cetonas, bencenos, fenilos, y sales de éstos. En otra modalidad, el  
compuesto comprende flumazenil o ácidos carboxílicos, ésteres, cloruro de acilo,  
15 anhídridos ácidos, amidas, nitrilos, alquilos, alcanos, cicloalcanos, alquenos,  
alcoholes, aldehídos, cetonas, bencenos, fenilos, y sales de éstos.

El flumazenil actúa como un agonista parcial del GABAA, inhibe la  
regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o incrementa la cantidad de la  
20 subunidad  $\alpha_1$  con relación a la cantidad de la subunidad  $\alpha_4$ , y no origina la  
regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o no origina que la cantidad de  
subunidad  $\alpha_4$  se incremente con relación a la cantidad de subunidad  $\alpha_1$  una vez  
que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

25

## i i. Miltirona

189

En otra modalidad, el compuesto puede comprender miltirona, como se describe en Mostallino et al., "Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor  $\alpha_4$  subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

5

### iii. Flavonoides

En otra modalidad, el compuesto puede comprender ciertos flavonoides que actúan como un agonista parcial del GABAA, inhibe la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o incrementan la cantidad de la subunidad  $\alpha_1$  con relación a la cantidad de la subunidad  $\alpha_4$ , y no originan la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  y/o no hacen que la cantidad de la subunidad  $\alpha_4$  se incremente con relación a la cantidad de la subunidad  $\alpha_1$  una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

15

Se debe apreciar que cualquier composición que pueda funcionar como se describió anteriormente, se puede utilizar en la presente invención. En una modalidad, los compuestos son preferiblemente seleccionados para determinar si ellos se pueden utilizar en las metodologías de tratamiento de la presente invención. En una modalidad, los experimentos son conducidos para determinar si ésta funciona como una agonista parcial del GABA<sub>A</sub>, inhibe la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$ , y no originan la regulación hacia arriba de la subunidad  $\alpha_4$  una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente. Aunque una persona medianamente versada en la técnica puede prever tales experimentos, como una modalidad de ejemplo de tal experimento se suministra en Mostallino et al., "Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor  $\alpha_4$

25

subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

## VI. METODOLOGÍAS DE TRATAMIENTO NOVEDOSO

5

La presente invención esta dirigida a un protocolo de tratamiento comprensivo que emplea métodos de, y composiciones para, preparar un paciente para el tratamiento y modular la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA. La presente invención por lo tanto trata síntomas de abstinencia  
10 asociados con dependencia fisiológica y adicción psicológica en varias sustancias exógenas y endógenas en el contexto de un plan de tratamiento comprensivo de tratamiento de comportamiento y/o farmacológico.

La metodología de tratamiento de fase múltiple de la presente invención  
15 emplea uno o mas compuestos para reconfigurar cambios fisicoquímicos en un paciente que esta experimentando abstinencia de sustancias adictivas y/o que inducen dependencia, que incluyen pero no se limitan a opioides y derivados, nicotina, benzodiazepinas, cafeína, cannabis, o drogas antidepresoras. El tratamiento efectivo de tales indicaciones requiere controlar el comportamiento  
20 inadaptado que subyace a la adicción y la dependencia fisiológica sobre varias sustancias exógenas, a saber la expresión incrementada de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABA<sub>A</sub> con relación a la subunidad  $\alpha_1$ .

La metodología de tratamiento de la presente invención incorpora así 1)  
25 determinar si una persona está en un estado receptivo para el tratamiento y/o hacer que la persona este en un estado receptivo para el tratamiento y 2) tratar una persona utilizando las drogas apropiadas en un protocolo de tratamiento



186

comprensivo que incluye una evaluación de pre-droga que incluye la desintoxicación opcional, tratamiento, y cuidados posteriores. El término "estado receptivo", como se utiliza aquí, se refiere a un estado fisiológico en el cual al paciente le son retiradas tanto la sustancias endógenas como exógenas.

5

Como se utiliza en esta descripción el término "abuso de sustancias" se utiliza para referirse a los varios estados físicos y fisiológicos que manifiesta control deteriorado del individuo sobre el uso de una sustancia, consecuencias adversas a pesar de uso de sustancias continuadas, uso compulsivo de sustancias, y/o adicción a las drogas. El término está destinado a incluir dependencia fisiológica, dependencia física, tolerancia, un patrón inadaptado de uso de sustancias, preocupación con el uso de sustancias, y/o la presencia de síntomas de abstinencia luego de la cesación del uso. No obstante lo anterior, los términos "adicción" y "dependencia" se utilizan intercambiabilmente a través de este texto. Mientras que se entiende que tradicionalmente que la adicción y la dependencia se relacionan con sustancias narcóticas o ilegales, se debe entender aquí que el protocolo de tratamiento de la presente invención también se puede utilizar para tratar otras adicciones a las drogas, reacción de abstinencia de medicación prescrita, y otros tipos de comportamientos compulsivos que se relacionan con alimento, sexo, o juego.

20

Como se utiliza en esta descripción, el término "sustancia" se refiere a una composición a la que una persona puede exhibir síntomas de abstinencia de cesación abrupta de toma o producción de la composición, e incluye, pero no se limita a, opioides, nicotina, benzodiazetina, cafeína, cannabis, y antidepresores.

25

Como se utiliza en esta descripción, el término paciente se refiere a un humano hombre o mujer que son de cualquier raza, origen nacional, edad, conformación fisiológica, conformación genética, predisposición a enfermedades, altura, o peso, y que tiene un estado de enfermedad, síntoma o problema.

5

Se debe además apreciar que los métodos y procesos de la presente invención se pueden implementar en un sistema de computadora que tiene un repositorio de datos para recibir y almacenar datos de paciente, una memoria para almacenar las etapas de protocolo que comprende los métodos y procesos de la presente invención, un procesador para evaluar los datos del paciente en relación con dichas etapas de protocolo, una interfase de red para comunicarse por vía de una red con otros dispositivos de cómputo y una pantalla para suministrar información a los usuarios. En una modalidad, las etapas de protocolo específicas son almacenadas en dicha memoria y comparadas contra los datos del paciente, incluyendo el comportamiento, los perfiles psicológico y fisiológico, para determinar que etapa de protocolo se debe aplicar. Los resultados de la comparación se comunican a un usuario por vía de una red y otros dispositivos o despliegues de cómputo. Las metodologías de la presente invención son por lo tanto accedidas, adecuadas, y comunicadas a un programa de software que opera en cualquier plataforma de hardware.

10  
15  
20

La metodología de tratamiento de ejemplo de la presente invención comprende fases de pre-tratamiento, co-tratamiento, y post-tratamiento además de comprender varios componentes de una metodología de ejemplo.

25

Como se describió aquí, se hará referencia a los componentes específicos de las fases individuales de la metodología de tratamiento. Se debe notar, sin

188

embargo, que los componentes individuales que comprenden cada fase de la metodología – pre-tratamiento, co-tratamiento, y post-tratamiento – son intercambiables y se pueden desarrollar variablemente, y se deben determinar sobre una base por paciente. Así, cualquier referencia a administrar los componentes individuales de las fases de metodología en un orden particular es de ejemplo y se debe entender a alguien experto en la técnica que la administración de la metodología puede variar dependiendo de las necesidades evaluadas del paciente. Adicionalmente, aunque la invención será descrita en conjunto con las modalidades específicas, no pretende limitar la invención a una modalidad. Además, muchas combinaciones de los componentes de metodología descritos anteriormente son posibles; así, la invención no está limitada a tales ejemplos como se suministra.

Los protocolos de tratamiento se describirán primero generalmente y luego los ejemplos específicos de los protocolos de tratamiento se proporcionarán después.

a. FASE DE EVALUACION PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Antes de admitirse en un programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe pasar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato para la metodología de tratamiento de la presente invención. Además, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para admitirse en la metodología de tratamiento de la presente invención. La fase de pre-tratamiento típicamente incluye, pero no está limitada a una historia médica y a un examen físico, a una evaluación psicológica y de comportamiento, una determinación de

los medicamentos requeridos, y a la desintoxicación si se necesita para conducir al paciente a un estado receptivo al tratamiento.

La metodología de tratamiento del abuso de sustancias tiene múltiples  
5 fases y componentes que, en combinación proporcionan una propuesta  
comprensiva y neurológica integrada, fisiológica y psicológica para el paciente  
dependiente de la sustancia. Cada componente se ha seleccionado para controlar  
efectos específicos del uso de sustancias crónicas y los síntomas de abstinencia  
correspondientes, con el objetivo de reclasificar un balance en el circuito  
10 neurológico. La metodología no controla la lesión física específica frecuente  
asociada con la dependencia de la sustancia. Por lo tanto, es esencial que cada  
paciente sea evaluado y se instituyan los tratamientos apropiados para controlar  
las lesiones físicas, con la debida consideración para la interacción potencial de  
cualquier medicamento utilizado para este tratamiento con aquellos utilizados para  
15 el tratamiento de dependencia.

Aunque la presente metodología se puede aplicar a cualquier paciente, se  
prefiere que el paciente sea igual o mayor de dieciocho años de edad.

20 i. Examen Físico Completo

Antes de iniciar el tratamiento, el paciente se le realiza una historia médica,  
un examen físico y una evaluación de laboratorio, incluyendo pero no estando  
limitada a un conteo sanguíneo completo, un perfil bioquímico [por ejemplo,  
creatinina, glucosa, urea, colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina,  
25 LDH (deshidrogenada láctica) y proteínas totales], pruebas de función hepática  
[GOT<sub>5</sub> GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, si es adecuado, prueba de  
embarazo y exámenes de rayos x. Los criterios de exclusión son aplicados para

190

asegurar que ninguna otra enfermedad aguda o no compensada exista en el paciente y asegurarse de que el paciente no requiera, o no este tomando concurrentemente, se utiliza una droga que este contraindicada con el compuesto que modula el receptor GABAA.

5                    i i.      Diagnóstico de la Afección Relacionada con Ansiedad

Se prefiere que el paciente cumpla por lo menos una porción del criterio reconocido para dependencia de una sustancia particular, tal como el criterio DSM-IV .. El criterio DSM-IV se conoce por aquellos expertos en la técnica y se  
10 puede describir como un patrón inadaptado del uso de sustancias, que conducen a deterioro significativo clínico o distensión, como se manifiesta por cualquiera de lo siguiente, que ocurre en cualquier momento en el mismo periodo de 12 meses:

• Tolerancia, como se define por cualquiera de lo siguiente:

15

- Una necesidad de cantidades marcadamente incrementadas de la sustancia para lograr intoxicación o el efecto deseado.
- Efecto marcadamente disminuido con uso continuo de la misma cantidad de la sustancia.

20

• ABSTINENCIA TOTAL, como se manifiesta por lo siguiente:

25

- Síndrome de abstinencia característico para la sustancia.
- La misma sustancia (o una cercanamente relacionada) se tomo para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- Determinación fisiológica (como se describe en mayor detalle adelante)

14

- La sustancia se toma frecuentemente en grandes cantidades o durante un periodo mayor del que está previsto (pérdida de control).
- Existe un deseo persistente de esfuerzo no exitoso para cortar o controlar el uso de la sustancia (pérdida de control).

- Se gasta una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener la sustancia, uso de la sustancia, o recuperarse de sus efectos (preocupación).

- Las actividades sociales, ocupacionales o recreacionales importantes se elevan o reducen debido al uso de la sustancia (consecuencias adversas a pesar de la continuación).

- El uso de sustancia se continúa a pesar del conocimiento que tiene un problema persistente o recurrente físico o psicológico que probablemente tenga que ser originado o exacerbado por la sustancia (consecuencias adversas).

Se debe anotar adicionalmente que cierto criterio de exclusión se debe aplicar para la selección de los pacientes. El criterio de exclusión se debe dirigir para un escenario de tratamiento de paciente externo o interno. Por ejemplo, se prefiere no tratar un paciente en una base interna para abuso de sustancia o dependencia cuando el paciente tiene problemas psiquiátricos o médicos actuales que, por la selección del médico, requiere tratamiento y evaluación profesional inmediata, tiene problemas médicos o psiquiátricos actuales, por la selección del médico, que deja al paciente incapaz de trabajar exitosamente con la metodología

[92

o con el grupo de apoyo que administra el tratamiento, tiene actualmente benzodiazepina y otro anxiolítico-hipnótico-sedante (la toxicología en la orina debe ser negativa) o está tomando medicación antipsicótica.

5           b.     PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION (ESTADO RECEPTIVO PARA EL TRATAMIENTO)

Se debe notar, sin embargo que los componentes individuales que  
10   comprenden la fase de preparación de la metodología son intercambiables y se pueden desarrollar variablemente, y se deben adaptar al paciente. Así, cualquier referencia a administrarle los componentes individuales de la fase de preparación de la metodología en un orden particular es un ejemplo y se debe entender por un experto en la técnica que la administración de la metodología puede variar  
15   dependiendo de las necesidades evaluadas del paciente. Además, muchas combinaciones de los componentes de la metodología descritos anteriormente son posibles; así, la invención no está limitada a tales ejemplo tal como se suministra.

          i.     COLOCAR UN PACIENTE EN UN ESTADO DE  
20   ABSTINENCIA

Como se utiliza aquí, el término "abstinencia" se refiere a un estado fisiológico en el cual un individuo ha comenzado a tener efectos psicológicos y/o fisiológicos adversos al no tener biodisponible una cantidad de una sustancia  
25   particular o de tener una cantidad biodisponible decreciente de una sustancia particular. Más específicamente, la abstinencia se puede atribuir a un incremento

en la expresión de la subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA con relación a la subunidad  $\alpha_1$  del receptor GABAA.

Las metodologías de tratamiento de la presente invención incluyen una  
5 primera etapa de colocar un paciente en un estado de abstinencia. En una  
modalidad, una persona es colocada en un estado receptivo para el tratamiento al  
inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos  
y/o hacer la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. La  
regulación hacia arriba de los neuroesteroides podría ser originada por un número  
10 de factores externos, incluyendo la ingestión o administración de ciertas  
sustancias, tales como la cafeína o la nicotina, o el estrés psicológico. La presente  
invención por lo tanto incluye la etapa de evitar todas las tales actividades que  
pudieran resultar en la regulación hacia arriba de un nivel de neuroesteroide del  
individuo.

15

En otra modalidad, una persona es puesta en un estado receptivo para el  
tratamiento al hacer activamente la regulación hacia abajo de los neuroesteroides  
endógenos, tales como la alopregnanolona, a través de la administración de los  
inhibidores de la producción de neuroesteroide que bloquee la producción de los  
20 neuroesteroides endógenos y/o sus metabolitos. La presente invención también  
incluye la inhibición de los efectos moduladores de los neuroesteroides en  
GABAA. Al hacerlo así, uno acelera la exposición o regulación hacia arriba de las  
subunidades  $\alpha_4$  con relación a las subunidades  $\alpha_1$  y asegura que un número  
sustancial de subunidades  $\alpha_4$  sean expuestas y disponibles para mejorar la  
25 eficacia de las etapas de tratamiento posteriores.



194

En una modalidad, colocar al paciente en un estado de recepción para el tratamiento, el paciente se induce en un estado de abstinencia de la sustancia luego de que el paciente es adicto o dependiente. El estado de abstinencia se puede iniciar al retirar la sustancia o mediante un proceso de dosificación diaria de reducción secuencial de un agonista o medicación agonista parcial con similares propiedades farmacológicas (por ejemplo, metadona de buprenorfina para dependencia a la heroína).

Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, en el caso de abuso de sustancia opioide o dependencia, el usuario del opioide se le administra un agonista opioide que preferiblemente tiene mayor vida útil y es menos potente que la droga a la que el paciente tiene una adicción. Las metodologías apropiadas para titulación de una persona adicta a las sustancias se discuten en mayor detalle adelante con respecto a los protocolos de tratamiento dej. La administración de ciertas composiciones sirve para lavar el sistema del usuario y colocar al usuario en un estado fisiológico capaz de recibir efectivamente una administración de una droga para el propósito de aliviar la drogadicción y otros síntomas de abstinencia.

Una vez el paciente no está tomando más la sustancia activa o tiene titulada su dependencia a niveles suficientemente bajos, la presente invención incluye adicionalmente la etapa de originar activamente la regulación descendente de los neuroesteróides endógenos, tal como alopregnanolona, a través de la administración de agentes que bloquean la producción de neuroesteróides endógenos y/o sus metabolitos. La presente invención también incluye al inhibición de los efectos moduladores de los neuroesteróides en el GABAA. Al hacer esto, uno acelera la exposición o regulación ascendente de las subunidades  $\alpha_4$  con relación a las unidades  $\alpha_1$  y asegura con un número sustancial de

10/11

subunidades indeseadas se exponen y están disponibles para eficacia farmacoterapéutica mejorada.

Los métodos particulares para la producción de neuroesteroide endógeno de línea base a un nivel consistente en la porción de pre-tratamiento del protocolo se discuten adelante, pero el protocolo de tratamiento no está limitado a tales métodos. Para los métodos listados adelante, la presente invención contempla operar en un rango de dosificación de seguridad y eficacia establecido con el fin de disminuir máximamente la producción de progesterona y hacer el individuo más receptivo al tratamiento.

#### 1. Evitar las Actividades que Induzcan el Estrés

En una modalidad, la presente invención incluye la etapa de evitar todas las actividades que podrían dar como resultado la regulación hacia arriba de un nivel de neuroesteroide del individuo y la etapa de originar activamente la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos, tales como la alopregnanolona. Se debe notar que las actividades que induzcan el estrés dependen del paciente y la condición general del paciente. Así, se pueden hacer recomendaciones individuales por el médico tratante.

#### 2. Evitar las Actividades que Mejoren la Producción de Neuroesteroides

Al paciente le es advertido no inmiscuirse en actividades, o ingerir cualquier sustancia, que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroide. Tales actividades incluyen sexo, actividades estresantes, lucha, o

196

discusiones intensas. Tales sustancias incluyen chocolate, drogas ilegales, drogas de prescripción, o medicinas de libre disposición.

Aunque no preferidas porque estas composiciones pueden servir para  
5 incrementar la producción de neuroesteroide, en ciertos casos, puede ser necesario administrar una composición para reducir el estrés.

En una modalidad, la composición que reduce el estrés es la gabapentina. La gabapentina es un medicamento ansiolítico y anticonvulsionante típicamente  
10 prescrito a los pacientes que sufren de epilepsia (que disminuyen efectivamente las concentraciones de glutamato en el cerebro) y también se han utilizado en el tratamiento de afecciones de ansiedad tales como afección de ansiedad social y afección obsesiva compulsiva. Antes de administrar la gabapentina a un paciente, es esencial evaluar el paciente por sus interacciones y contraindicaciones. La  
15 gabapentina es para ser utilizada en terapia adjunta en el tratamiento de ataques de epilepsia (parcial) y para el manejo de la neuralgia posterpética. La gabapentina no es metabolizada apreciablemente y es excretada sin cambio con una vida media de eliminación de 5-7 horas. Los posibles efectos colaterales del uso de la gabapentina son vértigo, somnolencia, otros síntomas/signos de la  
20 depresión CNS, náusea, ataxia, tremor, y edema periférico. En personas con epilepsia, la discontinuación abrupta puede incrementar la frecuencia de los ataques. Ningunas de las interacciones de la droga clínicamente significativas se han reportado en la literatura.

25 En otra modalidad, la composición que reduce el estrés es un agonista receptor de la histamina H1, tal como, pero no limitado a la hidroxizina. La hidroxizina está indicada para el tratamiento de los síntomas de afección de

198

ansiedad generalizados y para el uso en el manejo de la abstinencia de la dependencia de la sustancia durante tanto la fase inicial del tratamiento del paciente como el cuidado post-descarga (según sea necesario). También tiene beneficios de relajación anti-eméticos y de los músculos del esqueleto y se puede  
5 utilizar como sedante. Este efecto sedante puede ser útil para tratar la respiración desordenada en el sueño y los movimientos crecientes periódicos de la pierna que contribuyen al insomnio a menudo visto en los pacientes que se recuperan de la dependencia del alcohol. Esto ayuda a dirigir la evolución del insomnio al cual, para algunos pacientes está significativamente asociado con una suspensión  
10 alcohólica subsecuente.

La hidroxizina es rápidamente absorbida y produce efectos a los 15-30 minutos después de la administración oral. En adición, la hidroxizina ayuda al proceso de abstinencia de la sustancia a través de las propiedades ansiolíticas,  
15 anti-nausea, relajantes, y otras varias propiedades. Se debe notar que los efectos de otros agentes sedantes o tranquilizantes pueden ser sinérgicamente mejorados con la administración de la hidroxizina. Los nombres comerciales de ejemplo de estas drogas incluyen Atarax y Vistaril.

### 20 3. Evitar los Niveles de Progesterona Elevados en el Paciente

En una modalidad opcional, es posible minimizar la producción de neuroesteroide endógena al medir el tiempo del tratamiento de manera que evite los ciclos de progesterona elevados.

25

En las mujeres, los niveles de progesterona son bajos durante la fase pre-ovulatoria del ciclo menstrual, se elevan después de la ovulación, y se elevan

durante la fase luteal. Específicamente, los niveles de progesterona tienden a ser < 2 ng/ml antes de la ovulación, y > 5 ng/ml después de la ovulación. Si ocurre embarazo, los niveles de progesterona se mantienen a los niveles luteales inicialmente. Con la irrupción del cambio luteal-placental en soporte del embarazo, los niveles de progesterona comienzan a incrementarse adicionalmente y pueden alcanzar 100-200 ng/ml en el término. Después del suministro de la placenta y durante la lactancia, los niveles de progesterona son bajos.

Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, en razón a que los niveles de progesterona son los más altos durante la fase luteal del ciclo menstrual, se prefiere no tratar una mujer durante esta ventana de tiempo. Por el contrario, se prefiere tratar una mujer durante la fase pre-ovulatoria del ciclo menstrual, cuando los niveles de progesterona son bajos.

Los niveles de progesterona son bajos en niños, hombres, y mujeres posmenopáusicas.

#### 4. Modular Activamente los Niveles de Progesterona de la Mujer

En otra modalidad, la progesterona de una mujer está activamente modulada por la administración de hormonas de prescripción, tales como, pero no limitadas a, la contracepción con progesterona, que mantiene a las mujeres a un nivel de progesterona constante. Tal contracepción incluye implantes de progestina e implantes de levonorgestrel. La administración de estas composiciones hará efectivamente constante los niveles de progesterona de la mujer.

|CF1

Luego de la abstinencia de estas composiciones de contracepción, el nivel de hormona de la mujer disminuirá, "no enmascarando" de esta manera sus subunidades de receptor  $\alpha_4$  y colocar a una mujer en un estado más receptivo al tratamiento.

5

La presente invención utiliza ventajosamente el espacio de tiempo entre cuando la progesterona administrada deja el sistema y cuando la producción de progesterona endógena se reasume. En una modalidad, esta ventana de punto de progesterona mínima es preferiblemente cuando el protocolo de tratamiento de la presente invención debe iniciar.

10

En una modalidad, la progesterona se puede suministrar oralmente, sublingualmente, por vía de supositorios vaginales, por vía de inyección, tópicamente, transdérmicamente, o por implante. La tasa de absorción de la progesterona es altamente dependiente de la ruta de administración. Sin importar el tipo utilizado, la progesterona, progestina, u otros compuestos similares a progesterona se deben administrar en cantidades suficientes para lograr un nivel creciente de progesterona y luego terminada en tiempo suficiente para permitirle a los niveles de progesterona disminuir antes del tratamiento.

15

20

Se debe de nuevo notar que la Tabla 1 ofrece una lista de ejemplos de compuestos farmacológicos en las clases de compuestos descritas aquí. Varios ejemplos de contracepción y parámetros de dosificación recomendados también se listan en la Tabla 1.

25

5. Modular Activamente un Ciclo de Progesterona de los Hombres o las Mujeres

Como se menciona anteriormente, varios inhibidores de neuroesteroide evitan la conversión de la progesterona en alopregnanolona. En un caso endógeno, la alopregnanolona es responsable por la modulación de los receptores GABAA. Al compensar los efectos de sustancias de abstinencia, los neuroesteroides endógenos, cuando se elevan, "enmascaran" los receptores GABAA y evitan que el flumazenil sea capaz de "reajustar" aquellos receptores. La administración de estas drogas puede conducir hacia abajo efectivamente los niveles de neuroesteroide endógeno.

10

En una modalidad, el compuesto es un inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa. Preferiblemente, el inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa es capaz de actuar como un inhibidor Tipo I, un inhibidor Tipo II o una combinación de éstos e inhibe la enzima de 5 $\alpha$ -reductasa de convertir la progesterona a 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona y así de crear el metabolito de progesterona alopregnanolona. En otra modalidad, el compuesto es un inhibidor de 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa, que evita que la enzima 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidoreductasa se convierta en 5 $\alpha$ -dihidroprogesterona en 5 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -pregnanolona (alopregnanolona).

20

Aunque la clase de compuestos que inhibe la producción de neuroesteroide se ha descrito en detalle adelante, una lista de ejemplo de compuestos se describe en detalle en la Tabla 1. Se debe notar, sin embargo, que la presente invención no está limitada a tales compuestos y cualquiera de los compuestos que inhiba efectivamente la producción de neuroesteroide endógeno, y en particular, la conversión de progesterona a su metabolito alopregnanolona, se puede utilizar con la presente invención.

25

## ii . ENFOQUE DEL TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN LA INDUSTRIA

En una modalidad, el paciente se somete a protocolos de tratamiento aceptados en la industria y/o estándar. Varios protocolos de tratamiento de ejemplo se detallan en las secciones adelante. Se debe notar, sin embargo, que el

5 protocolo de tratamientos bosquejados aquí son de ejemplo y cualquier número de protocolo de tratamientos se puede utilizar con la presente invención dado que ellos no se contraindican con el uso de un compuesto de la clase de compuestos que incrementan permanentemente la expresión relativa de la subunidad GABA<sub>A</sub>  $\alpha_1$  con relación a la subunidad GABA<sub>A</sub>  $\alpha_4$ .

10

Muchos de los protocolos convencionales descritos aquí se adaptan por el National Guideline Clearinghouse. El National Guideline Clearinghouse™ (NGC) es una base de datos comprensiva de guías prácticas clínicas basadas en evidencia y relacionadas documentalmente. El NGC es una iniciativa de la

15 Agencia para la Calidad e Investigación del Cuidado de la Salud (AHRQ), Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos. El NGC se creó originalmente por el AHRQ en sociedad con la Sociedad Médica Americana y la Asociación Americana de Planes de Salud (ahora Planes de Seguros de Salud de América [AHIP]). La misión del NGC es proporcionar médicos, enfermeras, y

20 otros profesionales de la salud, proveedores de servicios de salud, planes de salud, sistemas de suministro integrado, proveedores y otros un mecanismo accesible para obtener información detallada, objetiva sobre las guías prácticas clínicas y para su diseminación adicional, implementación y uso.

25

Adicionalmente, algunas guías de práctica clínica se adaptan del Departamento de Salud y Servicios Humanos, administración de Servicios de



202

Salud Mental y abusos de sustancias. Más específicamente los protocolos se adaptan del National Clearinghouse for Alcohol y Drug Information.

5 Ciertas guías de práctica clínica también se adaptan de las guías de consenso de expertos que se utilizan a través del país por médicos, formuladores de política, administradores, administradores de casos, educadores de salud mental, abogados de pacientes, investigadores de servicios clínicos y de salud.

10 El uso de los protocolos de tratamiento aceptados en la industria es opcional.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE CIERTAS  
SUBUNIDADES DEL RECEPTOR GABAA

15

Si se utiliza independientemente de, o parte de, cualquiera otra aproximación de tratamiento, la presente invención requiere que a un paciente le sea administrado un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, como se describió  
20 anteriormente. En una modalidad, el compuesto sirve como un agonista del receptor GABA<sub>A</sub>, y más específicamente, en la subunidad  $\alpha_4$  o la subunidad  $\alpha_6$ , y es capaz de potenciar positivamente el GABA habitual.

Se debe notar, sin embargo, que la presente invención no está limitada a  
25 tales compuestos y cualquier compuesto que incremente efectivamente la expresión de la subunidad  $\alpha_1$  GABAA en relación a la subunidad  $\alpha_4$  GABAA, en una manera no transitoria, se pueden utilizar con la presente invención.

203

La presente invención está dirigida hacia, en una modalidad, el uso de un compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, tales como flumazenil, en dosis múltiples durante un período de tiempo  
5 predeterminado como parte de la metodología de tratamiento. Cuando se administran de acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de la droga se mantiene en el paciente, reduciendo de manera significativa la regulación hacia arriba de la alopregnanolona. La metodología de la presente invención también suministra la administración de un compuesto que  
10 modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, tal como el flumazenil, sin efectos colaterales significativos.

Así, en una modalidad, se suministra un método para el tratamiento de abuso de sustancia que incluye la administración a un paciente necesitado de tal  
15 tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil en dosis múltiples durante períodos/intervalos de tiempo predeterminados, hasta que una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil para tratar abuso de sustancia se han alcanzado, medidos mediante evaluaciones cuantitativas y/o cualitativas de, por ejemplo, la presión sanguínea del paciente, la tasa cardiaca, sensaciones de  
20 drogadicción y las sensaciones de ansiedad. Así, es posible administrar flumazenil en varias dosis para obtener la respuesta terapéutica deseada, reduciendo el riesgo de los efectos secundarios en el paciente (como resultado de reducir la cantidad de droga administrada por dosis aplicada).

25 En otra modalidad, se suministra un método para el tratamiento de abuso de sustancias que incluye la administración a un paciente necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil, usualmente

204

entre 0.5 mg/día y 20 mg/día, entre 0.5 mg/día y 15 mg/día, específicamente entre 1.0 y 3.0 mg/día, y más específicamente entre 1.5 y 2.5 mg/día, de flumazenil, descomponiéndose en múltiples dosis de flumazenil entre 0.1 y 0.3 mg y destinada para la administración durante períodos o intervalos predeterminados de tiempo, hasta que dicha cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil para tratar la afección se ha alcanzado. En una modalidad, el período de tiempo predeterminado en el rango de 1 y 15 minutos y la cantidad "por dosis" de flumazenil está entre 0.1 y 0.3 mg.

Un experto en la técnica apreciaría que las dosis individuales pueden variar en cantidad, y el intervalo de tiempo entre las dosis individuales puede variar en cantidad, siempre y cuando la dosis total suministrada esté en el rango de 1.0 mg/día y 3.0 mg/día y las dosis individuales sean suministradas a intervalos de tiempo relativamente consistentes. Por lo tanto, los intervalos de período de tiempo pueden variar desde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, o 25 minutos o fracciones de éstos. Las dosis suministradas en cada período de tiempo, separados por los intervalos de tiempo, pueden estar entre 0.1 y 0.3 mg, o fracciones de éstas, manteniendo en mente que el suministro de droga total sea preferiblemente menos de 3.0 mg/día. La presente invención por lo tanto provee para el suministro de dosis múltiples, secuenciales, suministradas a intervalos de tiempo sustancialmente consistentes.

Los usos convencionales del flumazenil comprenden dosis singulares o dosis mucho mayores durante períodos de tiempo más cortos y están dirigidos hacia revertir los efectos sedantes de la anestesia, la sedación consciente, o la sobre dosis de benzodiazepina. Además, el Romazicon, un nombre de marca para el flumazenil comercializado por Roche, está expresamente indicado para

205

complicar el manejo de los síndromes de abstinencia por alcohol, barbituratos y sedantes con tolerancia cruzada y mostró tener un efecto adverso sobre el sistema nervioso, originando una agitación y ansiedad incrementada. Para que una dosis simple se dirija a la anestesia y a la sedación conciente, es  
5 convenientemente recomendado utilizar una dosis de 0.2 mg a 1 mg de Romazicon con una dosis posterior en no menos de 20 minutos. Para el tratamiento repetido, dosis de 1 mg se pueden suministrar durante cinco minutos hasta 3 mg de dosis durante 15 minutos. En situaciones de sobredosis de benzodiazepina, una dosis mayor se puede administrar durante períodos de  
10 tiempo cortos, tales como 3 mg de dosis administrados en 6 minutos. Un experto en la técnica apreciaría que tales usos convencionales de flumazenil no están dirigidos hacia el tratamiento de abuso de sustancia.

Además, el método de administración de la presente invención suministra  
15 un mejor uso de flumazenil para tratar los síntomas de abstinencia de abuso de sustancias y para reducir el consumo innecesario de dicha droga, incrementando de esta manera la conveniencia y la calidad de vida del paciente y reduciendo los costos al tratar el abuso de sustancias en un período de tiempo muy corto.

20 El método para el tratamiento de abusos de sustancias suministrados por esta invención es aplicable a cualquier paciente quien, cuando el tratamiento se inicia, no tiene enfermedad médica que harían el tratamiento con un compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>, tales como el flumazenil riesgosas o está tomando una medicación contraindicada con un  
25 compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABA<sub>A</sub>.

En general, el método de tratamiento del abuso de sustancia proporcionado por esta invención comienza con un examen médico y psicológico completo, como se describe en detalle adelante. Antes, durante y después de la administración del flumacenilo, se monitorean los síntomas de abstinencia de abuso de sustancias, frecuencia cardíaca, y presión sanguínea.

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, tal como flumazenil, se administran hasta que se reducen los parámetros cualitativos y cuantitativos indicadores del abuso de la sustancia, a rangos aceptables.

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades de receptor GABAA, tales como el flumazenil, se administra más tarde de a) cuando el paciente inicia una sensación de ansiedad (esto es cuando los receptores están "desenmascarados" en la medida en que la progesterona ya no es convertida a alopregnanolona) o b) cuando es seguro administrar con base en las drogas anteriores dadas al paciente.

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas subunidades del receptor GABAA, tales como el flumazenil, se administra a cualquier proporción, siempre y cuando la tasa no esté en detrimento del paciente, como se determinó por el auto-reporte de los síntomas del paciente, o parámetros psicológicos tales como la tasa cardíaca, el ritmo cardíaco, o la presión de la sangre.

25

#### d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

207

En algunos casos, puede ser necesario utilizar, durante o el post-tratamiento, los siguientes componentes opcionales del protocolo de tratamiento. Los siguientes componentes opcionales son de ejemplo y son dependientes de una variedad de factores, incluyendo pero no estando limitados a la respuesta del paciente al tratamiento y si existe una indicación de un incremento sostenido en la actividad de la 5-alfa reductasa.

i. INHIBIDOR DE LA 5-ALFA REDUCTASA

Puede ser necesario tratar continuamente un paciente con un inhibidor de 5-alfa reductasa si existe una indicación de un incremento sostenido en una actividad de 5-alfa reductasa. Los inhibidores de 5-alfa-reductasa se han descrito en detalle anteriormente y no se repetirán aquí.

ii. PROLACTINA

15

En algunos casos, puede ser necesario tratar pacientes para resolver la producción incrementada de prolactina, debido a un incremento de los niveles de estrógeno originados por una declinación en la retroalimentación de la progesterona. Un incremento sostenido en los niveles de prolactina conduce a un daño en la funcionalidad de la dopamina, caracterizado por un umbral de estímulo mayor para la liberación de dopamina. Las drogas de ejemplo incluyen agonistas de dopamina, tales como bromocriptina y anfetaminas de prescripción, tales como la Ritalina y el Adderal.

20

25

c. PROTOCOLO DE LA FASE POST-TRATAMIENTO

Después de que un paciente completa exitosamente la fase de tratamiento de la metodología de la presente invención, a cada paciente le será prescrito un régimen de post-tratamiento para seguir, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Los componentes de la fase de post-tratamiento de la metodología de la presente invención se describen con mayor detalle adelante.

Antes de la descarga del hospital, una o más de las siguientes composiciones o drogas se pueden prescribir: gabapentina e clorhidrato de fluoxetina. Preferiblemente, las composiciones o las drogas se pueden administrar en forma oral para posibilitar mayor cumplimiento y conveniencia del paciente. Se debe apreciar que, en la medida en que cualquiera de las drogas descritas aquí no estén disponibles en la jurisdicción en la cual esta invención está siendo practicada se pueden utilizar drogas que funcionan de manera equivalente.

La terapia de comportamiento psicoterapéutico y el aconsejamiento pueden ser críticos para el éxito del tratamiento de dependencia a sustancias cuando se utiliza tratamientos adicionales. Así, la metodología también suministra un programa de mantenimiento que incluye medicamentos e incentivos para que el paciente continúe con su proceso de tratamiento a través de programas de cuidado continuo. Debido a la complejidad de la dependencia a la sustancia, los pacientes se benefician más de una combinación de intervenciones farmacológicas y de comportamiento.

25

Como parte del programa de tratamiento, los pacientes pueden ser instruidos opcionalmente para atender el centro de tratamiento de pacientes

externos durante varios meses con una frecuencia disminuyente [es decir, una vez por semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses].

- 5 De manera similar, un seguimiento semi-estructural para la terapia de comportamiento cognitivo es opcionalmente implementada. La psicoterapia individual y familiar se enfoca en una pluralidad de intervenciones, que incluyen la reestructuración cognitiva, terapia de trabajo, prevención del relapso, y reducción del estrés, conducido a la rehabilitación social, familiar, de trabajo, personal y de
- 10 vida libre del paciente.

- Dependiendo de los resultados del examen inicial, un plan de dieta universal o específico para el paciente puede opcionalmente ser administrado en conjunto con la metodología. Dependiendo de los resultados del examen inicial,
- 15 unos programas de ejercicios universales o específicos para el paciente puede ser opcionalmente administrado en conjunto con la metodología.

- Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la presente invención sin, al mismo tiempo, sin embargo, constituir ninguna limitación de éste.
- 20 Por el contrario, se debe entender claramente que la concurrencia puede ser tenida en varias modalidades, modificaciones y equivalentes de ésta los cuales, después de leer la descripción presente, puede ser sugerida en si mismos a aquellos expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la invención.

- 25 VII. EJEMPLO 1: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE ABUSO DE OPIOIDE



"Opioide" es un término utilizado para la clase de drogas con acción farmacológica similar a la morfina y/o similar al opio. Un opioide es cualquier agente que se une a los receptores opioides, que se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y en el tracto gastrointestinal. Existen muchos tipos de opioides, que incluyen opioides endógenos producidos en el cuerpo (endorfinas, dinorfinas, encefalinas); alcaloides opioides encontrados en plantas de opioides (morfina, codeína, tebaina); derivados de opioides semi sintéticos (heroína, oxycodona, hidrocodona, dihidrocodeína, hidromorfina, oximorfona, nicomorfina); y derivados opioides completamente sintéticos (fenilheptilaminas, fenilpiperidinas, derivados de difenilpropilamina, derivados de benzomorfan, derivados de oripavina, derivados de morfinan, loperimida, difenoxilato). Como se utiliza aquí, el término "opioides" se debe referir a cualquier compuesto que se una a los receptores opioides, que incluyen alcaloides opioides naturales, opioides semi sintéticos derivados de estos, y opioides sintéticos que tienen una fisicoquímica similar a los opioides naturales y metabolizan generalmente a morfina. En una configuración inicial, los opioides se utilizan como analgésicos y para aliviar dolor severo y/o crónico y otros síntomas de enfermedades. Algunos opioides, sin embargo, se abusan o utilizan ilegalmente por sus propiedades que inducen euforia cuando se administran intravenosamente o cuando se fuman.

20

El presente ejemplo incorpora las enseñanzas de la metodología del tratamiento general descrito aquí. Los componentes de la presente fase de pre-tratamiento de la metodología de la invención actual se han descrito en mayor detalle anteriormente y no se repetirán aquí,

25

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Como se describe anteriormente, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe pasar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Además, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para la admisión a la metodología de tratamiento de la presente invención.

10           b.     PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL  
              PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

          i.     Colocar un paciente en un estado A de abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

          ii.    Pre-Tratamientos adicionales

25           Aún si un paciente se coloca en un estado de abstinencia, el paciente puede opcionalmente ser sometido a otros protocolos de de pre- tratamiento para la sustancia de adicción. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se

debe anotar que el uso de tal protocolo es de ejemplo y la invención no se limita a tal protocolo.

1. administración de agonistas opioides opcionales.

5

El siguiente protocolo de tratamiento se adapta para el centro para el Tratamiento de Abuso de Sustancias, Medication-Assisted *Treatment* for Opioid Addiction in Opioid *Treatment Programs*. Protocolo de mejora de tratamiento (TIP) Serie 43 Publicación. DHHS No. (SMA) 05-4048. Rockville, MD: Administración de  
10 Servicios de Salud Mental y Abuso de sustancias, 2005, que se incorpora aquí como referencia. Unos pocos detalles del protocolo se describen adelante, sin embargo, se debe entender por un experto en la técnica que el protocolo de tratamiento mejorador referenciado anteriormente se debe consultar para detalles. Los protocolos de tratamiento mejorado (TIP) son guías de mejor práctica para el  
15 tratamiento de trastornos de abuso de sustancias, proporcionado como un servicio del Centro SAMHSA para el Tratamiento de abuso de sustancias (CSAT).

En una primera etapa opcional, al usuario de opioides se le administra un agonista opioide que tiene preferiblemente una vida útil mayor y es menos potente  
20 que la droga a la cual el paciente tiene adicción. Preferiblemente, el medicamento es un agonista opioide, tal como, pero no limitado a buprenorfina o metadona, y crea una dependencia en e paciente sobre una sustancia que es menos adictiva y auto titulante. En una modalidad preferida, la sustancia se substitula para desacostumbrar lentamente al paciente de sus efectos. La sustitución para  
25 abstinencia completa, sin embargo, es muy difícil y algunos pacientes tienen emergencia de síntomas de abstinencia de opioides que pueden resultar en recaída para el uso ilícito de opioides. Así, en la primera etapa opcional, el

agonista opioide se reduce a la mínima dosis que el paciente puede tolerar sin recaer.

a. Metadona

5

La Metadona [nombre químico 6-(dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanona] es un analgésico opioide sintético que reduce la adicción potencial. La heroína o la morfina son químicamente diferentes, pero actúan en los receptores opioides y producen muchos de los mismos efectos. Se administra típicamente oralmente o  
10 intravenosamente. La metadona es de mayor duración que las drogas basadas en morfina y tiene una vida útil típica de 24 horas o más, que permite la administración solo una vez al día en programas de tratamiento de mantenimiento y desintoxicación de opioides. Un paciente se des acostumbra lentamente típicamente de la metadona.

15

Mientras los síntomas de tolerancia, dependencia y abstinencia se pueden desarrollar, ellas se experimentan mucho más lento y son menos severos que aquellos de la morfina y la heroína. Cercanamente relacionado con la metadona, un compuesto levo-alfacetilmetadol sintético (LMM) tiene una duración de 48-72  
20 horas de acción y se puede administrar menos frecuentemente. Tanto el LAAM y la metadona son sustancias controladas y solo se pueden utilizar sobre una base de paciente interno.

b. Buprenorfina

25

La Buprenorfina [nombre químico (2S)-2-[(-)-(5R,6R,7R,14S)-9a-ciclopropilmetil-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6,14-etanomorfina-7-il]-3,3-

dimetilbutan-2-ol] es un agonista opioide parcial en los receptores  $\mu$ -opioides en las neuronas GABA y también un agonista opioide. La Buprenorfina es un derivado de tebaina, y su efecto analgésico se debe al agonismo del receptor  $\mu$ -opioide. También es un antagonista K. La Naloxone puede revertir parcialmente los efectos de la buprenorfina. Este tiene un efecto de larga duración de aproximadamente 48 horas, debido a su lenta disociación de los receptores opioides. La Buprenorfina se administra como clorhidrato como inyección intravenosa o intramuscular o como comprimidos sublinguales. No se administra oralmente, debido al alto metabolismo de primer paso. A diferencia de la metadona, la buprenorfina se puede utilizar sobre una base de paciente externo, ya que esta no es una sustancia controlada.

## 2. Administración de antagonista de opioide opcional

Una vez el paciente se ha estabilizado en un nivel de dosis que es tan bajo como es posible, pero no suficientemente bajo para activar drogadicción y abstinencia, un antagonista opioide se administra opcionalmente, , tal como naloxona, naltrexona, o nalmefeno. La administración de antagonistas opioides, sirve para lavar opioides del sistema del usuario y colocar al usuario en un estado fisiológico capaz de recibir efectivamente una administración de compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA para el propósito de aliviar la drogadicción y otros síntomas de abstinencia.

### a. Naloxona

25

La Naloxone [nombre químico 17-alil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-one] es una droga utilizada para contrarestar los efectos de sobre dosis por

215

opioides tal como heroína y morfina. Es un derivado de la tebaina y tiene una extremada alta afinidad para los receptores  $\mu$ - opioides. La Naloxone es un agonista competitivo del receptor  $\mu$ - opioide, y su rápido bloqueo de estos receptores conduce frecuentemente a un inicio rápido de los síntomas de abstinencia. Como un agonista competitivo, la Naloxona desplaza una porción sustancial de las moléculas opioides unidas al receptor, resultando así en una reversión de los efectos de sobre dosis por opioides. La Naloxona también tiene una acción antagonista, aunque con una menor afinidad, en los receptores  $\kappa$ - y  $\delta$ - opioides. La se inyecta usualmente intravenosamente para rápida acción, que muestra signos de la reversión de la depresión respiratoria y reversión del coma dentro de 30 segundos. Es un farmacéutico de corta duración, con una vida útil de aproximadamente 60-100 minutos, sus efectos duran aproximadamente 45 minutos.

15                      b.      Naltrexona

La Naltrexona [nombre químico 17-(ciclopropilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona] es estructuralmente similar a la naloxona pero tiene una afinidad ligeramente incrementada para los receptores  $\kappa$ -opioides sobre la naloxona, se pueden administrar oralmente, y tienen una mayor duración de acción. Adicionalmente, la Naltrexona se puede administrar en una forma de liberación sostenida por vía de una inyección. Es un antagonista del receptor opioide utilizado en la administración de dependencia de alcohol y dependencia de opioides. La Naltrexona, y su metabolito activo 6- $\beta$ -naltrexol son antagonistas competitivos en los receptores  $\mu$ - y  $\kappa$ -opioides, y para un menor alcance de los receptores  $\delta$ -opioides. Ya que este bloquea reversiblemente o atenúa los efectos de los opiuides, la Naltrexona se utiliza en el manejo de la dependencia de

216

opioides. La Naltrexona se utiliza típicamente para procedimientos de desintoxicación rápida. Tiene una mayor duración que la naloxone, con una dosis oral única que es capaz de bloquear los efectos de la heroína inyectada durante 48 horas.

5

c. Nalmefeno

El Nalmefeno [nombre químico sal de clorhidrato 17-(ciclopropilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-6- metilenemorfinan-3,14-diol,], un antagonista opioide, es el análogo de 6-  
10 metileno de naltrexona. Se utiliza para evitar o revertir los efectos de los opioides y no tiene actividad agonista opioide.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
15 GABA<sub>A</sub>

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABA<sub>A</sub>, tal como flumazenil, como se describió  
20 anteriormente en la metodología de tratamiento general.

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden  
25 administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

21A

e. FASE DE PROTOCOLO POST-TRATAMIENTO

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la  
5 metodología de tratamiento general.

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

10

Hombres, de 45 años de edad, que han estado utilizando heroína durante 8 años y, según el criterio DSM IV, después de experimentar evaluación pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a la heroína.

15 Preparación del paciente: cuatro semanas antes de tratamiento programado, él se inicia en una administración de finasterida programada de 5 mg por día. Tres días antes de tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la  
20 producción de neuroesteroides.

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres el flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. Se monitorea la frecuencia cardiaca y presión del paciente, junto con la evaluación cualitativa propia del  
25 paciente de su salud, que incluye, pero no se limita a, sentimientos subjetivos de ansiedad. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable



218

con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres flumazenil, por vía de  
5 infusión, en una proporción de por lo menos 2.5 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si él continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra a él de nuevo flumazenil, por vía de  
10 infusión, en una proporción de por lo menos 2.5 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente  
15 externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de  
20 ansiedad regresa, se programa a él para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

25 Hombres, de 45 años de edad, que han estado utilizando la heroína durante 8 años y, según el criterio DSM IV, después de experimentar evaluación pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a la heroína.

Preparación del paciente: Una semana antes de tratamiento programado, los pacientes hombres se somete a un protocolo convencional para el tratamiento de la adicción a opioides, tal como se describió anteriormente. En una modalidad, se  
5 administra a pacientes hombres buprenorfina agonista opioide en una cantidad terapéuticamente efectiva para iniciar la titulación de la sustancia descendente en el paciente. No hay periodo de tiempo predeterminado para administrar buprenorfina al paciente. Cuando el paciente se titula para niveles suficientemente bajos, el protocolo de tratamiento de la presente invención se inicia. En una  
10 modalidad, un nivel suficientemente bajo de buprenorfina es 3 mg.

Día 1 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce al.25 mg, y así se administra a pacientes hombres 2.75 mg de buprenorfina. Adicionalmente, se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, en una  
15 cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca del paciente.

20       Día 2 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce de nuevo a.25 mg, y así se administra a pacientes hombres 2.50 mg de buprenorfina. Se administra a pacientes hombre flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes  
25 subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca del paciente.

Día 3 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce de nuevo a 2.25 mg, y así se administra a pacientes hombres 2.25 mg de buprenorfina. Los pacientes hombres se les administran de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

5

Fase de Mantenimiento Hasta el Siguiente Tratamiento: Si se necesita, al paciente hombre se le avisa que él puede tomar buprenorfina en una cantidad no mayor que 2.25 mg/día hasta el siguiente tratamiento.

- 10    Día 21 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce a la mitad, y así se administra a pacientes hombres 1.125 mg de buprenorfina. Adicionalmente, se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con
- 15    base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

- 20    Día 22 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce de nuevo a la mitad, y así se administra a pacientes hombres 0.50 mg de buprenorfina. Adicionalmente, los pacientes hombres se les administra, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

25

Día 23 de Tratamiento: Los pacientes hombres se instruyen a detener la toma de medicación, que incluye buprenorfina.

221

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

#### h. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 3

Hombres, de 45 años de edad, que han estado utilizando la heroína durante 8 años y, según el criterio DSM IV, después de experimentar evaluación pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a la heroína.

Preparación del paciente: Una semana antes del tratamiento programado, los pacientes hombres se someten a un protocolo convencional para el tratamiento de la adicción a opioides, tal como se describió anteriormente. En una modalidad, se administra a pacientes hombres buprenorfina agonista opioide en una cantidad terapéuticamente efectiva para iniciar la titulación de la sustancia descendente en el paciente. No existe periodo de tiempo predeterminado para administrar buprenorfina al paciente. Cuando el paciente se titula para niveles suficientemente bajos, el protocolo de tratamiento de la presente invención se inicia. En una modalidad, un nivel suficientemente bajo de buprenorfina es 4 mg.



Día 1 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce al 1 mg, y así se administra a pacientes hombres 3 mg de buprenorfina. Adicionalmente, se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca.

10 Día 2 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce de nuevo a 1 mg, y así se administra a pacientes hombres 2 mg de buprenorfina. Se administra a pacientes hombres flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

Día 3 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce de nuevo a 1 mg, y así se administra a pacientes hombre 1 mg de buprenorfina. Los pacientes hombres se les administran de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Día 4 de Tratamiento: Los pacientes hombres se instruyen a detener la toma de medicación, que incluyen buprenorfina.

25 Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente

externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres  
5 meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

i. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 4

10

Hombres, de 45 años de edad, que han estado utilizando la heroína durante 8 años y, según el criterio DSM IV, después de experimentar evaluación pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a la heroína.

15 Preparación del paciente: Se administra a pacientes hombres buprenorfina en la dosis más baja posible que el paciente pueda tolerar con sustancialmente mínimos síntomas de abstinencia o sin síntomas de, creando así una dependencia en el paciente a una sustancia que es menos adictiva y auto titulante. Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, el paciente hombre es "adicto" a una cantidad de la  
20 heroína equivalente de 15 mg de buprenorfina.

Día 1 de Tratamiento: en el Día 1 de tratamiento, al paciente se administra 14 mg de buprenorfina. Adicionalmente, se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de  
25 por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca del paciente.

Día 2 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce al 1 mg, y así se administra a pacientes hombres 13 mg de buprenorfina. Se administra a pacientes hombres flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

Días 3-14 de Tratamiento: la dosis de buprenorfina de pacientes hombres se reduce al 1 mg/día. Adicionalmente, los pacientes hombres se les administra de nuevo flumazenil, cada día, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Día 15 de Tratamiento: Los pacientes hombres se instruyen a detener la toma de medicación, que incluyen buprenorfina.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

225

## VIII. EJEMPLO 2: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO A LAS BENZODIAZEPINAS

5 Las Benzodiazepinas se utilizan frecuentemente para el alivio a corto plazo de, insomnio o ansiedad severos. El uso a largo plazo puede ser problemático debido al desarrollo de tolerancia y dependencia. Como se describe en detalle adelante, ellos actúan en el receptor GABAA, la activación de la cual amortigua la mayor actividad neuronal. El uso de Benzodiazepinas puede resultar en una

10 variedad de efectos colaterales, que incluye, pero no se limitan a, somnolencia, ataxia, confusión, vértigo, y deterioro del juicio. Adicionalmente, las benzodiazepinas inducen la dependencia física y son potencialmente adictivos. El uso de la sustancia puede resultar en convulsiones, confusión, psicosis, o efectos similares a delirium tremens. El inicio del síndrome de abstinencia se puede

15 retrasar y se caracteriza por insomnio, ansiedad, temblor, sudor, pérdida de apetito, y alucinaciones. Los tratamientos típicos para el abuso de las benzodiazepinas se han basado en la terapia de comportamiento-cognitiva, el retiro de un paciente de la droga, y, en algunos casos, administrar un antagonista de benzodiazepina para contrarrestar los efectos de la droga. Estos métodos, sin

20 embargo, fallan en que ellos no controlan los cambios fisicoquímicos subyacentes que ocurren con la adicción.

### a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

25 Como se describe anteriormente, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe pasar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un



226

paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Además, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para la admisión a la metodología de tratamiento de la presente invención.

5

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

i. Colocar un paciente en un estado A de abstinencia

10

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

15

20

ii. Pre-tratamientos adicionales

En un enfoque de pre-tratamiento, un paciente se retira gradualmente a través de una reducción de la dosis. En una modalidad, un paciente se inicia en una administración de diazepam (Valium), 15 a 25 mg cuatro veces al día. Suficiente diazepam se administra para suprimir signos de abstinencia incrementados (por ejemplo, pulso incrementado, presión sanguínea incrementada, o sudoración incrementada). Una vez se alcanza la dosis de

25

diazepam que suprime los signos de abstinencia, la administración may continua durante 2 días adicionales y luego se puede reducir al 10% por día. Cuando la dosis de diazepam alcanza el 10% de la dosis inicial, la dosis restante se reduce lentamente durante 3 a 4 días y luego se descontinúa. En este criterio, la  
5 desintoxicación por benzodiazepina se logra en aproximadamente 14 días antes de la administración de un compuesto de la clase de compuestos que modulan selectivamente la expresión GABAA. Se podrá apreciar, sin embargo, que se puede requerir mayor desintoxicación.

10 c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
GABAA

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a  
15 un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20 d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25 e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

228

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra protocolo de post-tratamiento como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5           f.       EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombres, de 25 años de edad, que han estado utilizando alprazolam durante 5 años y, según el criterio DSM IV, después de experimentar evaluación pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a alprazolam.

10

Preparación del Paciente: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se inicia una administración programada de finasterida de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el paciente se instruye para no involucrarse en ninguna de las actividades inductoras de estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

15

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

20

Día 2 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

25

La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

- 5    Día 3 de Tratamiento: El paciente hombre se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si él continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelo, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a una tasa o porción de por lo menos 1.0 mg/día.
- 10    Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios
- 15    meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

20

g.    EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

- Hombres, de 35 años de edad, que han estado utilizando alprazolam durante 5 años y, bajo el criterio DSM-IV, después de experimentar evaluación
- 25    pre-tratamiento, se han diagnosticado por ser adictos a alprazolam.

230

Preparación del paciente: cuatro semanas antes de tratamiento programado, el paciente se inicia en una administración de finasterida programada de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad  
5 que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides.

Por lo menos dos semanas antes de tratamiento, pacientes que experimentan un proceso de abstinencia de benzodiazapina inducido por  
10 tratamiento. En un alcance preferido, para evitar convulsiones y otros problemas, la abstinencia a las benzodiazepinas se logra por reducción gradual de la dosis. El paciente se retira del uso del diazepam, 15 a 25 mg cuatro veces al día. El paciente se le administra diazepam adicional suficiente para suprimir signos de abstinencia incrementados (por ejemplo, pulso incrementado, presión sanguínea  
15 incrementada, o sudoración incrementada). Una vez se alcanza la dosis de diazepam que suprime los signos de abstinencia, la administración de diazepam se continúa durante 2 días y luego se reduce al 10% por día. Cuando la dosis de diazepam alcanza 10%, la dosis se reduce lentamente durante 3 a 4 días y luego se discontinúa.

20

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión  
25 sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

23

Día 2 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombre flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca del paciente.

Día 3 de Tratamiento: El paciente hombre se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si él continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelo, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a una tasa o porción de por lo menos 1.0 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

IX. EJEMPLO 3: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO PARA EL ABUSO DE LA NICOTINA

La Nicotina es un alcaloide líquido de ocurrencia natural con fuertes efectos estimulantes. La nicotina se difunde fácilmente a través de la piel, los pulmones, o las membranas mucosas y viaja en los vasos sanguíneos, el cerebro, y el resto del cuerpo de la persona. Cuando se inhala, dentro de 10 a 15 segundos, una persona alcanza un efecto estimulador de nicotina. La vida útil de la nicotina es de aproximadamente 60 minutos. La nicotina cambia las funciones corporales y cerebrales y resulta inicialmente en una liberación rápida de adrenalina, originando por lo tanto un latido cardíaco rápido, presión sanguínea incrementada, y rápida respiración superficial.

10

La nicotina es una droga que induce efectos angiogénicos y ansiolíticos, similar a aquellos activados por eventos de tensión, que contribuyen a emoción y recompensa. A través de su interacción con los receptores de acetilcolina nicotínicos en el cerebro, que se ubican predominantemente en las terminales presinápticas, la nicotina modula la liberación de muchos neurotransmisores, que incluyen serotonina, dopamina, noradrenalina, y GABA. La Nicotina puede directamente o indirectamente actuar en el receptor GABA<sub>A</sub>, la activación del cual amortigua la mayor actividad neuronal. La nicotina activa el sistema de dopamina mesolímbico, que es crítico para reforzar las propiedades de la droga. Similar a la heroína, cocaína y alcohol, se sugiere que la nicotina induce un sentido de bienestar y dependencia física y reduce la ansiedad relacionada con la tensión en los humanos.

20

Adicionalmente, se demostró que la nicotina incrementa las concentraciones cerebro corticales de alopregnanolona y sus precursores. Dado que alopregnanolona mejora la función del receptor GABA<sub>A</sub> y juega un papel importante en la regulación de la ansiedad y trastornos del estado de ánimo, el

25

233

incremento transitorio en la concentración cerebral de este neuroesteroide endógeno activado por la nicotina puede representar un mecanismo homeostático para reducir o contrarrestar la excitabilidad neuronal y la acción similar ansiogénica eliciteda por la nicotina.

5

Dado que la alopregnanolona está entre los moduladores positivos más potentes de los receptores GABA<sub>A</sub>, que contribuyen a la regulación inhibitoria de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales, el incremento inducido por nicotina en el contenido del cerebro de estas hormonas puede facilitar la inhibición de estas rutas dopaminérgicas inducidas por GABA.

10

El uso a largo plazo puede ser problemático debido al desarrollo de la tolerancia y dependencia. Una discontinuación abrupta del uso de sustancias puede resultar en convulsiones, confusión, psicosis, o efectos similares al delirium tremens. El inicio del síndrome de abstinencia se puede retrasar y se caracteriza por insomnio, ansiedad, temblor, sudor, y pérdida de apetito. Los tratamientos típicos del abuso de la nicotina se han basado en terapia de comportamiento-cognitivo y retirar a un paciente de la droga. Estos métodos, sin embargo, fallan en que ellos no controlan los cambios fisiológicos que ocurren con la adicción.

15

20

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Como se describió anteriormente, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe experimentar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Adicionalmente, el proceso de pre-tratamiento se puede4

25



administrar para preparar un paciente para admitirlo en la metodología del tratamiento de la presente invención.

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO  
5 DE LA PRESENTE INVENCION

i. Colocar un paciente en un estado de abstinencia A

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir  
10 activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub  
regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta  
etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión,  
b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los  
niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de  
15 progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de  
hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

ii. Otras Aproximaciones de pre-tratamiento

20 Las siguientes se adaptan de las guías publicadas por el Departamento de  
Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, y más específicamente, el  
abuso de sustancias y el Servicio de Administración de Salud Mental y Abusos de  
Sustancias (aquí en adelante, SAMHSA), en *Treating Tobacco Use and  
Dependence*, que se incorpora como referencia. Ver Fiore MC, Bailey WC, Cohen  
25 SJ, et al. *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice  
Guideline. Rockville, MD: U.S. Department de Health y Human Services. Public  
Health Service. Junio 2000.

En una modalidad, un paciente involucrado en terapia de comportamiento y conserjería, que incluye, pero no se limita a, conserjería práctica de provisión (entrenamiento de habilidades/resolución de problemas); la proporción de apoyo social como parte de tratamiento (apoyo social intra-tratamiento); y asistencia en ayuda de seguridad social externa de tratamiento (apoyo social extra-tratamiento). En otra modalidad, se prescribe un paciente con una farmacoterapia que se conoce por incrementar la proporción de abstinencia a largo plazo de fumar: Bupropion SR, goma Nicotina, inhalador Nicotina, aerosol nasal de Nicotina, parche Nicotina, Clonidina, y/o Nortriptilina.

Se debe apreciar que, sin importar de la terapia de pre-tratamiento particular adoptada, el paciente debe cesar tal farmacoterapia por lo menos una semana antes de la administración de un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión GABAA.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABAA

20

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5 e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra protocolo de post-tratamiento como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

10

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Mujeres, de 30 años de edad, que han estado utilizando nicotina durante 11 años y, son adictas a la nicotina. Ellas han tomado anticonceptivos orales durante  
15 por lo menos cinco años.

Preparación del paciente: el Tratamiento se programa durante un periodo de tiempo en el que se administra progesterona (por ejemplo, en un paquete de 21 píldoras, el tratamiento se programa al inicio con placebo el primer día). Si esto no  
20 es posible, el paciente mujer se instruye para retirar el uso de anticonceptivos durante una semana antes de tratamiento programado. Tres días antes del tratamiento programado, la paciente se le instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides (que incluyen  
25 anticonceptivos orales).

Día 1 de Tratamiento: Se administra al paciente mujer, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión  
5 sanguínea, y frecuencia cardíaca de la paciente.

Día 2 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si un segundo día de tratamiento es necesario. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, a ella se le administra de nuevo flumazenil, por vía de  
10 infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión,  
15 en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Post-Tratamiento: La post-terminación de las fase de tratamiento, se prescribe al paciente un régimen post-tratamiento para seguir, que incluye, pero no se limita a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externa, un  
20 programa de dieta, y un régimen de ejercicios. Pacientes mujeres se instruyen para asistir al centro de tratamiento de paciente externa durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa,  
25 ella se programa para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

Mujeres, de 30 años de edad, que han estado utilizando nicotina durante 11 años y, son adictas a la nicotina.

5

Preparación del paciente: Seis semanas antes de tratamiento programado, se administra al paciente mujer anticonceptivos orales. Una semana antes de tratamiento programado, la administración de anticonceptivos orales se termina. Dos semanas antes de tratamiento, pacientes mujeres cesa cualquier uso de  
10 nicotina y se prescribe un parche de nicotina para síntomas de abstinencia. La benzodiazepina se da durante hasta cuatro días en una dosis de 5 mg tds. Tres días antes de tratamiento programado, el paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides (que  
15 incluyen anticonceptivos orales).

Día 1 de Tratamiento: Se administra al paciente mujer, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico  
20 responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca de la paciente.

Día 2 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si un segundo día de tratamiento es necesario. Si ella continúa reportando sensación de  
25 ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo a ella flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra a ella de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

5

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicios. Se instruyen pacientes mujeres para asistir al centro de tratamiento de paciente externo durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se le programa por lo menos repetir un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

10

15

#### X. EJEMPLO 4: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE ABUSO DE CANNABIS (THC)

20

La Cannabis, o marihuana, es una planta que contiene THC (delta-9-tetrahidrocannabinol), un químico psicoactivo. Cuando se fuma, el THC se difunde fácilmente en los pulmones de los individuos, y posteriormente, en su torrente sanguíneo. El THC cambia las funciones corporales y cerebrales y resulta inicialmente en una sensación de pereza y sensación de cabeza liviana y efecto del etereo en la memoria a corto plazo, coordinación, aprendizaje, y resolución de problemas.

25

240

El uso a largo plazo puede ser problemático debido al desarrollo de tolerancia y dependencia. El THC puede actuar directa o indirectamente sobre el GABAA receptor GABA, la activación del cual amortigua la mayor actividad neuronal. El uso de THC puede resultar en una variedad de efectos colaterales que, incluye, pero no se limitan a problemas de la memoria y aprendizaje, percepción distorsionada, ansiedad, paranoia, y ataques de pánico. Adicionalmente, el THC induce la dependencia física y es adictiva. Aunque no médicamente peligrosa, los síntomas de abstinencia incluyen ansiedad, irritabilidad, sudor, disturbios del sueño, mal humor, y anorexia. Los síntomas de abstinencia menos comunes incluyen temblores, náusea y vomito, diarrea ocasional y salivación excesiva.

Los tratamientos típicos para el abuso del THC se han basado en terapia cognitiva-de comportamiento y el retiro de un paciente de la droga. Estos métodos sin embargo, fallan en que ellos no controlan los cambios fisiológicos que ocurren con la adicción.

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Como se describió anteriormente, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe experimentar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Adicionalmente, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para admitirlos en la metodología del tratamiento de la presente invención.

247

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INTENCIÓN

i. Colocar un paciente en un estado A de abstinencia

5

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

10

15

ii. Otras Aproximaciones de pre-tratamiento

El siguiente protocolo se adapta del "Cannabis Dependence and Treatment", GP Drug & Alcohol Supplement No. 10 (Junio 1998). En una modalidad, un paciente se han diagnosticado con dependencia al cannabis ya que por lo menos uno de los siguientes ha sido verdad durante un mes o más a) el cannabis se toma frecuentemente en grandes cantidades o durante un periodo mayor que la persona pretende, b) hay un deseo persistente o uno de más esfuerzos infructuosos para cortar o controlar el uso del cannabis, c) se obtiene un gran incremento de tiempo en actividades necesarias para obtener cannabis, por ejemplo robo, tomando cannabis o recuperándose de sus efectos, d) frecuente intoxicación o síntomas de abstinencia ocurren cuando se espera que cumpla obligaciones mayores en el trabajo, colegio u hogar, o cuando el cannabis es

20

25



24

físicamente peligroso, e) existen actividades recreacionales u ocupacionales sociales importantes dadas o reducidas debido al uso del cannabis, f) el uso de cannabis se continúa a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico social persistente o recurrente que se origina o exacerba por el uso del  
5 cannabis, y g) hay una marcada tolerancia.

En una modalidad, un se prescribe al paciente una terapia de pre-tratamiento con base en a) lo que el paciente desea; b) la severidad de los problemas relacionados con el cannabis del paciente; c) la seguridad del paciente,  
10 es decir el riesgo de suicidio o daño a otros a partir de síntomas depresivos o psicóticos; y d) si el paciente es fácil de sacar. En una modalidad, la terapia de pre-tratamiento prescribe medicinas para controlar síntomas de agitación, trastornos del sueño, falta de descanso, e irritabilidad. En una modalidad, la medicina prescrita es una benzodiazepina (tal como diazepam), que se puede dar durante  
15 hasta cuatro días en una dosis de 5 mg tds. Las Benzodiazepinas no se deben continuar más allá de cuatro días en estos pacientes.

Se debe apreciar que, sin importar la medicina particular prescrita adoptada, el paciente debe cesar todas las farmacoterapias por lo menos una  
20 semana antes de la administración de un compuesto de la clase de compuestos que modulan La expresión del receptor GABAA.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
25 GABAA

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se puede administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

10

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, un protocolo de post-tratamiento se administra como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

15

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Mujeres, de 30 años de edad, que han estado utilizando cannabis durante 9 años y, bajo el criterio DSM-III-R, se han diagnosticada por ser adicta al cannabis. Ella ha tomado anticonceptivos orales durante por lo menos cinco años.

20

Preparación del paciente: Una semana antes de tratamiento programado, una paciente mujer se le retira de la administración de anticonceptivos orales. Tres días antes de tratamiento programado, la paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que

25

244

pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides (que incluyen anticonceptivos orales).

- 5      Día 1 de Tratamiento: Se administra al paciente mujer, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca de la paciente.
- 10     Día 2 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si un segundo día de tratamiento es necesario. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra a ella de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.
- 15     Día 3 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.
- 20     Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicios. Se instruyen pacientes mujeres para asistir al centro de tratamiento de paciente externo durante varios
- 25     meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de

248

ansiedad regresa, se le programa por lo menos repetir un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

5

Mujeres, de 30 años de edad, que han estado utilizando cannabis durante 9 años y, bajo el criterio DSM-III-R, se han diagnosticado por ser adicta a cannabis.

Preparación del paciente: Seis semanas antes de tratamiento programado, se  
10 administra al paciente mujer anticonceptivos orales. Una semana antes de  
tratamiento programado, la administración de anticonceptivos orales se termina.  
Dos semanas antes de tratamiento, pacientes mujeres cesan cualquier uso de  
cannabis y se les prescribe una benzodiazepina para síntomas de abstinencia de  
cannabis. La benzodiazepina se le da durante hasta cuatro días en una dosis de 5  
15 mg tds. Tres días antes de tratamiento programado, el paciente se instruye para  
no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier  
sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de  
neuroesteroides (que incluyen anticonceptivos orales).

20 Día 1 de Tratamiento: Se administra al paciente mujer, por vía de infusión,  
flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo  
menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico  
responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión  
sanguínea, y frecuencia cardíaca de la paciente.

25

Día 2 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si un  
segundo día de tratamiento es necesario. Si ella continúa reportando sensación de

ansiedad o drogadicción, se le administra a ella de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: Se evalúan Pacientes mujeres para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicios. Se instruyen pacientes mujeres para asistir al centro de tratamiento de paciente externo durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se le programa por lo menos repetir un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

## XI. EJEMPLO 5: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DEL ABUSO DE LA CAFEÍNA

La Cafeína también conocida como trimetilxantina, es un estimulante cardíaco de ocurrencia natural y diurético suave. La cafeína induce nerviosismo e insomnio en individuos normales, e incrementa el nivel de ansiedad en pacientes propensos a ataques de pánico y ansiedad. Como un angiogénico, la cafeína cambia las funciones cerebrales y corporales y resulta en una liberación rápida de

adrenalina, originando por lo tanto un latido cardíaco rápido, incremento de la presión sanguínea, y respiración superficial rápida.

La cafeína puede actuar directa o indirectamente en el GABA<sub>A</sub> receptor  
5 GABA, la activación de la cual amortigua la mayor actividad neuronal, adición HI, se ha sugerido que los esteroides neuroactivos modulan los efectos angiogénicos y estimulantes de la cafeína. Más específicamente, Concas et al. demostraron que la administración IP de cafeína resulta en incrementos dependientes de dosis en concentraciones en plasma y cerebro de alopregnanolona así como también en  
10 aquellos de sus precursores pregnenolona y progesterona. Así, los efectos de la cafeína en las concentraciones en plasma y cerebro de esteroides neuroactivos se mostró por ser similar a aquellos de las drogas angiogénicas, que incluyen aquellas de inhibidores directos e indirectos del complejo del receptor GABA<sub>A</sub> que induce ansiedad experimental en humanos. También se demostró que estos  
15 efectos son antagonistas por administración sistémica de las drogas ansiolíticas, que demuestran adicionalmente que los tratamientos farmacológicos y las condiciones experimentales que inducen comportamiento de conflicto o similar a ansiedad también inducen incremento en las concentraciones en plasma y cerebro de esteroides neuroactivos.

20

Adicionalmente, se sugiere que debido a que la cafeína induce comportamiento similar a ansiedad y liberación de neurotransmisor asociado con incrementos en las concentraciones en plasma y cerebro de esteroides neuroactivos que el eje HPA pueden mediar tales acciones de la cafeína. El  
25 incremento transitorio en la concentración cerebral de alopregnanolona activada por la cafeína puede reflejar un mecanismo fisiológico para reducir la activación de rutas neuroendocrinas y neuroquímicas asociadas con el estado de excitación y

para limitar el alcance de la excitabilidad neuronal; consistente con el hecho de que los esteroides neuroactivos funcionan para contrarrestar o sobre excitación del SNC.

5           La cafeína puede inducir la dependencia física y es adictiva, así el uso a largo plazo puede ser problemático debido al desarrollo de tolerancia y dependencia. Una discontinuación abrupta del uso de la sustancia puede resultar en confusión y ansiedad. Los tratamientos típicos para la dependencia de cafeína y el abuso se han basado en terapia cognitiva-de comportamiento y el retiro de un  
10   paciente de la droga. Estos métodos, sin embargo, fallan en que ellos no controlan los cambios físicoquímicos que ocurren con la adicción.

En apoyo adicional a los efectos de la cafeína, Jain et al. demuestra que la cafeína produce mayor ansiedad en animales tratados previamente con el  
15   antagonista del receptor GABA<sub>A</sub>, bicuculina o de los varios inhibidores de enzima de biosíntesis neuroesteroide viz. trilostano, finasterida, o indometacina.

a.       FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Como se describió anteriormente, antes de la admisión en el programa de  
20   tratamiento de la presente invención, cada paciente debe experimentar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Adicionalmente, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para admitirlos en la metodología del  
25   tratamiento de la presente invención.

245

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

i. Colocar un paciente en un estado de abstinencia

5

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

10

15

i. Otras Aproximaciones de pre-tratamiento

El abuso de cafeína y la adicción deben seguir los principios básicos de tratamiento de la dependencia de sustancias. Estos factores incluyen: eliminación de la sustancia responsable; desintoxicación según se requiera; evaluación médica y psiquiátrica para condiciones asociadas y complicaciones; educación acerca de la adicción, auto cuidado, y recuperación; alivio de la tensión y el desarrollo de un estilo de vida saludable; apoyo y tratamiento psicológico.

20

25

Se debe apreciar que, sin importar el enfoque de tratamiento adoptado, el paciente debe cesar todas las farmacoterapias por lo menos una semana antes de la administración de un compuesto de la clase de compuestos que modulan La expresión del receptor GABAA.



c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
GABAA

5

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

10

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se puede administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

15

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombres, de 40 años de edad, que han estado utilizando cafeína durante 15 años y, bajo el criterio DSM-IV, se han diagnosticado por ser adictos a cafeína. Él también presenta jaquecas agudas luego de la abstinencia de la cafeína.

25

Preparación del Paciente: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se inicia una administración programada de finasterida de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el

5 paciente se instruye para no involucrarse en ninguna de las actividades inductoras de estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres, por vía de infusión,

10 flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

15 Día 2 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si un segundo día de tratamiento es necesario. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

20 Día 3 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

25 Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente

232

externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

XII. EJEMPLO 6: PROTOCOLO PARA TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A ANXIOLÍTICOS NO BENZODIAZEPINA, SEDANTES, HIPNÓTICOS, Y TRANQUILIZANTES/BARBITÚRICOS (LOS "DEPRESORES DEL CNS")

Se utilizan hipnóticos diferentes a benzodiazepina para el tratamiento a corto plazo del insomnio (o dificultad en conseguir el sueño o permanecer dormido). Algunos, similar a clometiazol, se pueden utilizar para ayudar con la agitación y falta de descanso, y para ayudar con los síntomas de abstinencia del alcohol.

Los barbitúricos son drogas que actúan como depresores del sistema nervioso central (CNS), que producen un amplio rango de efectos-de sedación media a anestesia. Hoy, los barbitúricos se utilizan poco frecuentemente como anticonvulsionantes y para la inducción de anestesia. Algunas veces, se combinan dos o más barbitúricos en una cápsula o comprimido único. Los barbitúricos mejoran la función del GABA y los depresores generales para tejido muscular y tejido neuronal. La toxicidad por barbitúricos suave o moderada imita la intoxicación por alcohol. La toxicidad por barbitúricos aguda severa resulta en problemas del CNS; que incluyen letárgia y coma.

En cantidades moderadas, los barbitúricos producen un estado de intoxicación que es similar a los efectos del alcohol. Dependiendo de la dosis, frecuencia, y duración de uso, uno puede desarrollar rápidamente tolerancia, dependencia física, y dependencia fisiológica a los barbitúricos, ya que un usuario desarrolla tolerancia hacia el barbitúrico, la dosis efectiva es cercana a la dosis letal. Con el fin de obtener el mismo nivel de intoxicación, y así gratificación, el abusador tolerante elevará su dosis casi a un nivel fatal o fatal.

Los sedantes de benzodiazepina tales como barbitúricos de acción corta o intermedia o gluteclimida son probablemente más que las benzodiazepinas para producir sobre dosis letal en razón a que las personas que abusan de ellas desarrollan tolerancia a sus efectos eufóricos y sedantes pero no para sus efectos depresores respiratorios. Por lo tanto, como esas personas incrementan su dosis para conseguir más, ellos repentinamente pueden sufrir sobre dosis para depresión respiratoria. Las personas que son adictas a los opioides y abusan de sedantes no benzodiazepina necesitan usualmente desintoxicación de paciente interno antes de iniciar el MAT o pueden hacerlo mejor con referencia al programa residencial, a largo plazo tal como comunidad terapéutica. Los sedantes no benzodiazepina inducen el citocromo p4503A, una enzima involucrada en metadona, metanol acetil levo- alfa (LAAM), y metabolismo buprenorfina y pueden hacer difícil la estabilización.

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE Como se describió anteriormente, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe experimentar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un

254

paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Adicionalmente, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para admitirlos en la metodología del tratamiento de la presente invención.

5

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

i. Colocar un paciente en un estado de abstinencia

10

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

15

i. Otras Aproximaciones de pre-tratamiento

En una modalidad, por lo menos dos semanas antes de tratamiento con un compuesto de la clase de compuestos que modulan selectivamente La expresión del receptor GABAA, se evita que un paciente tome cualquier Droga depresora del CNS y una benzodiazepina, tal como diazepam, se prescribe en una dosis de 15 a 25 mg cuatro veces al día. El diazepam adicional suficiente se administra para suprimir signos de abstinencia incrementados (por ejemplo, pulso incrementado,

20

25



presión sanguínea incrementada, o sudoración incrementada). Una vez se alcanza la dosis de diazepam que suprime los signos de abstinencia, se continúa durante 2 días más y luego se reduce al 10% por día.

5           Se debe apreciar que, sin importar el enfoque del tratamiento adoptado, el paciente debe cesar todas las farmacoterapias por lo menos una semana antes de la administración de un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA.

10           c.     ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
GABAA

Una vez que el protocolo de pre-tratamiento se ha adherido y completado, a  
15   un paciente se le administra un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20           d.     OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25           e.     FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

256

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra protocolo de post-tratamiento como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5           f.       EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombres, de 32 años de edad, que han estado utilizando zalpelon durante 5 años y, según el criterio DSM IV, se han diagnosticado por ser adictos al zalpelon.

10

Preparación del paciente: cuatro semanas antes del tratamiento programado, el se inicia en una administración de finasterida programada de 5 mg por día. Tres días antes de tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y se instruye al paciente para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides.

15

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombre, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardiaca.

20

Día 2 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombre, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico

25

responsable con base en una evaluación del paciente, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca.

Día 3 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

#### 20 g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

Hombres, de 32 años de edad, que han estado utilizando zalpelon durante 5 años y, según el criterio DSM IV, se han diagnosticado por ser adictos a zalpelon.

25

Preparación del paciente: cuatro semanas antes del tratamiento programado, el se inicia en una administración de finasterida programada de 5 mg por día. Dos



258

semanas antes de tratamiento programado, se evita que el tome cualquier Droga depresora del CNS y se le prescribe diazepam en una dosis de 15 a 25 mg cuatro veces al día. Una vez la dosis de diazepam que suprime los signos de abstinencia se alcanza, se continúa durante 2 días más y luego se reduce al 10% por día. Tres

5 días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides.

10 Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación con base en la evaluación de los reportes subjetivos, de presión sanguínea, y de frecuencia cardiaca del paciente.

15

Día 2 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombre, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión

20 sanguínea, y frecuencia cardiaca.

Día 3 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión,

25 en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe para seguir un régimen de post-tratamiento, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. Al paciente hombre se

5 instruye para asistir al centro de tratamiento de pacientes externos durante varios meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres

10 días, de tratamiento de flumazenil.

### XIII. EJEMPLO 7: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE ABSTINENCIA A DROGA ANTI-DEPRESIVA

15 La depresión clínica es una condición de la salud con componentes físicos y mentales que alcanzan generalmente criterios aceptados por los médicos (descritos en mayor detalle adelante). Los síntomas fisiológicos de depresión se pueden deber a cambios y desbalances de químicos que transmiten información en el cerebro, llamados neurotransmisores. Muchas drogas antidepresoras

20 modernas intentan incrementar los niveles de ciertos neurotransmisores, similares a serotonina. Adicionalmente, se ha mostrado que la progesterona y sus efectos en el GABA han estado implicados en la depresión y la dependencia a antidepresores. La cesación de una droga del CNS, tal como inhibidores de retoma de serotonina selectivos, antidepresores tricíclicos, e inhibidores de óxidos

25 de mono amina, pueden originar abstinencia, una subunidad  $\alpha_4$  del receptor GABAA total incrementada con relación a las subunidades  $\alpha_1$  del receptor GABAA que a su vez, origina ansiedad.

Khemraj et al. demostraron que la aloprednanolona juega un papel en la acción anticonvulsionante de fluoxentina, soportando así la hipótesis de que la modulación de los receptores GABA<sub>A</sub> mediante los metabolitos neuroesteroides medie la acción anticonvulsionante de la fluoxentina. Adicionalmente, Pinna et al., sugiere que los perfiles farmacológicos de la fluxentina y fluoxamina se correlacionan con la capacidad de estas drogas para incrementar el contenido de fluido cerebro espinal y cerebral de alopregnanolona, un potente modulador positivo de la acción GABA en receptores GABAA. Esto soporta adicionalmente que los inhibidores de retoma de serotonina selectivos puede actuar por vía de rutas duales, regulando niveles de serotonina libres y niveles incrementados de neuroesteroides endógenos, que conducen a las propiedades “adictivas” del SSRI.

Al retirar el efecto del SSRI en la alopregnanolona, puede ser posible tratar pacientes con mayores dosis de la droga para regular los niveles de serotonina, en razón a que se ha demostrado que la sobre regulación de alopregnanolona ocurre a niveles más bajos que la regulación de la serotonina.

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

20

Como se describió anteriormente, antes de admitirlos en el Programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe experimentar un análisis de pre-tratamiento. El análisis de pre-tratamiento se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de tratamiento de la presente invención. Adicionalmente, el proceso de pre-tratamiento se puede administrar para preparar un paciente para admitirlo en la metodología del tratamiento de la presente invención.

201

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA TRATAMIENTO CON EL  
PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

5 i. Colocar un paciente en un estado de abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la sobre regulación de neuroesteroides endógenos y/o originar la sub regulación de neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta  
10 etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar actividades que inducen tensión, b) evitar actividades que mejoran la producción de neuroesteroides, c) evitar los niveles elevados de progesterona en un paciente, d) modular activante un nivel de progesterona en la mujer, o e) modular activante los niveles de progesterona de hombres o mujeres a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

15

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE  
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR  
GABA<sub>A</sub>

20 Una vez se ha adherido el protocolo de pre-tratamiento y completado, se administra a un paciente un compuesto de la clase de compuestos que modulan La expresión del receptor GABAA, tal como flumazenil como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25 d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se puede administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5 e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

Una vez el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra protocolo de post-tratamiento como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

10

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombres, de 32 años de edad, que han estado utilizando clorhidrato de fluoxentina durante 5 años y, experimentan síntomas angiogénicos luego de abstinencia, similar a aquellos síntomas en el criterio DMS-IV para adicción.

Preparación del paciente: cuatro semanas antes de tratamiento programado, los pacientes hombres se inician en una administración de finasterida programada de 5 mg por día. Tres días antes de tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y el paciente se instruye para no involucrarse en cualquier actividad que induce tensión o ingiera cualquier sustancia que pudiera probablemente incrementar la producción de neuroesteroides, que incluyen clorhidrato de fluoxentina.

25

Día 1 de Tratamiento: Se administra a pacientes hombres, por vía de infusión, flumazenil en una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil de por lo

263

menos 1.0 mg/día. La dosis total y la proporción se modifican por el médico responsable con base en una evaluación de los reportes subjetivos, presión sanguínea, y frecuencia cardíaca del paciente.

- 5    Día 2 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si un segundo día de tratamiento es necesario. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.
- 10    Día 3 de Tratamiento: Los pacientes hombres se evalúan para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si el continúa reportando sensación de ansiedad o drogadicción, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, en una proporción de por lo menos 1.0 mg/día.
- 15    Post-Tratamiento: La post-terminación de la fase de tratamiento, se prescribe al paciente un régimen post-tratamiento para seguir, que incluye, pero no se limita a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicios. Los pacientes hombres se instruyen para asistir al centro de tratamiento de paciente externo durante varios
- 20    meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si la sensación de ansiedad regresa, se programa a el para repetir por lo menos un día, y hasta tres días, de tratamiento de flumazenil.

25

Los ejemplos anteriores son simplemente ilustrativos de muchas aplicaciones del sistema de la presente invención. Aunque solamente unas pocas

modalidades de la presente invención se han descrito aquí, se debe entender que la presente invención podría tener modalidades en muchas otras formas específicas sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. Por lo tanto, los presentes ejemplos y modalidades deben ser considerados como ilustrativos y no

5 restrictivos, y la invención no debe estar limitada a los detalles dados aquí, sino que se debe modificar dentro del alcance de las reivindicaciones finales. Todos los pacientes, publicaciones y resúmenes citados anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA                    | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                         | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ANALGÉSICOS (SUPRESORES DE DOLOR) | OPIASEOS                  | ALFENTANIL<br>ALFENTA<br>(clorhidrato alfentanil) | PARA USO DURANTE ANESTESIA GENERAL CON RESPIRACIÓN ESPONTÁNEA/VENTILACIÓN ASISTIDA: Inducción de Analgesia: 8-20 mcg/kg; Mantenimiento de Analgesia: 3-5 mcg/kg q 5-20 min o 0.5 a 1 mcg/kg/min; Dosis total: 8-40 mcg/kg VENTILACIÓN AYUDADA O CONTROLADA: Inyección Creciente (para atenuar respuesta a la laringoscopia y la intubación): Inducción de Analgesia: 20-50 mcg/kg; Mantenimiento de Analgesia: 5-15 mcg/kg q 5-20 min; Dosis total: Hasta 75 mcg/kg.<br>Infusión Continua: (para suministrar atenuación de la respuesta a la intubación y la incisión): Las tasas de infusión están disponibles y se deben tratar para el efecto clínico deseado. Inducción de Analgesia: 50-75 mcg/kg; Mantenimiento de Analgesia: 0.5 a 3 mcg/kg/min (Tasa promedio 1 a 1.5 mg/kg/min); Dosis total: Dependiente de la duración del procedimiento. Inducción Anestésica: Inducción de Analgesia: 130-245 mcg/kg; Mantenimiento de Analgesia: 0.5 a 1.5 mcg/kg/min o anestésico general; Dosis total: Dependiente de la duración del procedimiento.<br>En estas dosis, se debe esperar la rigidez del tronco y una relajación del músculo se debe utilizar; Administrar lentamente (durante 3 minutos); Concentración de agentes de inhalación reducidos en 30-50% durante la hora inicial. CUIDADO DE ANESTESIA MONITOREADO (MAC) (Para pacientes con respiración espontánea, sedados y en respuesta): Inducción de M.C. 3-8 mcg/kg; Mantenimiento de M.C. 3-5 mcg/kg q 5-20 min o 0.25 a 1 mcg/kg/min; Dosis total: 3-40 mcg/kg<br>Administrada sublingualmente como una dosis diaria simple en el rango de 12 a 16 mg/día. |
|                                   |                           | BUPRENORFINA                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

265



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                  | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                                            | Buprenorfina también se suministra transdérmicamente en 25,50, y 75 mcg/hora                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                |                           | BUTORFANOL                                 | Esta formulación de butorfanol se administra cada 3-4 horas como un pulverizado nasal o inyectado en la nalga o el músculo de la cadera o en una vena. La FDA no regula el Stadol® en la mayoría de los estados.                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | CODEINA (También METIL MORFINA)            | La Codeína y las preparaciones en combo de codeína son usualmente tomadas cada 4-6 horas<br>Adultos: 15 a 60 mg cada 4 a 6 horas (dosis de adulto usual, 30 mg).<br>Niños: 1 Año de Edad y Mayores – 0.5 mg/kg de b.d. peso o 15 mg/m2 de b.d. de superficie cada 4 a 6 horas.                                                                                                                                      |
|                |                           | CODEINON<br>Ver Hidrocodona para detalles. | 200mg (oral) de codeína es aproximadamente igual a 30 mg (oral) de morfina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                |                           | PROPOXIFENO (DARVOCET)                     | Acetaminofen (Tilenol) y propoxifeno.<br>Éste se formula como una tableta tomada cada 4 horas por la boca.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                |                           | DEXTROPROPOXIFENO                          | La potencia analgésica oral es la mitad a un tercio de la codeína, con 65 mg aproximadamente equivalentes a 600 mg de aspirina.<br>El Dextropropoxifeno se prescribe para aliviar el dolor medio a moderado.                                                                                                                                                                                                        |
|                |                           | HEROÍNA (DIACETILMORFINA)                  | SUSTANCIA ILÍCITA/DOSIFICACIÓN NO APROBADA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                |                           | DIHIDROCODEINA                             | La Dihidrocodeína es aproximadamente dos veces tan potente como la codeína; esto se toma en consideración mientras se dosifica la dihidrocodeína. Dosis de Codeína: Para el tratamiento de dolor medio a dolor moderado: Adultos: 15-60 mg PO (oral) cada 4-6 horas. Para el tratamiento de tos no productiva: Adultos: 10-20 mg PO (oral) cada 4-6 horas. Para el tratamiento de diarrea: Adultos: 30 mg PO (oral) |

266

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA EJEMPLO                                                                                             | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | FENTANIL                                                                                                           | Ruta de administración: parche, inyectado, transmucosa oral.<br>El parche usualmente se cambia cada 72 horas o dirigido por un médico.<br>Fentanil (DURAGESIC®) SOLO se debe utilizar en pacientes Que ya han recibido terapia opioide, que han demostrado tolerancia al opioide, y que requieren una dosis diaria total por lo menos equivalente a DURAGESIC® 25 mcg/h. Los pacientes que son considerados tolerantes al opioide son aquellos que han tomado, durante una semana o más, por lo menos 60 mg de morfina diariamente, y por lo menos 30 mg de oxycodona oral diariamente, o por lo menos 8 mg de hidromorfona oral diariamente, o una dosis de analgésico de otro opioide. |
|                |                           | HIDROCODONA<br>DIHIDROCODEINONA                                                                                    | Cinco mg de hidrocodona es equivalente a 30 mg de codeína cuando se administran oralmente. También, una dosis de 15 mg (1/4 gr) de hidrocodona es equivalente a 10 mg (1/6 gr) de morfina.<br>La dosis terapéutica típica de 5 a 10 mg es farmacológicamente equivalente a 30 a 60 mg de codeína oral.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                |                           | HIDROMORFONA                                                                                                       | Dilaudid® se formula como tabletas orales y líquido, supositorio rectal, inyección intra-muscular (nalga o músculo de la cadera), y solución intravenosa (I.V.). La dosificación es cada 4-6 horas para las formas orales y cada 6-8 horas para el supositorio. Un goteo I.V. permite la administración y el alivio del dolor continuo. Se puede dar intravenosamente, intramuscularmente, rectalmente, u oralmente.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                |                           | LAAM<br>Levometadil Acetato<br>Clorhidrato, también conocido como Levo-alfa-acetilmetadol o Levacetilmetadol (LAM) | La dosis inicial para los adictos de calle debe ser de 20 a 40 mg. Cada dosis subsecuente, administrada en intervalos de 48 o 72 horas, se puede ajustar en incrementos de 5 a 10 mg hasta que se alcance el estado continuo farmacocinético y farmacodinámico. Los pacientes dependientes de la metadona pueden requerir dosis iniciales más altas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

267

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | METADONA                  | Esta viene en tabletas, tabletas dispersables, líquido, y concentrado líquido. Los pacientes lo toman cada 3-4 horas para dolor severo y cada 6-8 horas para dolor crónico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                |                           | MORFINA Y                 | DOSIFICACIÓN NO APROBADA PARA MORFINA PURA. VER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | MORFINONA                 | SALES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                |                           | SÚLFATO DE MORFINA        | MS Contin® viene en forma de tabletas, cápsulas, líquido, y supositorio rectal, los cuales son tomados cada 4 horas. Las tabletas de larga acción y las cápsulas se pueden tomar cada 8-12 horas o 1-2 por día, respectivamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                |                           | OPIO (NATURAL)            | ILEGAL –USO NO RECOMENDADO POR LA FDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                |                           | OXICODONA                 | OxiContin® viene en formas de líquido y tableta tomada cada 6 horas. Tablet de larga acción están disponibles para tomar cada 12 horas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | OXIMORFONA                | Inyección: Administración subcutánea o intramuscular: inicialmente 1 mg a 1.5 mg, repetidas cada 4 a 6 horas según sea necesario. Intravenosa: 0.5 mg inicialmente. Para la analgesia se recomienda durante el parto 0.5 mg a 1 mg intramuscularmente. Supositorios Rectales: Un supositorio, 5 mg, cada 4 a 6 horas.                                                                                                                                                                                                                              |
|                |                           | PETIDINA (MEPERIDINA)     | Adultos: La dosis usual es 50 mg a 150 mg intramuscularmente, subcutáneamente, u oralmente, cada 3 o 4 horas según sea necesario. Niños: La dosis usual es de 0.5 mg/lb a 0.8 mg/lb intramuscularmente, subcutáneamente, u oralmente hasta la dosis de adulto, cada 3 o 4 horas según sea necesario.                                                                                                                                                                                                                                               |
|                |                           | REMIFENTANIL              | Durante Inducción de Anestesia: ULTIVA se debe administrar a una tasa de infusión de 0.5 a 1 mcg/kg/min con un agente hipnótico o volátil para la inducción de anestesia. Si la intubación endotraqueal va a ocurrir menos de 8 min. después del inicio de la infusión de ULTIVA, entonces una dosis inicial de 1 mcg/kg se puede administrar durante 30 a 60 segundos. Para la dosificación exacta para inducción, mantenimiento y continuación de la anestesia general, incluyendo casos especiales, favor refiérase a los Documentos de la FDA. |

268

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA                                                             | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                                                       | SUFENTANIL                | No más de 3 dosis totales. Cada dosis debe estar con una separación de por lo menos una hora.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                                                                                       | TEBAINA                   | La tebaina no se utiliza terapéuticamente, sino que es convertida en una variedad de compuestos que incluyen codeína, hidrocodona, hidromorfona, oxycodona, oximorfona, nalbuphina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, y etorfina. Ésta se controla en el Programa II de la Ley de Sustancias Controladas así como también bajo la ley internacional.                                                                                                   |
|                |                                                                                       | TRAMADOL                  | Tramadol es aproximadamente 10% tan potente como la morfina, cuando se da por una ruta IV/IM. El rango de dosis oral de 50-400 mg diariamente, con hasta 600 mg diariamente cuando se da IV/IM.                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                | TETRAHIDRO CANIBINOL/THC y algunos otros canabinoides, tienen propiedades analgésicas | MARINOL                   | Marinol: ampliamente disponible a través de prescripción. Éste viene en la forma de una píldora y también es estudiada por investigadores por su adecuabilidad por vía de otros métodos de suministro, tal como un inhalador o parche. El ingrediente activo del Marinol es THC sintético, que se ha encontrado que alivia la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia y la pérdida de apetito asociada con otros varios estados de enfermedad. |
|                |                                                                                       | THC – Herbal y Sintético  | SUSTANCIA ILÍCITA – DOSIS NO APROBADA POR LA FDA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BARBITURATOS   |                           | QUETAMINA                 | Ruta Intravenosa: La dosis inicial de la quetamina se administra intravenosamente puede variar desde 1 mg/kg a 4.5 mg/kg (0.5 a 2 mg/kg). La cantidad promedio requerida para producir cinco a diez minutos de anestesia quirúrgica ha sido de 2 mg/kg (1 mg/lb). Ruta Intramuscular: La dosis inicial de quetamina administrada intramuscularmente puede variar de 6.5 a 13 mg/kg (3 a 6 mg/lb). Una dosis de 10 mg/kg (5 mg/lb) usualmente producirá 12 a 25 minutos de anestesia quirúrgica. |
|                |                           |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                |                           | ALOBARBITAL               | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) – 3.33000 mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | AMOBARBITAL               | Dosis Diariamente Definida – 0.1 g, Ningún dato disponible de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                |                           | APROBARBITAL              | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) – 2.67000 mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg.<br>Para problemas con el sueño: Adultos 40 a 160 miligramos (mg) a la hora de acostarse<br>Para sedación durante el día: Adultos 40 mg tres veces al día.                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | BARBEXACLONA              | 100mg de barbexaclona es equivalente a 60mg de fenobarbital.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | BARBITAL (VERONAL)        | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg.<br>10.00000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                |                           | BUTABARBITAL              | Butabarbital Oral se utiliza para tratar los siguiente:<br>Ansiedad Severa, Agente Adicional para Inducir la Anestesia, Sueño Problemático Anormal<br>MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso promedio de adulto de 60 kg – 2.000                                                                                                                                                                                                      |

220

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DROGA SECUNDARIA | DE | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                    | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|------------------------|----|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                        |    | BUTALBITAL<br>Butalbital, ácido 5-alil-5-isobutilbarbitúrico | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 5.000<br>LAS COMBINACIONES COMUNES INCLUYEN: <ul style="list-style-type: none"><li>• Butalbital y acetaminofen</li><li>• Butalbital, acetaminofen, y cafeína</li><li>• Butalbital y aspirina</li><li>• Butalbital, aspirina, y cafeína</li></ul> |
|                |                        |    | BUTOBARBITAL<br>(SONERIL)                                    | 50 mg de Butobarbital es equivalente a 10 mg de Diazepam; Acc. a Estadísticas Nórdicas en Medicinas, la Dosis de Butobarbital Diaria Definida es de 150 mg. Sin datos disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                    |
|                |                        |    | CICLOBARBITAL                                                | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 6.67000                                                                                                                                                                                                                                          |
|                |                        |    | ETALOBARBITAL                                                | N.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                        |    | HEPTABARBITAL                                                | Dosis Diaria Definida – 0.2 g, Sin datos disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                |                        |    | HEXOBARBITAL                                                 | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 8.33000                                                                                                                                                                                                                                          |
|                |                        |    | MEFOBARBITAL<br>(METILFENOBARBITAL)                          | Epilepsia: Dosis promedio para adultos: 400 mg a 600 mg diariamente; niños menores de 5 años: 16 mg a 32 mg tres o cuatro veces al día; niños de más de 5 años: 32 mg a 64 mg tres o cuatro veces al día.<br>Sedación: Adultos: 32 mg a 100 mg dosis óptima, 50 mg tres a cuatro veces al día. Niños: 16 mg a 32 mg tres a cuatro veces al día.                                 |
|                |                        |    | METARBITAL                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | METOHEXITAL               | Para inducción de anestesia, una solución al 1% se administra a una tasa de aproximadamente 1 mL/5 segundos. La dosis requerida para inducción puede variar desde 50 a 120 mg o más pero promedia aproximadamente 70 mg. La dosis usual en adultos varía de 1 a 1.5 mg/kg.<br>El Mantenimiento de la anestesia se puede lograr mediante inyecciones intermitentes de una solución al 1% o, más fácilmente, mediante goteo intravenoso continuo de una solución de 0.2%.<br>Las inyecciones intermitentes de aproximadamente 20 a 40 mg (2 a 4 mL de 1% de solución) se pueden dar como se requiera, usualmente cada 4 a 7 min. Para el goteo continuo, la tasa promedio de administración es de aproximadamente 3 mL de una solución al 0.2%/minuto (1 gota/seg.). |
|                |                           | PENTOBARBITAL             | La dosis usual de adulto de la Solución de NEMBUTAL Sodio es de 150 a 200 mg como una inyección IM simple; la dosis pediátrica recomendada varía desde 2 a 6 mg/kg como una inyección IM simple que no excede 100 mg.<br>La tasa de inyección IV no excede 50 mg/min para el pentobarbital sodio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | FENOBARBITAL              | Dosis Oral Pediátrica (recomendada por la Academia Americana de Pediatría):<br>Pre-operativa: 1 a 3 mg/kg<br>Dosis Oral de Adulto:<br>Sedante durante el día: 30 a 120 mg diariamente en 2 a 3 dosis divididas.<br>Hipnótico a tiempo de acostarse: 100 a 320 mg<br>Anticonvulsivante: 50 a 100 mg 2 a 3 veces al día                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

272

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                        | PRIMIDONA                 | <p>Dosis Adulto: Pacientes de 8 años de edad y mayores que no han recibido tratamientos previos pueden iniciar sobre primidona de acuerdo con el siguiente régimen utilizando tabletas de Primidona 250 mg. Días 1-3: 100 a 125 mg al tiempo de acostarse; Días 4-6: 100 a 125 mg dos veces al día; Días 7-9: 100 a 125 mg tres veces al día; Día 10 mantenimiento; 250 mg tres veces al día.</p> <p>Para la mayoría de los adultos y niños de 8 años de edad y más, la dosis de mantenimiento usual es de tres a cuatro tabletas de primidona de 250 mg por día en dosis divididas (250 mg tres veces al día o q.i.d.). Si se requiere, incrementar a cinco o seis tabletas de 250 mg diariamente se puede hacer pero las dosis diarias no deben exceder 500 mg de q.i.d.</p> <p>Dosis Pediátrica: Para niños de menos de 8 años de edad, se puede utilizar el siguiente régimen: Días 1-3: 50 mg al momento de acostarse; Días 4-6: 50 mg dos veces al día; Días 7-9: 100 mg dos veces al día; Día 10-mantenimiento: 125 mg tres veces al día a 250 mg tres veces al día.</p> <p>Para niños menores de 8 años de edad, la dosis de mantenimiento usual es de 125 a 250 mg tres veces al día, o 10-25 mg/kg/día dividida en dosis.</p> |
|                |                        | SECOBARBITAL              | <p>Para la forma de dosis oral (cápsulas) Para problemas con el sueño: Adultos-100 miligramos (mg) al momento de acostarse. La Dosis de Niños se debe determinar por su doctor. Durante la sedación durante el día: Adultos 30 a 50 mg tres o cuatro veces al día. Las Dosis de Niños está basada en el peso del cuerpo o el tamaño y se debe determinar por su doctor. La dosis usual es de 2 mg por kilogramo (kg) (0.9 mg por libra) de peso de cuerpo tres veces al día. Para la sedación antes de cirugía: Adultos 200 a 300 mg una o dos horas antes de la cirugía. La dosis de Niños está basada en el peso del cuerpo y se debe determinar por su doctor. La dosis usual es de 2 a 6 mg por kg (0.9 a 2.7 mg por libra) de peso de cuerpo una o dos horas antes de cirugía. Sin embargo, la dosis es usualmente no más de 100 mg.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

273



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                                                 | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                                                                                           | Para la forma de dosis de inyección: Para problemas con el sueño: Adultos 100 a 200 mg inyectados en un músculo, o 50 a 250 mg inyectados en una vena.<br>La Dosis de Niños está basada en el peso o el tamaño del cuerpo y se debe determinar por su doctor. La dosis usual es de 3 a 5 mg por kg (1.4 a 2.3 mg por libra) de pso de cuerpo, inyectado en un músculo.<br>Sin embargo, la dosis es usualmente no más de 100 mg. Para sedación antes de procedimientos dentales: la Dosis de Adultos está basada en el peso del cuerpo y se debe determinar por su doctor. La dosis usual es de 1.1 a 2.2 mg por kg (0.5 a 1 mg por libra) de peso de cuerpo, inyectado en un músculo diez a quince minutos antes del procedimiento. La Dosis de los Niños de debe determinar por su dentista. Para sedación antes del bloqueo del nervio: Adultos 100 a 150 mg, inyectado en una vena. Para sedación antes de cirugía: la Dosis de Niños está basada en el peso del cuerpo y se debe determinar por su doctor. La dosis usual es de 4 a 5 mg por kg (1.8 a 2.3 mg por libra) de peso de cuerpo inyectado en un músculo. |
|                |                           | TALBUTAL<br>(Lotusate®, también denominado ácido 5- $\alpha$ -alil-5-sec-butilbarbitúrico | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 3.30000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | TIOBARBITAL                                                                               | N.D.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | TIOPENTAL<br>Pentotal (Tiopental Sodio para Inyección, USP).                              | Uso en Anestesia: Inducción moderadamente baja puede usualmente ser lograda en el adulto "promedio" por una inyección de 50 a 75 mg (2 a 3 mL de una solución al 2.5%) a intervalos de 20 a 40 segundos, dependiendo de la reacción del paciente. Una vez que se establece la anestesia, se pueden dar inyecciones adicionales de 25 a 50 mg cuando quiera que se mueva el paciente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

274

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA  | DE DROGA SECUNDARIA | CLASE DE DROGA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                     | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|---------------------|----------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                     |                |                                                               | <p>Uso en Estados Convulsivos: Para el control en estados convulsivos luego de la anestesia (inhalación o local) u otras causas, 75 a 125 mg (3 a 5 mL de una solución al 2.5%) se debe dar tan pronto como sea posible después de que inicie la convulsión. Las convulsiones que siguen al uso de un anestésico local pueden requerir 125 a 250 mg de Pentotal dados durante un período de diez minutos.</p> <p>Uso en Afecciones psiquiátricas: Para narcoanálisis y narcosis en afecciones psiquiátricas, la premedicación con un agente anticolinérgico puede preceder la administración del Pentotal. Después de una dosis de prueba, el Pentotal (Tiopental Sodio para Inyección, USP) se inyecta en una tasa lenta de 100 mg/mm (4 mL/min de una solución al 2.5%) con el paciente contando hacia atrás desde 100. Poco después de contar se vuelve confuso pero antes de que el sueño se produzca, la inyección se descontinúa. Se le permite al paciente regresar a un estado de semi-somnolencia donde la conversación es coherente. Alternativamente, el Pentotal se puede administrar mediante goteo I.V. rápido utilizando una concentración de 0.2% en dextrosa y agua al 5%. En esta concentración, la tasa de administración no debe exceder 50 mL/min.</p> |
|                 |                     | VINBARBITAL    | Vinbarbital ácido (5-Etil-5-(1-metil-1-butenil) barbitúrico). | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 3.33000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                 |                     | VINILBITAL     | Butilvinilo                                                   | Dosis Diaria Definida – 0.15 g, Datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| BENZODIAZEPINAS |                     |                |                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

2X

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                        | ALPRAZOLAM                | La Dosis Depende de la Afección:<br>Oral (para ansiedad o tensión nerviosa): Inicio: 0.25 mg a 0.5 mg 3 veces al día. Máximo: 4 mg en 24 horas.<br>Oral (Para afección de pánico): Inicio: 0.5 mg 3 veces al día. Incremento: 1 mg diariamente en intervalos de 3 a 4 días. Máximo: 10 mg en 24 horas                               |
|                |                        | BROMAZEPAM                | No comercialmente disponible en los Estados Unidos.                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                |                        | BROTIOZOLAM               | El Brotiozolam no está aprobado para la venta en los Estados Unidos o Canadá                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                |                        | CAMAZEPAM                 | Dosis diaria Definida – 30 mg, datos no disponible de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                |                        | CLORDIAZEPOXIDO           | Para alivio de afecciones de ansiedad medias y moderadas y síntomas de ansiedad: 5 mg o 10 mg, 3 o 4 veces al día.<br>Para alivio de afecciones de ansiedad de servidor y síntomas de ansiedad: 20 mg o 25 mg, 3 o 4 veces al día.<br>los pacientes geriátricos o en presencia de enfermedad debilitante: 5 mg, 2 a 4 veces al día. |
|                |                        | CLONAZEPAM                | Desordenes de ataque: Adultos: La dosis inicial para adultos con desordenes de ataque no debe exceder 1.5 mg/día dividida en tres dosis.                                                                                                                                                                                            |

28

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                        |                           | <p>La Dosis se puede incrementar en incrementos de 0.5 a 1 mg cada 3 días hasta que los ataques sean adecuadamente controlados o hasta que los efectos colaterales precluyan cualquier incremento adicional. El mantenimiento de la dosis se debe individualizar para cada paciente dependiendo de la respuesta. La dosis diaria máxima recomendada es 20 mg.</p> <p>Pacientes Pediátricos: El Clonopin se administra oralmente. Con el fin de minimizar el adormecimiento, la dosis inicial para los infantes y niños (hasta de 10 años de edad o de 30 kg de peso de cuerpo) debe estar entre 0.01 y 0.03 mg/kg/día pero no exceder 0.05 mg/kg/día dados en dos o tres dosis divididas. La dosis se debe incrementar en no más de 0.25 a 0.5 mg cada tercer día hasta que una dosis de mantenimiento diaria de 0.1 a 0.2 mg/kg de peso de cuerpo se ha alcanzado, a menos que los ataques sean controlados o los efectos colaterales precluyan el incremento adicional. Cuando quiera que sea posible, la dosis diaria se debe dividir en tres dosis iguales. Si las dosis no están igualmente divididas, la dosis más grande se debe dar antes de retirarse.</p> <p>Afección de pánico: Adultos: La dosis inicial para adultos con afección por pánico es 0.25 mg por dos veces al día. Un incremento de la dosis objetivo para la mayoría de los pacientes de 1 mg/día se puede hacer después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa en los resultados de un estudio de dosis fija en el cual el efecto óptimo se vió en 1 mg/día. Las dosis superiores de 2, 3, y 4 mg/día en ese estudio fueron menos efectivas que la dosis de 1 mg/día y estuvieron asociadas con efectos más adversos. Sin embargo, es posible que algunos pacientes individuales puedan beneficiarse de dosis de hasta una dosis máxima de 4 m/día, y en aquellos casos, la dosis se puede incrementar en incrementos de 0.125 a 0.25 mg dos veces al día cada 3 días hasta que la afección de pánico se controle o hasta que los efectos colaterales hagan indeseables incrementos adicionales. Para reducir la inconveniencia de la somnolencia, la administración de una dosis al momento de acostarse puede ser deseable.</p> |

277

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|---------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                        | El tratamiento se debe discontinuar gradualmente, con una disminución de 0.125 mg dos veces al día cada tres días, hasta que la droga se retire completamente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                |                           | CLOTIAZEPAM            | El Clotiazepan no está aprobado para la venta en los Estados Unidos o Canadá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                |                           | CLORAZEPATO            | ORAL:<br>INICIO: 15 mg/diariamente<br>INCREMENTOS: Según se necesite<br>MÁXIMO: 60 mg en 24 horas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | CLOXAZOLAM             | El Cloxazolam no está aprobado para la venta en los Estados Unidos o Canadá                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | DELORAZEPAM            | Dosis Diaria Definida – 3 mg, datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                |                           | DIAZEPAM               | Manejo de las Afecciones de Ansiedad y Alivio de los Síntomas de Ansiedad: Dependiendo de la severidad de los síntomas – 2 mg a 10 mg, 2 a 4 veces al día.<br>Alivio Sintomático de la Abstinencia de Alcohol Agudo: 10 mg, 3 o 4 veces durante las primeras 24 horas, reduciendo a 5 mg, 3 o 4 veces al día según sea necesario.<br>Conjuntamente para el Alivio de los Espasmos Musculares del Esqueleto: 2 mg a 10 mg, 3 o 4 veces al día.<br>Conjuntamente en Afecciones Convulsivas. 2 mg a 10 mg, 2 a 4 veces al día.<br>Pacientes Geriátricos, o en la presencia de una enfermedad debilitante: 2 mg a 2.5 mg, 1 o 2 veces al día inicialmente; incrementando gradualmente según sea necesario y tolerado.<br>Pacientes pediátricos: En razón de las respuestas variadas de las drogas que actúan sobre el CNS, la terapia inicia con las dosis más bajas y se incrementa según sea requerido.<br>No para uso en pacientes pediátricos de menos de 6 meses. 1 mg a 2.5 mg, 3 o 4 veces al día inicialmente; se incrementa gradualmente según sea necesario y tolerado |
|                |                           | ESTAZOLAM              | La dosis inicial recomendada para adultos es 1 mg en el momento de acostarse; sin embargo, algunos pacientes pueden necesitar 2 mg de dosis. En pacientes adultos saludables, 1 mg también es una dosis de partida apropiada, pero el incremento se debe hincar con cuidado particular.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

277

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | En pacientes más viejos de pequeños o debilitados, una dosis de partida de 0.5 mg, aunque solo marginalmente efectiva en la población más vieja total, se debe considerar.                                                                                                                                                                                   |
|                |                           | ETIZOLAM                  | El Etizolam no está aprobado para venta en los Estados Unidos y Canadá                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                |                           | FLUDIAZEPAM               | Dosis Diaria Definida – 0.75 mg, datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                |                           | FLUNITRAZEPAM             | El Flunitrazepam no ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas para uso médico en los Estados Unidos. Ésta disponible solamente mediante prescripción privada en el Reino Unido.                                                                                                                                                           |
|                |                           | FLURAZEPAM                | La dosificación se debe individualizar para los efectos benéficos máximos. La dosis de adulto usual es de 30 mg antes de retirarse. En algunos pacientes, 15 mg puede ser suficiente. En pacientes viejos y/o debilitados, 15 mg es usualmente suficiente para una respuesta terapéutica.                                                                    |
|                |                           | HALAZEPAM                 | Para forma de dosis oral (tabletas):<br>Para ansiedad: Adultos- 20 a 40 miligramos (mg) tres o cuatro veces al día. En niños menores de 18 años de edad el uso y la dosis se debe determinar por su doctor.<br>Adultos mayores- 20 mg una o dos veces al día.                                                                                                |
|                |                           | HALOXAZOLAM               | Dosis Diaria Definida – 7.50 mg, datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                |                           | LOPRAZOLAM                | Ésta disponible en tabletas de 1 mg.<br>La dosis usual de adulto es 1 – 2 mg al momento de acostarse, la dosis superior que está siendo recomendada para pacientes que han tenido previamente que ser tratados con benzodiazepinas por insomnio severo persistente. Una dosis inicial de 0.5 – 1.0 mg se recomienda para pacientes más viejos y debilitados. |
|                |                           | LOREZEPAM                 | El rango usual es de 2 a 6 mg/día dada las dosis divididas, la dosis más grande que está tomando antes del momento de acostarse, pero la dosis diaria puede variar desde 1 a 10 mg/día.<br>Para ansiedad, la mayoría de los pacientes requieren una dosis inicial de 2 a 3 mg/día dada dos veces al día o tres veces al día.                                 |

275

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | Para insomnio debido a ansiedad o estrés situacional transitorio, una dosis diaria simple de 2 a 4 mg se puede dar, usualmente al momento de acostarse.<br>Para pacientes mayores o debilitados, una dosis inicial de 1 a 2 mg/día se divide en las dosis recomendadas, para ser ajustadas según sea necesario y tolerado.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                |                           | MEDAZEPAM                 | Dosis diaria definida como se utiliza en las Estadísticas Nórdicas en Medicinas – 20 mg; datos no disponible de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                |                           | MIDAZOLAM                 | Para las sedaciones/ansiolisis/amnesia preoperatoria.<br>Intramuscular – La dosis de premedicación recomendada para buen riesgo VERSADO (Estado Físico ASA I & II) pacientes adultos por debajo de 60 años de edad es 0.07 a 0.08 mg/kg IM (aproximadamente 5 mg IM) administrada hasta 1 hora antes de cirugía.<br>La dosis se debe individualizar y reducir cuando el IM VERSADO se administra a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otros pacientes quirúrgicos de alto riesgo, pacientes de 60 o más años de edad, y pacientes que han recibido narcóticos concomitantemente u otros depresivos del SNC. En un estudio de pacientes de 60 años y más, que no recibieron la administración concomitante de narcóticos, 2 a 3 mg (0.02 a 0.05 mg/kg) de la sedación adecuada producida VERSADA durante el período pre-operativo. La dosis de 1 mg IM VERSADO puede ser suficiente para algunos pacientes más viejos si la intensidad anticipada y la duración de la sedación es menos crítica.<br>Intravenosa – una formulación de 1 mg/mL VERSADO se recomienda para la sedación/ansiolisis/amnesia para procedimientos para facilitar la inyección más lenta. Tanto las formulaciones de 1 mg/mL como de 5 mg/mL se pueden diluir con cloruro de sodio 0.9% o dextrosa 5% en agua. 1. Los Adultos Saludables por Debajo de una Edad de 60: Trituraron lentamente al efecto deseado (por ejemplo, la iniciación del habla farfullada). Algunos pacientes pueden responder a tan poco como 1 mg. No más de 2.5 mg se deben dar durante un período de por lo menos 2 minutos. |

280

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | Una dosis total mayor e 5 mg es usualmente no necesaria para alcanzar el punto final deseado. Si la premedicación narcótica u otros depresivos del SNC se utilizan, los pacientes requerirán aproximadamente 30% menos VERSADO que los pacientes no pre-medicados.<br>2. Pacientes con Edad de 60 o Más Viejos, y Debilitados o Pacientes Crónicos III: Titular lentamente el efecto deseado (por ejemplo, la iniciación del habla farfullada). Algunos pacientes pueden responder a tan poco como 1 mg. No más de 1.5 mg se deben dar durante un período de no menos de 2 minutos. Si la titulación adicional es necesaria, se debe dar en una tasa de no más de 1 mg durante un período de 2 minutos, esperando un adicional de 2 o más minutos cada vez para evaluar completamente el efecto sedativo. Las dosis totales mayores de 3.5 mg no son usualmente necesarias. Ajuste epileptico: 10mg intranasalmente o como bucal. |
|                |                           | NIMETAZEPAM               | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 0.08330                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | NITRAZEPAM                | El Nitrazepam acorta el tiempo requerido para dormirse y la longitud y duración de este sueño. Típicamente, éste puede trabajar en una hora y permitirle al individuo mantener el sueño durante 4 a 6 horas. Éste ya no está disponible en los Estados Unidos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                |                           | NORDAZEPAM                | Dosis Diaria Definida – 15 mg, datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | OXAZEPAM                  | Ansiedad media a moderada, con tensión asociada, irritabilidad, agitación o síntomas relacionados de origen funcional o secundario a la enfermedad orgánica: 10 a 15 mg, 3 o 4 veces al día.<br>Síndromes de ansiedad severa, agitación, o ansiedad asociada con la depresión: 15 a 30 mg, 3 o 4 veces al día.<br>Pacientes más viejos con ansiedad, tensión, irritabilidad, y agitación:<br>Dosis inicial – 10 mg, 3 veces al día. Si es necesario, incrementar de manera cauta a 15 mg, 3 o 4 veces al día.<br>En alcohólicos con inebriación aguda, tremulosidad, o ansiedad a la abstinencia: 15 a 30 mg, 3 o 4 veces al día.                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

281



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | OXAZOLAM               | 20 mg es equivalente a 10 mg de Diazepam.<br>MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 1.0000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                |                           | PINAZEPAM              | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 0.33300                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                |                           | PRAZEPAM               | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 1.00000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                |                           | QUAZEPAM               | La dosis inicial recomendada es de 15 miligramos diaria. Su doctor puede reducir más tarde esta dosis a 7.5 miligramos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | TEMAZEPAM              | Aunque la dosis adulta usual recomendada es de 15 mg antes de retirarse, 7.5 mg puede ser suficiente para algunos pacientes, y otros pueden necesitar 30 mg. En insomnio transitorio, una dosis de 7.5 mg puede ser suficiente para mejorar la latencia del sueño. En pacientes más viejos y/o debilitados se recomienda que la terapia se inicie con 7.5 mg hasta que se determine las respuestas individuales.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                |                           | TETRAZEPAM             | Dosis Diaria Definida – 100 mg, datos no disponibles de la FDA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | TOFISOPAM              | El Tofisopam no está aprobado para venta en los Estados Unidos y Canadá. Sin embargo, Vela Pharmaceuticals de New Jersey está desarrollando el D-enantiómero (dextofisopam) como un tratamiento para IBS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | TRIAZOLAM              | La dosis recomendada para la mayoría de los adultos es 0.25 mg antes de retirarse. La dosis de 0.125 mg se puede encontrar como suficiente para algunos pacientes (por ejemplo, peso de cuerpo bajo). Una dosis de 0.5 mg se debe utilizar solamente para pacientes excepcionales que no respondan adecuadamente a un ensayo de una dosis más baja en razón del riesgo de que las reacciones adversas severas se incrementen con el tamaño de la dosis administrada. Una dosis de 0.5 mg no se debe exceder. En pacientes geriátricos y/o debilitados el rango de dosis recomendada es de 0.125 mg a 0.25 mg. La terapia se debe iniciar en 0.125 mg en este grupo y 0.25 mg de dosis se debe utilizar solamente para pacientes excepcionales que no respondan a una prueba de dosis inferior. Una dosis de 0.25 mg no se debe exceder en estos pacientes. |

22

Handwritten mark

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA            | CLASE DE DROGA SECUNDARIA                                                                                                                                                                                                                                                               | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HORMONAS/ ANTICONCEPTIVOS | <p>ESTRÓGENOS<br/>Incluyen: etinil estradiol y mestranol.</p> <p>PROGESTERONES<br/>incluyen:<br/>Noretinodrel,<br/>Noretindrona,<br/>Noretindrona<br/>Acetato,<br/>Norgestimato,<br/>Desogestrel,<br/>Etindiol<br/>Diacetato,<br/>Norgestrel,<br/>Levonorgestrel,<br/>Drospirenona.</p> | Ver otras columnas        | <p>Información de Dosificación General de Anticonceptivos que Contienen Hormona: Anticonceptivos de combinación son aquellos que contienen tanto estrógeno como progesterona. Existen varios tipos de combinación de píldoras para el control de la natalidad, que incluyen píldoras monofásicas, píldoras bifásicas, píldoras trifásicas, y píldoras de un ciclo de 91 días.</p> <p>USO: Partiendo en el inicio del paquete de píldora, tomar una cada día a aproximadamente el mismo tiempo cada día para incrementar la eficacia.</p> <p>CUANDO SE INICIA: Los siguientes regimenes se pueden utilizar cuando se inicia primero en las píldoras de control de la natalidad:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tomar una píldora cada día, partiendo del quinto día después del inicio de I menstruación y continuando durante 21 a 28 días.</li><li>• Iniciando las píldoras en el primer día del período menstrual.</li><li>• Iniciando el primer Sábado después de que inicia el período menstrual.</li></ul> <p>UN RECIPIENTE CON PÍLDORAS PARA 21 DÍAS: Tomar una píldora diariamente durante 21 días, detener durante 7 días, y reasumir tomando las píldoras con un nuevo recipiente de píldoras</p> <p>UN RECIPIENTE CON PÍLDORAS PARA 28 DÍAS: Iniciar con la primera píldora en el recipiente y tragar una diariamente durante 28 días. No parar la ingesta de píldoras. Las últimas 7 son usualmente placebos.</p> |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | <p>UN RECIPIENTE DE PÍLDORA DE 91 DÍAS: Una píldora es tomada diariamente durante 12 semanas, seguida por una semana de píldoras inactivas. Ocurre un período menstrual durante una semana de píldoras inactivas, de tal forma que las mujeres en este régimen tienen un período de solamente una vez cada tres meses.</p> <p>Píldoras Monofásicas: Alesse, Brevicon, Demulen, Desogen, Levlen, Levlite, Loestrin, Microgestin, Modicon, Necon, Nelova, Nordette, Norinil, Orto-Cept, Orto-Ciclen, Orto-Novum, Ovcon, Ovral, Yasmin, Zovia.</p> <p>Las píldoras monofásicas tienen una dosis constante de estrógeno y progestina en cada una de las píldoras hormonalmente activas a través del ciclo completo (21 días de ingerir píldoras activas). Varias de las marcas listadas anteriormente pueden estar disponibles en varias resistencias de estrógeno o progesterona, de los cuales los doctores escogen de acuerdo a las necesidades individuales de la mujer.</p> <p>Píldoras Bifásicas: Jenest, Mircette, Necon 10/11, Nelova 10/11, y Orto-Novum 10/11.</p> <p>Las Píldoras Biofásicas típicamente contienen dos diferentes dosis de progesterona. La dosis de progesterona se incrementa aproximadamente media vía a través del ciclo</p> <p>Píldoras Trifásicas: Ciclessa, Estrosterp, Orto-Nowum 7/7/7, Orto Tr Ciclen, Orto Tri-Ciclen LO, Tri-Levlen, TRi-Norinil, Trifasil, Trivora</p> <p>Píldoras Trifásicas que incrementan gradualmente la dosis de estrógeno durante el ciclo (algunas píldoras también incrementan la dosis de progesterona. Tres dosis de píldoras incrementadas diferentes están contenidas en cada ciclo.</p> <p>Dia Noventa-Uno BCP: Levonorgestrel/etinil estradiol (Seasonale) Estas píldoras son píldoras de control de parto monofásico que han sido probadas para uso en una base diaria durante 84 días sin interrupción. Los usuarios tienen muy pocos programas de</p> |

284

|                                                                                                                          |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          |  |  | ciclos menstruales (solamente 1 periodo cada 3 meses)<br>Parche Anticonceptivo Tópico; Norelgestromin/etinil estradiol (Ortho Evra)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| TABLA 1 - LISTA<br>DE EJEMPLO DE<br>COMPUESTOS<br>FARMACOLÓGICO<br>S Y DOSIS<br>SUGERIDAS PARA<br>USO CON LA<br>PRESENTE |  |  | <p>Un nuevo parche se aplica el mismo día de la semana, cada semana durante tres semanas en una fila. El primer parche se aplica el primer día del periodo menstrual o el sábado siguiente a la menstruación. En la cuarta semana, no se aplica parche. Otro ciclo de 4 semanas se inicia al aplicar un nuevo parche luego del periodo libre de parche al día 7.</p> <p>Anticonceptivos con Solo Progesterona, Inyectables de Larga Acción:<br/>Medroxiprogesterona acetato (Depo-Provera)</p> <p>La primera inyección se da a los cinco días luego del inicio de la menstruación. Después de eso, la inyección es necesaria cada 11-13 semanas.</p> <p>A diferencia de las píldoras, la inyección trabaja directamente.</p> <p>Píldoras de Solo Progesterona: Noretindrona (Nor-QD)</p> <p>Píldoras de Solo Progesterona, también conocidas como mini píldoras, no se utilizan ampliamente en los Estados Unidos. Los POP son ingeridos una vez al día, cada día. Ellos se deben iniciar en cualquier día, y no existen días libres de píldora o píldoras de diferente color a las que hacerles seguimiento. En razón a que la progesterona es el único ingrediente hormonal, los efectos colaterales relacionados con el estrógeno se evitan.</p> <p>Anillo Vaginal:<br/>Etonogestrel/etinil estradiol (NuvaRing)</p> <p>El anillo es auto-insertado en la vagina. La ubicación exacta no se requiere para ser efectivo. El anillo vaginal se ha de insertar en los 5 días del inicio del periodo menstrual, si aún ocurre sangrado. Durante el primer ciclo, se recomienda un método adicional de contracepción. El anillo permanece en su lugar continuamente durante tres semanas. Éste se remueve durante una semana. El siguiente anillo se inserta entonces una semana después de que se removiera el último anillo.</p> |

287

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE

INVENCION

| CLASE DE DROGA                                                                   | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO    | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRANQUILIZANTES<br>HIPNÓTICOS<br>SEDATIVOS<br>ANSIOLÍTICOS SIN<br>BENZODIAZEPINA |                           |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                  |                           | HIDRATO DE CLORAL            | La dosis hipnótica usual es de 500 mg a 1 g, tomando 15 a 30 minutos antes de acostarse o ½ hora antes de cirugía. La dosis sedante usual es de 250 mg tres veces al día después de las comidas. En general, la dosis simple o la dosis diaria no deben exceder 2g. |
|                                                                                  |                           | CLORAL BETAINA               | La Cloral botaina 707 mg (cloral hidrato 414 mg)<br>Dosis: 1-2 tabletas con agua o leche al momento de acostarse, max. 5 tabletas (2 g de cloral hidrato) diariamente                                                                                               |
|                                                                                  |                           | CLOMETIAZOL (o CLOMETIAZOLE) | MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 6.40000                                                                                                                              |
|                                                                                  |                           | DIFENHIDRAMINA               | Adultos: 25 a 50 mg tres o cuatro veces al día.<br>Niños (de más de 20 lb): 12.5 a 25 mg tres o cuatro veces diariamente<br>La dosis diaria máxima no excede 300 mg.                                                                                                |
|                                                                                  |                           | ETCLORVINOL                  | Debido a los problemas que éste puede causar, es inusual que se prescriba etclorvinol durante periodos de más de siete días.                                                                                                                                        |
|                                                                                  |                           | PROMETIAZINA                 | Administración de 12.5 a 25 mg de Fenegan por la ruta oral o por un supositorio rectal al momento de acostarse suministrará sedación en niños.<br>Los Adultos requieren usualmente de 25 a 50 mg por noche, pre-quirúrgica, o de sedación obstétrica.               |
|                                                                                  |                           | ZALPELON (imidazopiridina)   | La dosis recomendada de Sonata para la mayoría de los adultos no ancianos es de 10 mg. Para ciertos individuos de peso bajo, 5 mg puede ser una dosis suficiente.                                                                                                   |

28

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO        | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                                  | Aunque el riesgo de ciertos eventos adversos asociados con el uso de Sonata parezca ser dosis dependientes, la dosis de 20 mg se ha mostrado que se tolera adecuadamente y se puede considerar para el paciente ocasional que no se beneficia de un ensayo de una dosis inferior.                                                                                                                                                          |
|                |                           | ZOLPIDEM<br>(pirazolopirimidina) | La dosis recomendada para adultos es de 10 mg inmediatamente antes de acostarse, indicado por el tratamiento a corto plazo de insomnio.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | ZOPICLONA                        | La dosis usual de 7.5 mg al momento de acostarse. Esta dosis no se debe exceder. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerancia, la dosis puede ser disminuida a 3.75 mg.<br>Geriátricos:<br>En los pacientes mayores y/o debilitados una dosis inicial de 3.75 mg al momento de acostarse se recomienda. La dosis se puede incrementar a 7.5 mg si la dosis de partida no ofrece un efecto terapéutico adecuado.                     |
| ESTIMULANTES   |                           |                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | CAFEÍNA                          | La Cafeína Oral se utiliza para tratar lo siguiente:<br>Ausencia de Respiración en Recién Nacidos<br>La Cafeína Oral también se puede utilizar para tratar:<br>Somnolencia, Energía baja<br>El citrato de cafeína se indica para el tratamiento a corto plazo de apnea de pre-madurez en los infantes entre 28 y <33 semanas de edad de gestación.<br>Citrato de Cafeína:<br>Dosis de Carga – 20 mg/kg<br>Dosis de Mantenimiento – 5 mg/kg |

|                     |  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------|--|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |  | NICOTINA                     | El Inhalador NICOTROL se indica como una ayuda para dejar de fumar para aliviar los síntomas de la abstinencia de nicotina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                     |  |                              | La terapia del Inhalador NICOTROL se recomienda para uso como prueba de un programa de cesación de fumar de comportamiento comprensivo. Éste se suministra como 42 cartuchos conteniendo cada uno 10 mg de nicotina (se suministran 4 mg)<br>Tratamiento Inicial: Hasta 12 Semanas: 6-16 cartuchos/día<br>Reducción Gradual (si se necesita)- 6-12 Semanas: No se ha mostrado ninguna estrategia de disminución para ser superior a cualquier otra en estudios clínicos.                                                                                                                                                                                          |
| MEDICACIONES<br>OTC |  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                     |  | DEXTROMETORFAN               | Ahora la prescripción solamente en los Estados Unidos.<br>MRTD (Dosis Terapéutica Máxima Recomendada) en mg/kg peso de cuerpo (pc)/día con base en un peso de adulto promedio de 60 kg – 2.00000                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| MISCELANEOS         |  |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                     |  | GHB<br>Gama-hidroxi butirato | Se ha utilizado como un anestésico general, y un hipnótico en el tratamiento de insomnio.<br>El GHB también se ha utilizado para tratar depresión clínica, y mejorar el desempeño atlético. En los Estados Unidos, la FDA permite el uso de GHB para reducir el número de ataques de cataplexia en pacientes con narcolepsia. En Italia, el GHB se utiliza para tratar el alcoholismo (50 a 100 mg por kg por día, en 3 o más dosis divididas), tanto para la abstinencia de alcohol aguda como medio de desintoxicación a largo plazo.<br>El LD50 del GHB se estima que está entre 1100 mg/kg y 2000 mg/kg en roedores y es casi ciertamente inferior en humanos |
|                     |  | MEPROBROMATO                 | El Meprobromato está disponible en tabletas de 200 mg y 400 mg para administración oral. Los síntomas de la sobredosis de meprobromato incluyen coma, letargo, pérdida del control muscular, respiración severamente afectada, choque, pereza e irresponsabilidad. Se ha reportado muerte con ingestión de tan poco como 12 g de meprobromato y supervivencia con tanto como 40 g.                                                                                                                                                                                                                                                                                |

288

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA     | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                                                                                                          | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    |                           | METAQUALONA                                                                                                                                        | En los Estados Unidos, el mercado de los productos farmacéuticos de metaqualona se detuvo en 1984, y la metaqualona se transfirió al Programa I de la CSA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                    |                           | OXIDO NITROSO                                                                                                                                      | El Óxido Nitroso es un anestésico general débil, y es generalmente no utilizado solo. Éste tiene una toxicidad de plazo corto muy baja y es un excelente analgésico. En la anestesia general es a menudo utilizado en una proporción de 2:1 con oxígeno además de agentes anestésicos generales más potentes. La posesión de óxido nitroso es ilegal en la mayoría de las localidades de los Estados Unidos para los propósitos de inhalar o ingerir si no está bajo el cuidado de un médico o dentista. |
|                    |                           | PCP<br>Fenciclidina                                                                                                                                | No disponible para uso medicinal.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| MEDICINAS HERBALES |                           | RAIZ DE VALERIANA<br>(Valeriana officinalis, Valerianaceae)                                                                                        | Dosificación no regulada/aprobada por la FDA.<br>Grandes dosis son conocidas por originar síntomas de abstinencia cuando se detienen, en razón a que es medianamente adictiva. Aquellos con enfermedad de hígado se les aconsejan no utilizar valeriana. La valeriana es la fuente de ácido valérico.                                                                                                                                                                                                    |
|                    |                           | SALVINORINA<br>Salvinorin A es el constituyente psicotrópico activo principal de la planta de Salvia divinorum (Salvia de diviner, menta Mexicana) | N.A.<br>La Salvinorin A es un compuesto alucinógeno disociativo que se activa a dosis extremadamente bajas de 0.2 – 0.5 mg, segundo solamente al LSD en potencia cuantitativa, haciéndola la droga natural de ocurrencia más potente conocida hasta la fecha.<br>Una dosis de 200 a 500 microgramos produce alucinaciones profundas cuando se fuma. Sus efectos en una prueba a campo abierto en ratones y pruebas de actividad locomotora en ratas son similares a la mescalina.                        |
|                    |                           | ST. JOHN'S WORT<br>Se refiere a especies de Hypericum perforatum                                                                                   | Las dosis de preparaciones de St John's Wort varían grandemente entre las formulaciones, debido a la variabilidad de la fuente de la planta y los procesos de preparación.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

289



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA        | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA EJEMPLO        | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                           |                               | <p>Las dosis del extracto de St. John's Wort utilizado en ensayos clínicos generalmente varía desde 350 a 1800 mg diariamente (equivalente a 0.4 a 2.7 mg de hipericina dependiendo de la preparación).</p> <p>La dosis recomendada para varias formas de St John's wort recomendada por el British Herbal Medicine Association Scientific Committee (1983) son como sigue: hierba seca: 2-4 g o por infusión tres veces al día</p> <p>Extracto líquido 2-4 mL (1:1 en alcohol al 25%) tres veces al día</p> <p>Tintura 2-4 mL (1:10 en alcohol al 45%) tres veces al día</p>                                                             |
| DROGAS ANTIDEPRESIVAS |                           |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                       |                           | CITALOPRAM HBR (CELEXA)       | <p>Celexa (citalopram HBr) se indica para el tratamiento de la depresión.</p> <p>El Celexa (citalopram HBr) se debe administrar a una dosis inicial de 20 mg una vez al día, generalmente con un incremento de una dosis de 40 mg/día. Los incrementos de dosis deben usualmente ocurrir en incrementos de 20 mg a intervalos de no menos de una semana.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                       |                           | ESCITALOPRAM OXALATO LEXAPRO™ | <p>LEXAPRO (escitalopram) se indica para el tratamiento de afección depresiva principal y Afección de Ansiedad Generalizada (GAD).</p> <p>La dosis recomendada de LEXAPRO es de 10 mg una vez al día.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                       |                           | CLORHIDRTO DE FLUOXETINA      | <p>Prozac se indica para el tratamiento de: Afección Depresiva Principal una dosis de 20 mg/día, administrada en la mañana, se recomienda como la dosis inicial. La dosis de fluoxetina máxima no debe exceder 80 mg/día. Afección Obsesiva Compulsiva: una dosis de 20 mg/día administrada en la mañana, se recomienda como la dosis inicial. La dosis de fluoxetina máxima no debe exceder 80 mg/día. Bulimia Nerviosa: la dosis recomendada es 60 mg/día, administrada en la mañana. Afección de Pánico: El tratamiento se debe iniciar con una dosis de 10 mg/día. Después de 1 semana, la dosis se debe incrementar a 20 mg/día.</p> |

290

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO   | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | CLORHIDRATO DE PAROXETINA   | Afección Depresiva Principal: La dosis inicial recomendada es de 20 mg/día. Algunos pacientes que no responden a una dosis de 20 mg pueden beneficiarse de incrementos de dosis, en incrementos de 10 mg/día, hasta un máximo de 50 mg/día. Afección Obsesiva Compulsiva: La dosis recomendada de PAXIL en el tratamiento de OCD es 40 mg diariamente. Los pacientes deben iniciar con 20 mg/día y la dosis se puede incrementar con incrementos de 10 mg/día. La dosis máxima no debe exceder 60 mg/día. Afección por Pánico: La dosis objetivo de PAXIL en el tratamiento de afección por pánico es 40 mg/día. La dosis máxima no debe exceder 60 mg/día. Afección por Ansiedad Social: La dosis recomendada e inicial es de 20 mg/día. Afección por Ansiedad Generalizada: La dosis de partida recomendada y la dosis efectiva establecida es de 20 mg/día. Afección por Estrés Post-Traumático: la dosis de partida recomendada y la dosis efectiva establecida es de 20 mg/día. |
|                |                           | FLUVOXAMINA MALEATO (LUVOX) | La Fluvoxamina se indica en el tratamiento de la depresión y para la Afección Obsesiva Compulsiva (OCD).<br>La dosis de partida recomendada para las Tabletas de LUVOX en pacientes adultos es de 50 mg, administrada en una dosis diaria simple al momento de acostarse. La dosis terapéutica máxima no debe exceder los 300 mg por día.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                           | CLORHIDRATO DE SERTRALINA   | La Afección Depresiva Principal y la Afección Obsesiva Compulsiva: el tratamiento de ZOLOFT se debe administrar a una dosis de 50 mg una vez al día. La Afección por Pánico, la Afección por Estrés Post-Traumático y la Afección de Ansiedad Social: El tratamiento de ZOLOFT se debe iniciar con una dosis de 25 mg una vez al día. Después de una semana la dosis se debe incrementar a 50 mg una vez al día. Afección Disfórica Premenstrual: El tratamiento de ZOLOFT se debe iniciar con una dosis de 50 mg/día, diariamente a través del ciclo menstrual o limitada a la fase luteal del ciclo menstrual, dependiendo de la evaluación del médico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO  | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | AMITRIPTILINA              | Para el alivio de síntomas de la depresión. La depresión endógena es más probablemente aliviada que otros estados depresivos.<br>Dosis Oral: 75 mg de amitriptilina HCl un día en dosis divididas. Si es necesario, esto se puede incrementar a un total de 150 mg por día.<br>Dosis Intramuscular: Inicialmente, 20 a 30 mg (2 a 3 ml) cuatro veces al día.                                                                                                 |
|                |                           | CLORHIDRATO DE DESIPRAMINA | El Clorhidrato de desipramina se indica para aliviar los síntomas en varios síndromes depresivos, especialmente la depresión endógena. La dosis de adulto usual es de 100 a 200 mg por día. Las dosis por encima de 300 mg/día no están recomendadas. No está recomendado para uso en niños.                                                                                                                                                                 |
|                |                           | NORTRIPTILINA              | La Nortriptilina HCl se indica para el alivio de los síntomas de la depresión. Las depresiones endógenas son más probablemente aliviadas que otros estados depresivos. No se recomienda para niños. Dosis de Adulto Usual – 25 mg tres o cuatro veces al día. Las dosis por encima de 150 mg/día no están recomendadas. Los Pacientes Más Viejos y Adolescentes – 30 a 50 mg/día, en dosis divididas, o la dosis diaria total puede ser dada una vez al día. |
|                |                           | CLORHIDRATO DE DULOXETINA  | La Cimalta se indica para el tratamiento de afecciones depresivas principales (MDD) y dolor asociado con neuropatía periférica diabética.<br>Afección Depresiva Principal: Cimalta se debe administrar a una dosis total de 40 mg/día.<br>Dolor Neuropático Periférico Diabético: Cimalta se debe administrar a una dosis total de 60 mg/día una vez al día.                                                                                                 |
|                |                           | VENLAFAXINA Effexor        | El Effexor (clorhidrato de venlafaxina) se indica para el tratamiento de afección depresiva principal. La dosis de partida recomendada para el Effexor es de 75 mg/día, hasta un máximo de 375 mg/día, generalmente dividida en tres dosis.                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | FENELZINA SULFATO          | La dosis de partida usual de Nardil es una tableta (15 mg) tres veces al día<br>La Dosis de mantenimiento puede ser tan baja como una tableta, 15 mg, un día o cada tercer día, y se debe continuar por tanto tiempo como se requiera.                                                                                                                                                                                                                       |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                         | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           | TRANILCIPROMINA<br>(Parnato)                                      | Para el tratamiento de un Episodio Depresivo Principal Sin Melancolía.<br>La dosis efectiva usual es de 30 mg por día, usualmente dada en dosis divididas; se puede extender a un máximo de 60 mg por día. Cuando la tranilcipromina se retira, la actividad de la monoamina oxidaza se recupera en 3 a 5 días, aunque la droga se excreta en 24 horas.                                                                  |
|                |                           | MIRTAZAPINA                                                       | Indicada para el tratamiento de afección depresiva principal.<br>La dosis de partida recomendada para el REMERON® (mirtazapina) Tabletas es de 15 mg/día, hasta un máximo de 45 mg/día.                                                                                                                                                                                                                                  |
|                |                           | CLORHIDRATO DE NEFAZODONA SERZONA®                                | La SERZONA (clorhidrato de nefazodona) se indica para el tratamiento de depresión. Cuando se decide entre tratamientos alternativos disponibles para esta condición, el prescriptor debe considerar el riesgo de falla hepática asociado con el tratamiento de SERZONA. La dosis de partida recomendada para SERZONA (clorhidrato de nefazodona) es de 200 mg/día.                                                       |
|                |                           | CLORHIDRATO DE TRAZODONA DESIREL                                  | El DESIREL se indica para el tratamiento de la depresión. Una dosis inicial de 150 mg/día en dosis divididas se sugiere, hasta pero que no exceda 600 mg/día en dosis divididas.                                                                                                                                                                                                                                         |
|                |                           | CLORHIDRATO DE BUPROPION<br>WELLBUTRIN (clorhidrato de bupropion) | WELLBUTRIN se indica para el tratamiento de la depresión. La dosis de adulto usual es de 300 mg/día, dados 3 veces al día.<br>El WELLBUTRIN se debe discontinuar en pacientes que no demuestran una respuesta adecuada después del periodo apropiado de tratamiento a 45° mg/día.<br>Cuando se utiliza Wellbutrin en combinación con SSRI para retirar efectos colaterales sexuales, la dosis usual es de 75 mg por día. |
|                |                           | Isocarboxazid                                                     | La dosis diaria máxima de isocarboxazid es de 60 mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                |                           | Moclobemida                                                       | Depresión: La dosis inicial es de 300 mg diariamente en 2 o 3 dosis divididas.<br>Fobia Social: La dosis recomendada es de 600 mg diariamente en 2 o 3 dosis divididas.<br>Una dosis simple de 300 mg de moclobemida inhibe 80% de monoamina oxidaza A (MAO-A) y 30% de monoamina oxidaza B (MAO-B).                                                                                                                     |

293

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA                | CLASE DE DROGA SECUNDARIA       | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                 |                           | Bloqueando la descomposición de norepinefrina, serotonina y, en una menor proporción, dopamina. No ocurre inhibición de retoma de ninguno de los neurotransmisores.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                               |                                 | selegilina                | 10 mg por día administrado como dosis divididas de 5mg cada una.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| INHIBIDORES DE NEUROESTEROIDE | INHIBIDORES DE 5-ALFA REDUCTASA |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                               |                                 | FINASTERIDA               | La dosis recomendada es de 1mg oralmente una vez por día. Se puede administrar con o sin comidas.<br>Una dosis alternativa de 5mg oralmente una vez por día también esta incluida. Se puede administrar con o sin comidas.<br>En general, la dosis diaria para los tres meses o más es necesaria antes de que se observe beneficio. El uso continuado se recomienda para sostener el beneficio, que se debe reevaluar periódicamente. El retiro de los tratamientos conduce al reverso del efecto en 12 meses.<br>En estudios clínicos, las dosis simples de finasterida hasta de 400mg y dosis múltiples de finasterida hasta de 80mg/día durante tres meses no dio como resultado reacciones adversas. |
|                               |                                 | DUTASTERIDO               | La dosis terapéutica recomendada de dutasterido es de 0.5mg tomada oralmente una vez por día.<br>Las farmacocinéticas del dutasterido no han sido investigadas en sujetos de menos de 18 años de edad.<br>No se requiere un ajuste de dosis en personas mayores.<br>En estudios involuntarios, la dosis simple de dutasterido hasta de 40mh (80 veces en la dosis terapéutica) durante 7 días se ha administrado sin preocupaciones de seguridad significativa.                                                                                                                                                                                                                                          |

294

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA       | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                 |                           | Un estudio clínico, estudios de dosis de 5mg (10 veces la dosis terapéutica) administrada a 60 sujetos durante 6 meses sin efectos adversos adicionales a aquellos vistos en dosis terapéutica de 0.5mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                |                                 | SAW PALMETO               | Tabletas/capsulas. Una dosis de 160mg dos veces al día o 320 miligramos diariamente (que contienen 80% a 90% de contenido liposterolico) para hasta 11 meses se ha tomado por la boca. Dosis superiores se puede utilizar bajo supervisión médica.<br>Bayas: Una dosis de uno o dos gramos de bayas molidas, secadas totalmente diariamente se han tomado por la boca.<br>Tintura. Una dosis de dos a cuatro mililitros (1:4) tres veces al día se ha tomado por un mes.<br>Extracto del fluido de pulpa de baya. Una dosis de dos a tres mililitros (1:1) tres veces al día se ha tomado por la boca.<br>Supositorios rectales. Una dosis de 640 miligramos una vez al día se ha utilizado. El uso rectal del saw palmeto no es mejor que tomar saw palmeto por la boca.<br>Te. El te hecho de bayas no es efectivo porque el ingrediente activo propuesto no se disuelve en agua. |
|                |                                 | ESPIRONOLACTO NA          | Los protocolos de tratamiento pueden involucrar el uso de espironolactona continuo a 50mg a 200mg por día o uso cíclico; por ejemplo, 50mg o 100mg diariamente dos veces desde el 4 <sup>to</sup> al 22 <sup>nd</sup> día del ciclo menstrual.<br>Numerosos protocolos de tratamiento que involucran la espironolactona se han utilizado en diferentes estudios, pero sin una aproximación de tratamiento particular ha mostrado ser significativamente superior.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                | INHIBIDORES DE 3-ALFA REDUCTADA |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

298

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA                                                                   | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                  |                           | INDOMETACINA              | La indometacina se puede administrar en la forma de capsulas (25mg y 50mg); capsulas de liberación sostenida (75mg); una suspensión (25mg/ml), o un supositorio (50mg).<br>La dosis recomendada para adultos es de 50-200mg por día dividido entre 2-3 dosis.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CLASES DE COMPUESTOS QUE MODULAN SELECTIVAMENTE LOS RECEPTORES GABA <sub>A</sub> |                           |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                  |                           | FLUMAZENIL (Romazicon)    | El ROMAZICON se indica para la reversa completa o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas en caso en donde se ha inducido anestesia general y/o mantenido con benzodiazepinas, donde la sedación se ha producido con benzodiazepinas para procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y para el manejo de la sobre dosis de benzodiazepina. El reverso de la sedación conciente: La dosis inicial recomendada de ROMAZICON es 0.2mg (2mL) administrada intravenosamente durante 1 segundo. Si el nivel deseado de conciencia no se obtiene después de esperar 45 segundos adicionales, una segunda dosis de 0.2mg (2mL) se puede inyectar y repetir a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario ( hasta un máximo de 4 veces adicionales) ha una dosis total máxima de 1mg (10mL). El reverso de la anestesia general en pacientes adultos: La dosis inicial recomendada de ROMAZICON es de 0.2mg (2mL) administrada intravenosamente durante 15 segundos. |

298

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | Si el nivel deseado de conciencia no se obtiene después de espera 45 segundo adicionales, se puede inyectar una dosis adicionales de 0.2mg (2mL) y repetir a intervalos de 60 segundos cuando sea necesario ( hasta un máximo de 4 veces adicionales) ha una dosis total máxima de 1mg (10mL). Manejo de la sobre dosis de benzodiazepina sospechada en pacientes adultos: la dosis inicial recomendada de ROMAZICON es de 0.2mg (2mL) administrada intravenosamente durante 30 segundos. Si el nivel deseado de conciencia no se obtiene después de esperar 30 segundos, se puede administrar una dosis adicional de 0.3mh (3mL) durante otos 30 segundos. Dosis adicionales de 0.5mg (5mL) se pueden administrar durante 30 segundos a intervalos de 1 minuto hasta acumular una dosis de 3mg.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                |                           | MILTIRONA                 | <i>Las dosis que siguen están basadas en investigación, publicaciones y uso tradicional científico o opinión de experto. Muchas hierbas y suplementos no han sido completamente probados, y la seguridad y efectividad no puede ser probada. Usted debe leer las etiquetas del producto, y discutir las dosis con un proveedor de cuidado de salud calificado antes de iniciar la terapia.</i><br><br>Estandarización: No existe una estandarización ampliamente aceptada o una dosificación bien estudiada de miltirona y son utilizadas tradicionalmente muchas diferente dosis. Adultos (18 años o mas viejo): <i>Por la boca</i> : La dosificación oral no se ha estudiado en ensayos bien conducidos en animales, y por lo tanto no se puede recomendar una dosis específica. Mediante inyección: En investigaciones de 1970, una inyección de 8 mililitro de miltirona (16 gramos de hierba) fue dada intravenosamente (diluída en 500 mililitros de 10% de solución de glucosa) durante hasta 4 semanas para ataque isquémico. La seguridad y la efectividad no se han establecido para esta ruta de administración no se pueden recomendar en este momento. |

297



TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                                                                                                                                                                                                                                                 | DOSIS                                                                                                                                                                                             |
|----------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                           | En niños (menores de 18 meses): no existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso seguro de danshen en niños, y se debe evitar debido a efectos colaterales potencialmente serios. |
|                | FLAVONOIDES               | Se han clasificado de acuerdo a su estructura química y usualmente se subdividen en 6 subgrupos:<br><br>Flavonoles, incluyendo Quercetina, Kaempferol, Miricetina, Isorhamnetina<br><br>Flavonas, incluyendo Luteolina, Apigenina<br><br>Flavononas, incluyendo Hesperetina, Naringenina, |                                                                                                                                                                                                   |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                                                                                                                                    | DOSIS |
|----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
|                |                           | Eriodictiol                                                                                                                                                                  |       |
|                |                           | Flavan-3-oles, incluyendo (+)-Catequina, (+)-galocatequina, (-)-Epicatequina, (-)-*Epigallocatequina, (-)- Epicatequina 3-galato, (-)-Epigallocatequina 3-galato, Teaflavina |       |
|                |                           | Teaflavin 3-galato, teaflavin 3'-galato, Teaflavin                                                                                                                           |       |
|                |                           | 3,3'-diagalato, Tearubiginas.                                                                                                                                                |       |
|                |                           | Isoflavonas incluyendo Genisteina, Daidzeina, Gliciteina                                                                                                                     |       |

294

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA                | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO                                                                          | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                           | Antocianidinas, incluyendo Cianidica, Delfinidina, Malvidina, Pelargonidina, Peonidina, Petunidina |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DOPAMINA                      | ERGOT                     |                                                                                                    | La dosis de bromocriptina será diferente para diferentes pacientes. cambiar su dosificación durante varias semanas según sea necesario. Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor. Para tumores de pituitaria: Los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mas- primero, 1.25 miligramos (mg) dos o mas veces al día tomados con las comidas. Luego su doctor puede cambiar su dosis durante varias semanas según sea necesario. Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor. |
| ESTIMULANTES POR PRESCRIPCION |                           | METILFENIDATO                                                                                      | El metilfendiato viene en tableta de 5mg, 10mg y 20mg. ADULTOS<br>Tabletas: Administrar en dosis divididas, 2 o 3 veces al día, preferiblemente 30 a 45 minutos antes de las comidas.<br>Dosis promedio es de 20 a 30 mg diariamente. Algún paciente puede requerir 40 a 60mg diariamente. En otros, 10 a 15mg diariamente será adecuado.                                                                                                                                                                                                                                                                   |

300

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | PARA NIÑOS, LAS DOSIS SE DEBEN INICIAR CON INCREMENTOS.<br>Días 1-3: Una tableta de 5mg por día.<br>Días 4-6: Dos tabletas de 5mg por día.<br>Agregar una píldora cada cuarto día hasta que la dosis de 20mg por día se logre.<br>La dosis diaria por encima de 60mg no se recomienda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                |                           | ADERAL                    | Afección de Déficit de Atención con Hiperactividad: No recomendado para niños de menos de 3 años de edad. En niños de 3 a 5 años de edad iniciar con 2.5mg diariamente; la dosis diaria se puede elevar en incrementos de 2.5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. En niños de 6 años de edad o mayores iniciar con 5mg una vez o dos veces al día; la dosis diaria se puede elevar en incrementos de 5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. Una vez en casos raros será necesario exceder un total de 40mg por día. Dar la primer dosis al despertarse; las dosis adicionales (1 o 2) a intervalos de 4 a 6 horas. Cuando sea posible, la administración de la droga se debe interrumpir ocasionalmente para determinar si existe una recurrencia en los síntomas de comportamiento suficientes para requerir que se continúe la terapia.<br>Narcolepsia: Dosis usual de 5mg a 60mg por día en dosis divididas dependiendo de la respuesta del paciente individual. La narcolepsia raras veces ocurre en niños de menos de 12 años de edad; sin embargo, cuando esta lo hace, se puede utilizar sulfato de dextroamfetamina. La dosis inicial sugerida para pacientes de edad de 6-12 es 5mg diariamente; la dosis diaria se puede elevar el incremento de 5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. En paciente de 12 años de edad o mayores, iniciar con 10mg diarios; la dosis diaria se puede elevar a incrementos de 10mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. |

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

| CLASE DE DROGA | CLASE DE DROGA SECUNDARIA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                           |                           | Si aparecen reacciones adversas problemáticas o molestas (por ejemplo insomnio o anorexia), la dosis se debe reducir. Dar la primer dosis al despertarse; dosis adicionales (1 o 2) a intervalos de 4 a 6 horas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                |                           | DEXEDRINA                 | Narcolepsia. Dosis usual 5 a 60mg por día en dosis divididas, dependiendo de la respuesta al paciente individual. La narcolepsia rara vez ocurre en niños de menos de 12 años de edad; sin embargo, si lo hace se puede utilizar Dexedrina (sulfato de dextroanfetamina). La dosis inicial sugerida para los pacientes de edades de 6 a 12 es 5mg diariamente; la dosis diaria se puede elevar en incrementos de 5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. En pacientes de 12 años de edad o mayores, iniciar con 10mg diariamente; la dosis diaria se puede elevar en incrementos de 10mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. Si aparecen reacciones adversas molestas (por ejemplo insomnio o anorexia), se debe reducir la dosis. Las capsulas de <i>Spansule</i> se pueden utilizar para dosificaciones de una vez al día cuando quiera que sea apropiado. Con las tabletas se dan primero una dosis de despertamiento, dosis adicionales (1 o 2) a intervalos de 4 a 6 horas. |

302

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMPUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

| CLASE DE DROGA | CLASE DE SECUNDARIA | DROGA | LISTA DE DROGA DE EJEMPLO | DOSIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|---------------------|-------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AGONISTAS      | ALCALOIDES          |       |                           | <p><i>Siguiendo las órdenes de su doctor directrices de la etiqueta.</i> La siguiente información incluye las dosis promedio de bromocriptina. <i>Si su dosis es diferente, no cambia a menos que su doctor se lo aconseje así.</i> El numero de capsulas o tabletas que usted toma depende de la fortaleza de la medicina. También, <i>el numero de dosis que usted toma cada día el momento de tragar, este tiempo permitido entre dosis, y la longitud del tiempo que usted tome la medicina dependen del problema medico para el cual usted este tomando bromocriptina.</i></p> <p>Para forma de dosis oral (capsulas y tabletas): Para infertilidad, problemas de hormonas masculinas (hipogonadismo masculino) partiendo el ciclo menstrual (amenorrea), o teniendo la secreción derecha normal de los pezones (galactorrea): adultos y adolescentes de 15 años de edad o mas – primero 1.25 a 2.5 miligramos (mg) una vez al día tomada al momento de acostarse con un pasabocas. Luego su doctor puede cambiar su dosis por 2.5mg cada tres a siete días según sea necesario. Las dosis mayores de 5mg al día son tomadas en dosis divididas con comidas o al momento de acostarse con un pasabocas.</p> <p>Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor.</p> <p>Para disminuir la hormona de crecimiento (acromegalia): Adultos y adolescentes de 15 años o mas- primero 1.25 a 2.5 miligramos (mg) tomado una vez al día al momento de acostarse con un pasabocas durante tres días. Luego su doctor puede cambiar su dosificación en 1.25 a 2.5mg cada tres a siete días según sea necesario. Las dosis mayores de 5mg se dividen en dosis más pequeñas y se toman con comidas al momento de acostarse con un pasabocas. Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños, uso y dosis se deben determinar por su doctor.</p> <p>Para enfermedad de Parkinson: Adultos y adolescentes de 15 años de edad o mas- primero 1.25 miligramos (mg) una o dos veces al día tomados con las comidas en el momento de acostarse con un pasabocas. Luego su doctor puede cambiar su dosificación durante varias semanas según sea necesario. Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor.</p> <p>Para tumores de pituitaria: Los adultos y adolescentes de 15 años de edad o mas- primero, 1.25 miligramos (mg) dos o mas veces al día tomados con las comidas. Luego su doctor puede cambiar su dosis durante varias semanas según sea necesario. Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor.</p> |

303

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  | <p>Afección de Déficit de Atención con Hiperactividad. No recomendado para pacientes pediátricos menores de 3 años de edad. En paciente pediátricos de 3 a 5 años de edad, iniciar con 2.5mg diariamente, por media de una dosis diaria de tableta se puede incrementar en incrementos de 2.5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptima. En pacientes pediátricos de 6 años de edad y mas iniciar con 5mg una vez o dos veces al día, la dosis diaria se puede elevar en incrementos de 5mg a intervalos semanales hasta que se obtenga una respuesta óptimas. Una vez en casos raros será necesario exceder un total de 40mg por día. Las capsulas de <i>Spansule</i> se pueden utilizar durante dosis de una vez al día cuando sea apropiado. Con las tabletas, dar primero una dosis en dosis adicionales al despertar (1 o 2) a intervalos de 4 a 6 horas.</p> |
|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

304

### **REIVINDICACIONES**

Reivindicamos:

1. Uso de un modulador de expresión de receptor GABAA en la elaboración de un medicamento para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.
2. El uso de la reivindicación 1 en donde el modulador de receptor GABAA es flumazenil.
3. El uso de la reivindicación 2 en donde el flumazenil se administra entre 0.5 y 10mg/día.
4. El uso de la reivindicación 2 en donde el flumazenil se administra entre 1.5 y 2.5 mg/día.
5. Uso de un inhibidor de producción de neuroesteroide en la elaboración de un medicamento para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.
6. El uso de la reivindicación 5 en donde el inhibidor de la producción de neuroesteroide es un inhibidor de 5- $\alpha$ -reductasa.
7. El uso de la reivindicación 6 en donde el inhibidor de 5- $\alpha$ -reductasa es finasterida.



306

8. El uso de la reivindicación 7 en donde el finasterida se administra en aproximadamente 5mg/día 5- $\alpha$ -reductasa.
9. Un método para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana que comprende la etapa de administrar un compuesto que modula la expresión de receptor GABA<sub>A</sub>.
10. El método de la reivindicación 9 en donde este es flumazenil.
11. El método de la reivindicación 10 en donde el flumazenil se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva.
12. El método de la reivindicación 11 en donde la cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil esta entre 0.5mg/día y 10mg/día.
13. El método de la reivindicación 10 en donde el flumazenil se administra una tasa entre 0.1 y 0.3 mg durante intervalos de tiempo predestinados para una administración total de entre 0.5mg/día y 10mg/día.
14. El método de la reivindicación 13 en donde el periodo de tiempo predeterminado esta en el rango de 1 a 15 minutos.
15. El método de la reivindicación 10 en donde el flumazenil se administra una tasa de entre 0.1 y 0.3mg durante intervalos de tiempo predeterminado durante una administración total de entre 1.0mg/día y 3.0 mg/día.

307

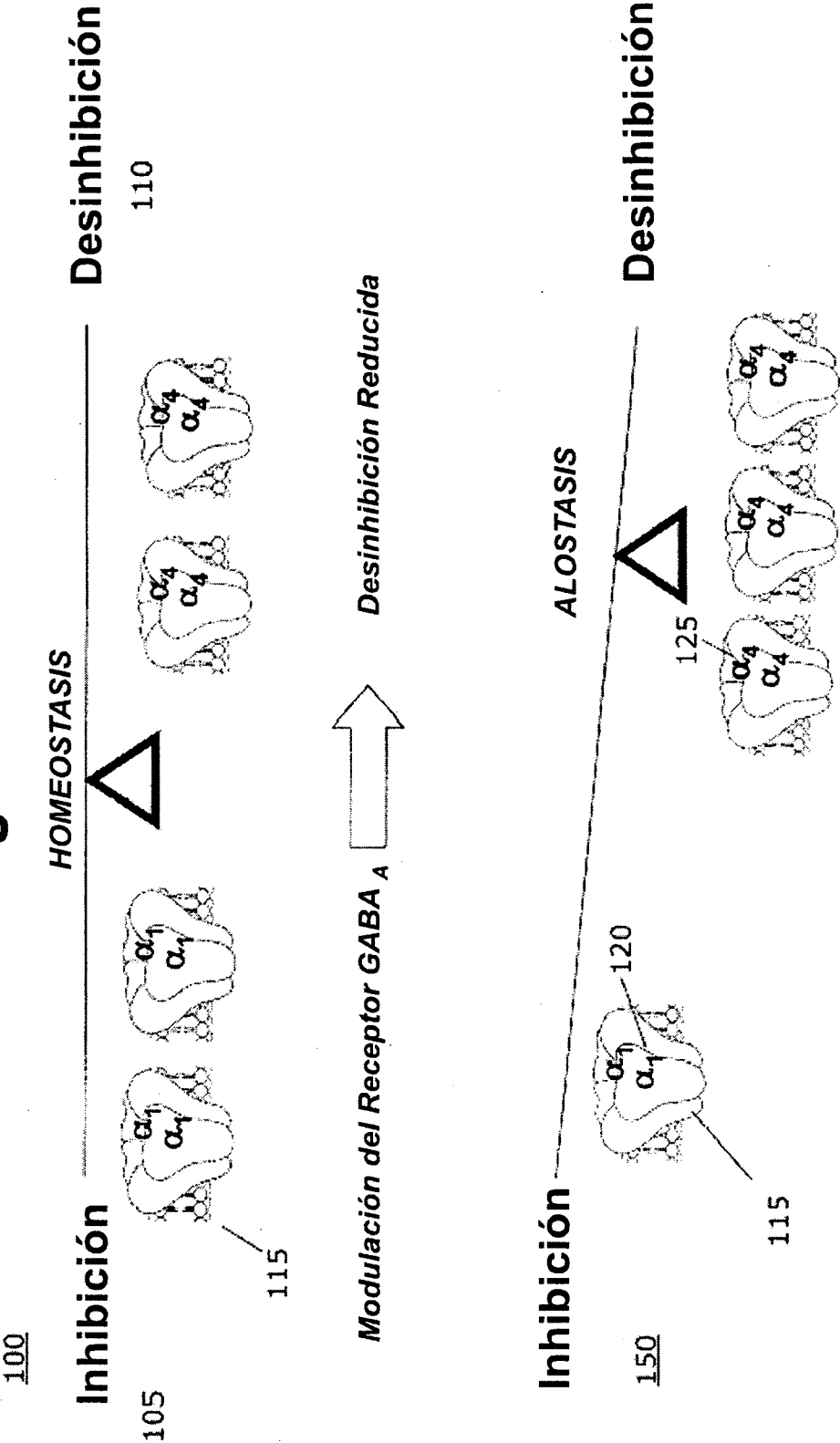
16. El método de la reivindicación 10 en donde el flumazenil se administra una tasa entre 0.1 a 0.3 mg durante intervalos de tiempo predeterminados durante una administración total de entre 1.5 mg/día y 2.5 mg/día.
17. El método de la reivindicación 9 que comprende además la etapa de administrar un inhibidor de producción de neuroesteroide antes de la etapa de administrar el compuesto que modula la expresión del receptor GABAA.
18. El método de la reivindicación 17 en donde el inhibidor de producción de neuroesteroide es un inhibidor de 5-alfa-reductasa.
19. El método de la reivindicación 18 en donde el inhibidor de 5-alfa-reductasa es finasterida.
20. El método de la reivindicación 19 en donde el finasterida se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva.
21. El método de la reivindicación 20 en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva de finasterida es 5mg/día.
22. Un método para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana que comprende las etapas de:  
Evaluar un paciente para compatibilidad en tratamiento;  
Preparar un paciente para el tratamiento; y  
Administrar un compuesto que modula selectivamente la expresión del receptor GABAA al paciente.



23. El método de la reivindicación 22 en donde la etapa de preparar el paciente para el tratamiento incluye retirar al paciente de tratamiento habitual.
24. El método de la reivindicación 22 en donde la etapa de preparar al paciente para el tratamiento incluye colocar el paciente en un estado de abstinencia.
25. El método de la reivindicación 24 en donde el paciente es una mujer y la paciente mujer se puede colocar en un estado de abstinencia al modular activamente dichos niveles de progesterona del paciente con anticonceptivos.
26. El método de la reivindicación 24 en donde el paciente se puede color en un estado de abstinencia al administrar un inhibidor de la producción de neuroesteroide.

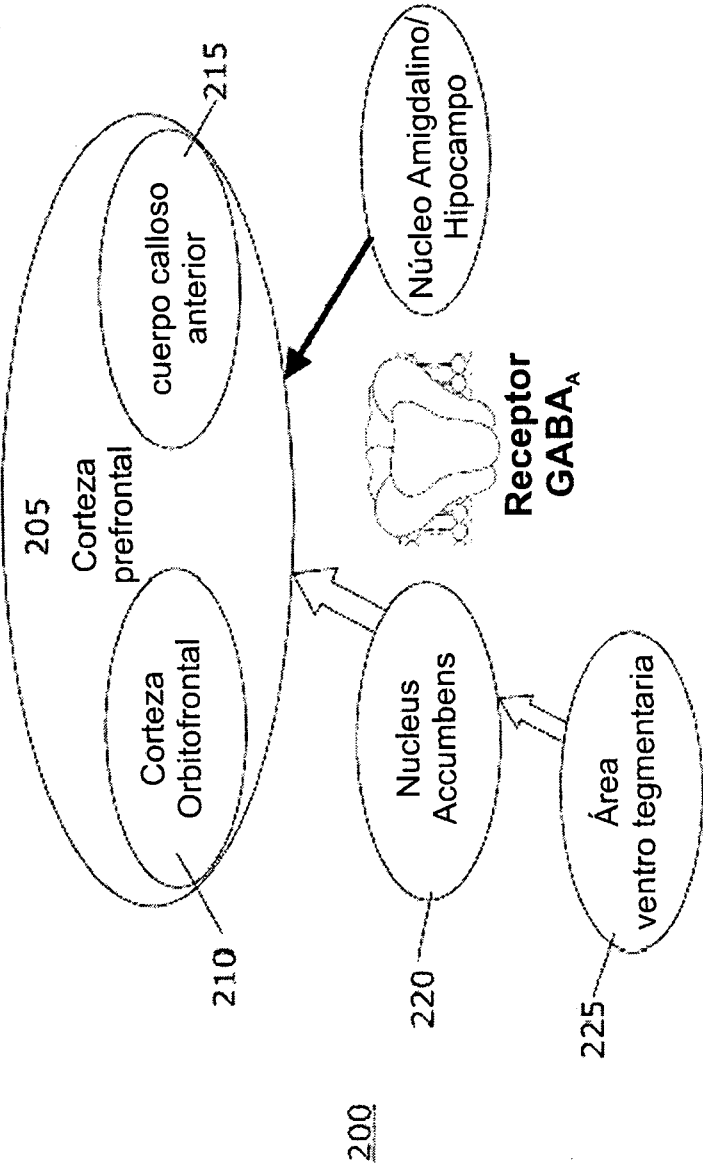
305

Figura 1



3/10

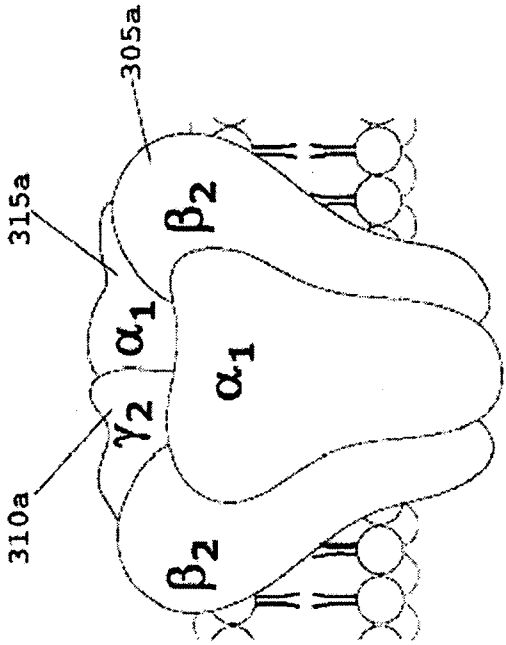
Figura 2



311

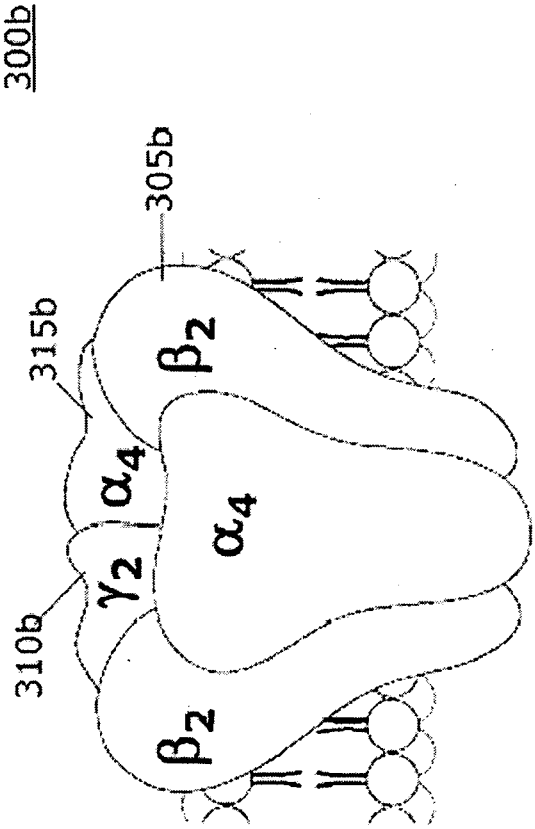
Figura 3a

300a



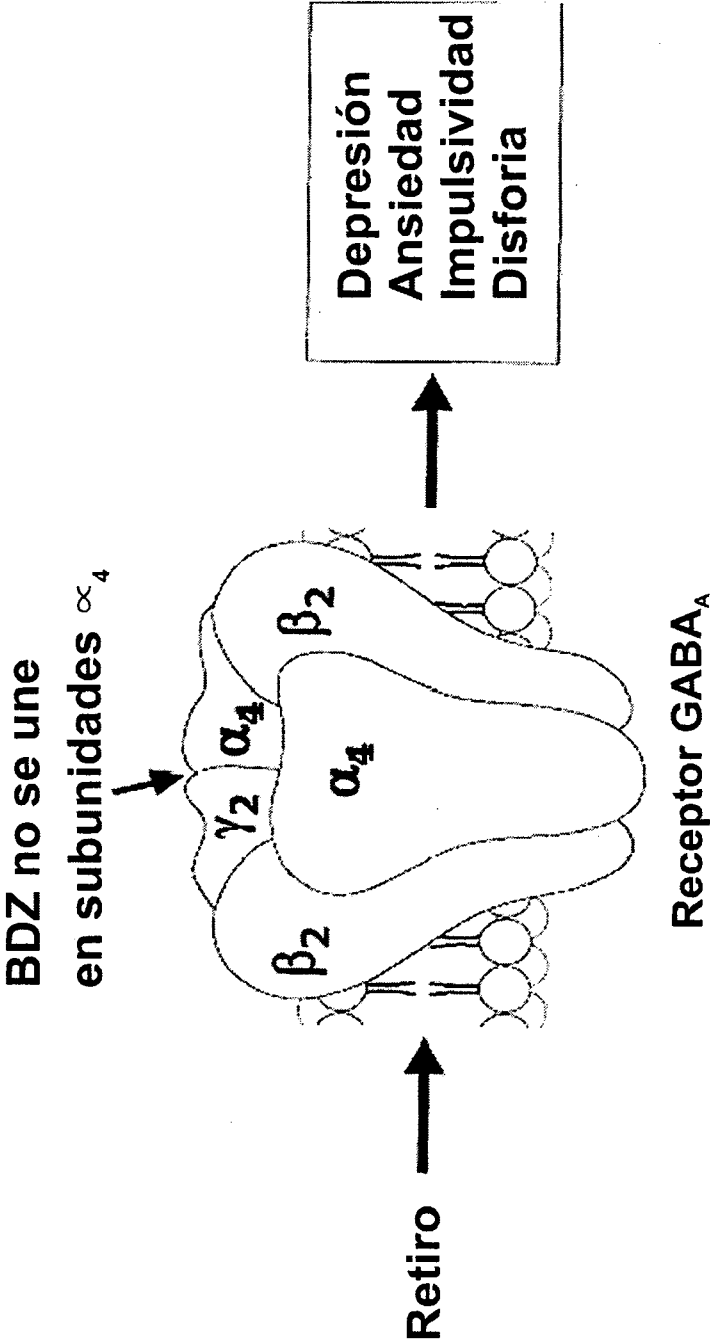
3/2

Figura 3b



3/3

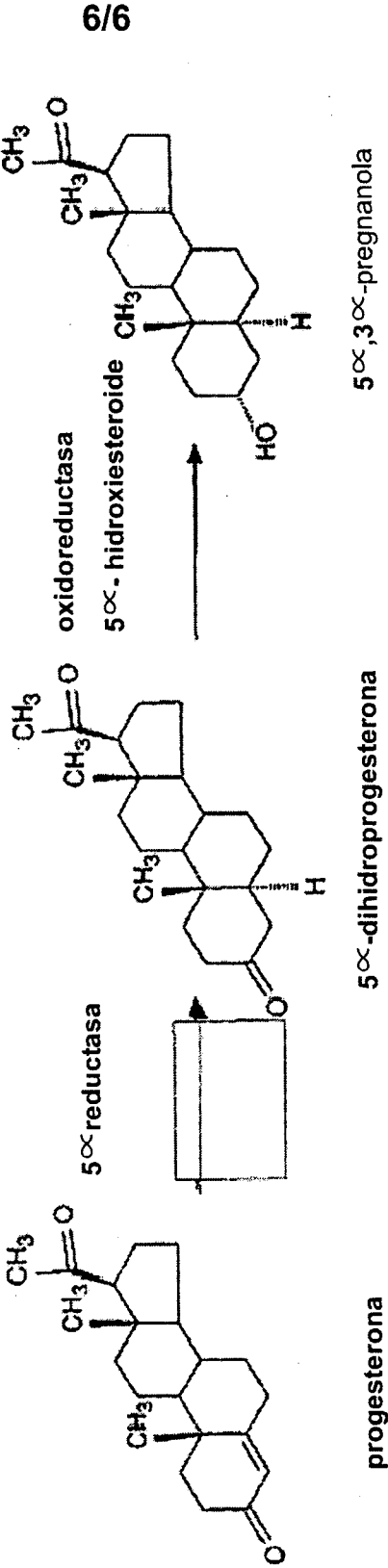
Figura 3c

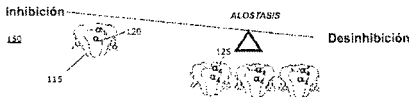
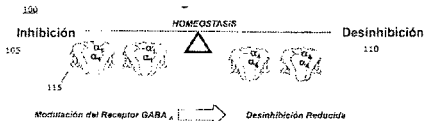




319

Figura 4





100

Inhibición

HOMEOSTASIS

Desinhibición

105

110

115

Modulación del Receptor  $GABA_A$



Desinhibición Reducida

Inhibición

ALOSTASIS

Desinhibición

150

115

120

125

317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-117767- -00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:00:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 86,454  
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE       | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| CAVELIER ABOGADOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 71021991 | 22/10/2007 | 31,595,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT.   | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1       | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 482,000.00     |
| TOTAL : |                         |                                     | \$ 482,000.00  |

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

0010.13898-841-003-9



No. 07-117767-00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:00:58 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE  
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[X]

MODELO DE UTILIDAD

[ ]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10  
Conmutador: 3 82 08 40  
Fax: 350 52 20  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia