

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

Organizacion CSA Ltda

División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

NOV
2.47.1

07-117771

21. EXPEDIENTE No.

METODOS PARA TRATAR AFECCIONES RELACIONADAS CON LA ANSIEDAD

54. TÍTULO

Memorial Pto en otro Expediente
Arturo Chaves. 23. Oct.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK31/137. // A61P25/22

71. SOLICITANTE

HYTHAM, INC

DOMICILIO

LOS ANGELES, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén

07/11/2007

(FORMA P-10)

Título, Pto, Cto
Traducción Anexos

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-117771- -00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:02:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 321**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 Monica Boulevard,
Los Angeles,
California 90025,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Los Angeles,
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.

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 América**2. Donald WESSON**28 Sereno Circle,
Oakland,
California 94619,
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/013152Fecha: 07 de abril de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/110580 A2Fecha: 19 de Octubre de 2006

6

Título (54)**METODOS PARA TRATAR AFECCIONES RELACIONADAS CON LA ANSIEDAD**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 031/137A61P25/22

8

PrioridadSI ☒ 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

60/669,03360/728,97960/729,013

9

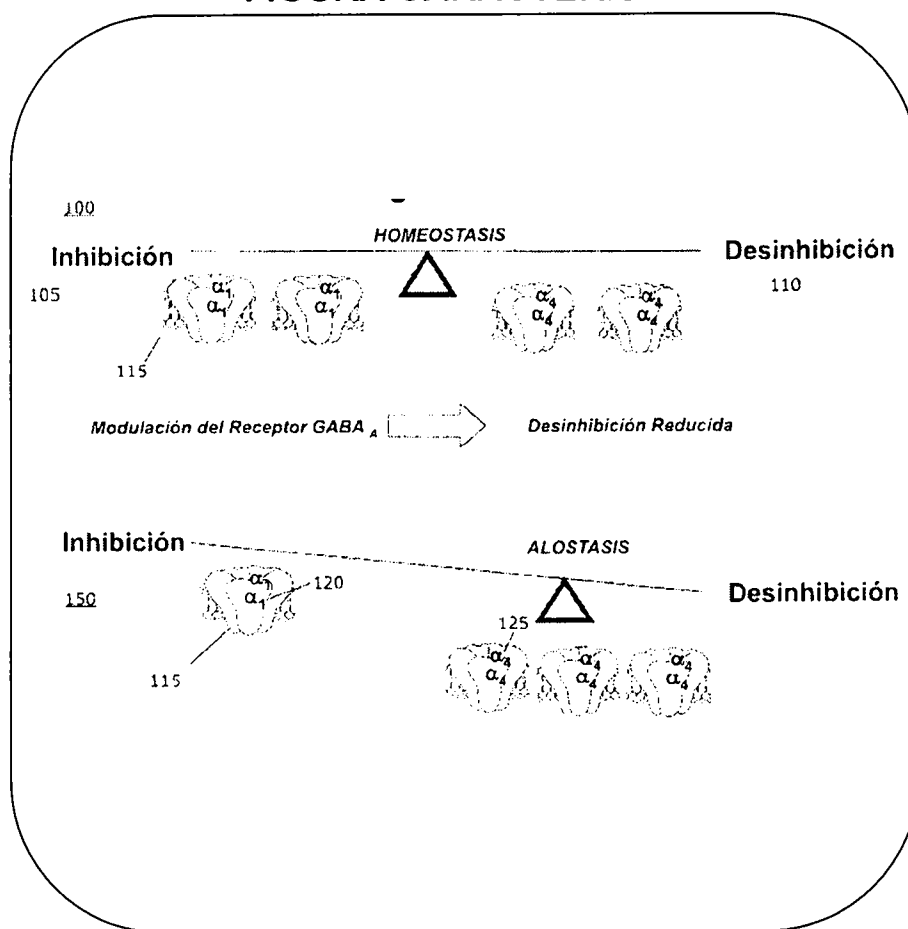
Comprobante de pago No.: 07-86,455**Fecha:** 22 de octubre de 2007

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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2006/110580 A2

Descripción:

Páginas 109 en el idioma original

Páginas 165 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**

CHO 4

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

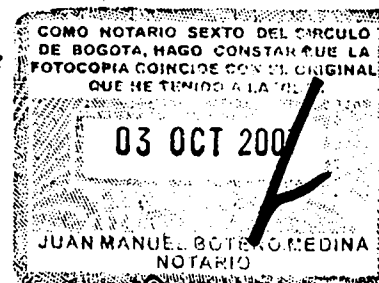
6. *the day of* 28 October, 2003

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 C. Santos*
Homer C. Santos, Deputy

CAVELIER ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ 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 contencioso 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, specially 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, Bogota, Colombia, 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, infirmity, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits

JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

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.

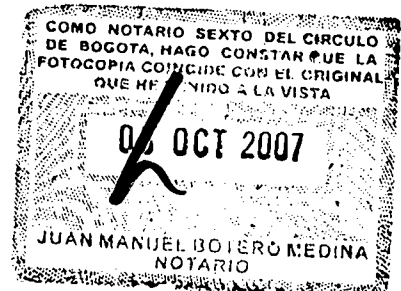
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

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

Firma
Signature

Chuck Timpe



STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF LOS ANGELES

CONN Y 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.

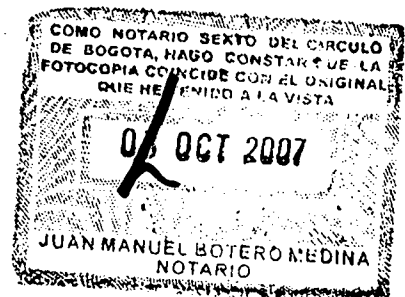
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the County Clerk of
said County of Los Angeles at my office in said County
this OCT 28 2003 day of 20

CONN Y 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 29th 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]
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: POWER OF ATTORNEY

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

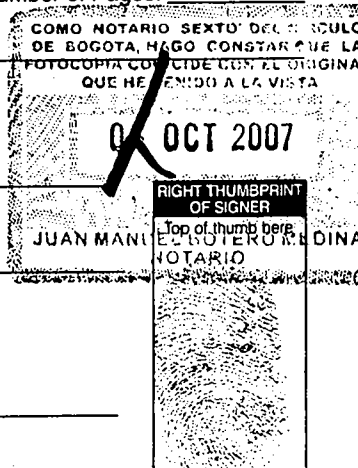
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

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: _____



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

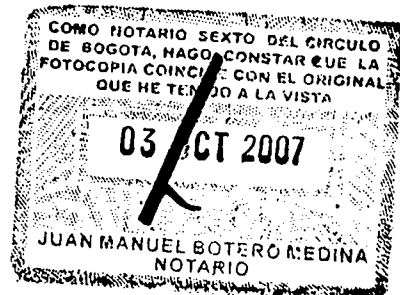
6. *the day of* 28 October, 2003

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

10

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.**;

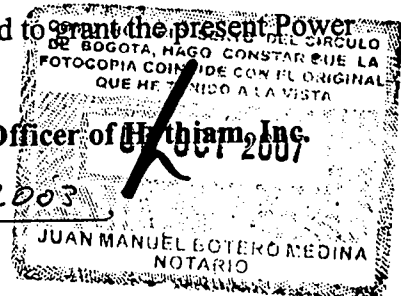
3.2 That the domicile of said corporation is **11111 Santa Monica Boulevard, Suite 550, Los Angeles, California 90025, U.S.A.**;

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 27th day of October 2003,
at Los Angeles, California.



Chuck Timpe

Name: **Chuck Timpe**

Title: **Chief Financial Officer**

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 October

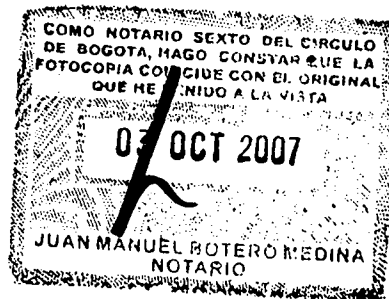
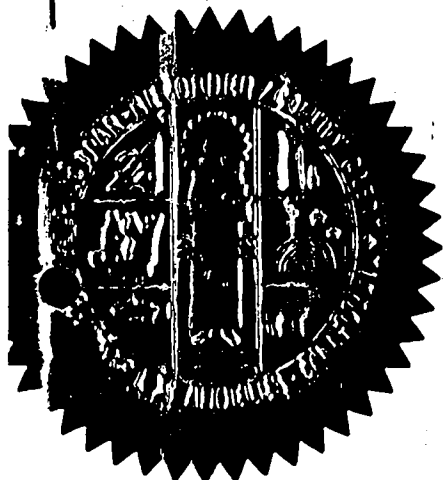
CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk

By _____

Deputy

J. Baker
J. Baker

R1287A 12/99



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

12

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 Number of Pages: 1

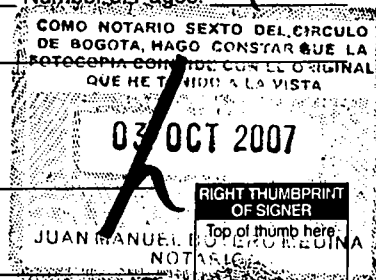
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

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: _____



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).

14
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

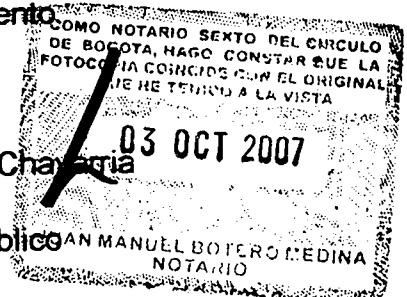
(Firmado) Francisco Julián Chavarria

Firma del Notario Público

(SELLO NOTARIAL A TINTA) Francisco Julián Chavarria

Comisión # 1387372 Notario Público – California

Condado de Los Angeles



15
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

GENERAL

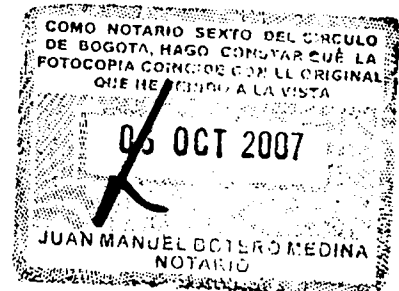
REPRESENTANTE LEGAL

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:

16
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

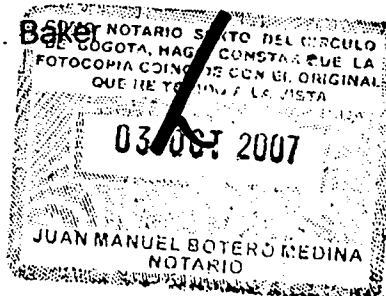
Por J. Baker Delegado (Firmado) J. Baker

APOSTILLA

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA



2003/270
ADJUDICION OFICIAL NO. 270
MILDA AGUILERA DE PIENARITA
INTERPRETE OFICIAL
P.O. BOX 223 DEL MUN. DE HISTORIA

17

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

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

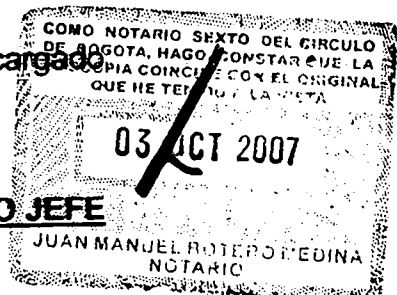
2. ha sido suscrito por J. Baker
3. obrando en la capacidad de Registrador/Archivero/Escribano de Condado del Condado de Los Angeles, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla del Condado de Los Angeles, California.

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

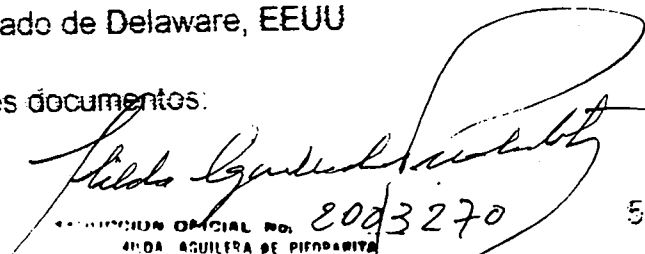
Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado



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:


COMISION OFICIAL NO. 2003270
JULIA AGUILERA DE PIENARAYA
INTERPRETE OFICIAL
CAS NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

502197

Hilda Arce

CUYATIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPATE
LAS FUNCIONES DE

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE VISTO LA LISTA
OCT 2007
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 21 A 11:57

edd

TE DE LEGALIZACIONES
CENTRO DE BOGOTA D.C.

- 18
- 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 el presente Poder están comprendidos dentro d el objeto social 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

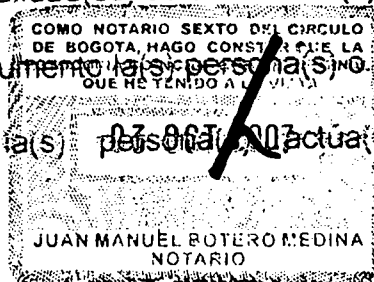
CALIFORNIA RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES

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 autorizado(s) y
que por su(s) firma(s) sobre el instrumento la(s) persona(s) o la
entidad a nombre de quien la(s) persona(s) actúa(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 Chavarria, 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

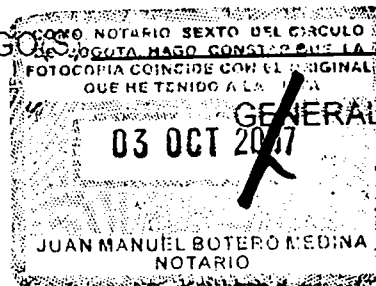
SOCIO--

LIMITADO

APODERADO

SÍNDICO

CUSTODIO



COMISION OFICIAL NO. 2003/270
JUNA A MINISTRO DE ECONOMIA
INSTRUMENTO OFICIAL
BO. 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 1-800-876-6627.

ESTADO DE CALIFORNIA)

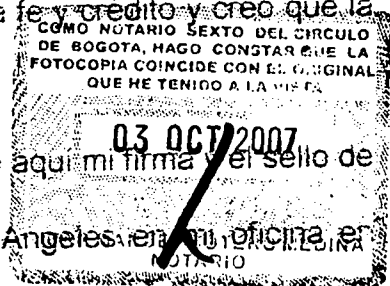
CONDADO DE LOS ANGELES

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
MIDA A UN PA DE PIEDRITA
INSTRUMENTO OFICIAL
325 No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Encargado J. Baker

SELLO REDONDO EN RELIEVE

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

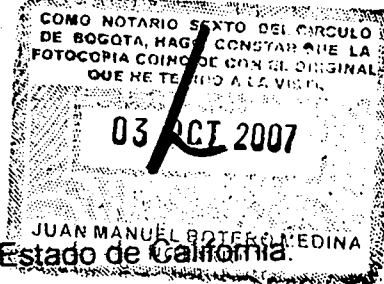
APOSTILLA

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

1. Pais: 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]

COMISION OFICIAL NO. 2003/270
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
SECRETARIO DE ESTADO
ES NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

502198

Hilda Ariza

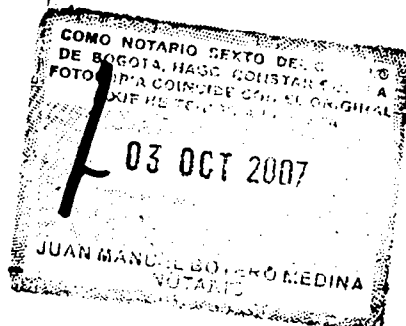
CUYA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
DOCUMENTO ORIGINAL,
LAS FUNCIONES PRONUNCIADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 21 A 11:58

cll

UNITE DE LEGALIZACIONES
STAFF DE BOGOTA D.C.



10. Firma

(Firmado) KEVIN SHELLEY Secretario Estado

Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado

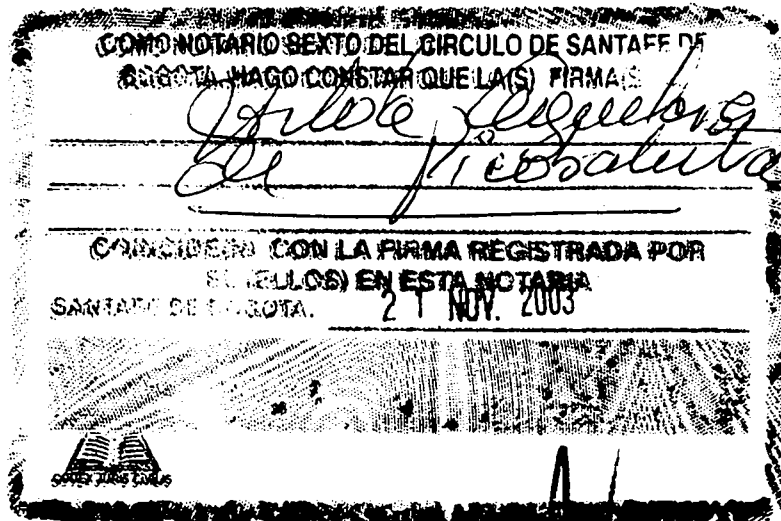
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Santafé de Bogotá, 18 de Noviembre, 2003

Hilda Aguilera de Pierranita
TRADUCCION OFICIAL No. 2003/270
NILDA AGUILERA DE PIERRANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 823 DEL MIN. DE JUSTICIA

Caracteres 8,810

Coto-13898-841-001-3



(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 2006/110580 A2

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

(21) International Application Number:
PCT/US2006/013152

(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
60/728,979 21 October 2005 (21.10.2005) US
60/729,013 21 October 2005 (21.10.2005) US

(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]; 28 Sereno Circle, Oakland, CA 94619 (US).
- (74) Agents: PRATT, John, S. et al; Kilpatrick Stockton LLP, Suite 2800, 1100 Peachtree Street, Atlanta, GA 30309 (US).

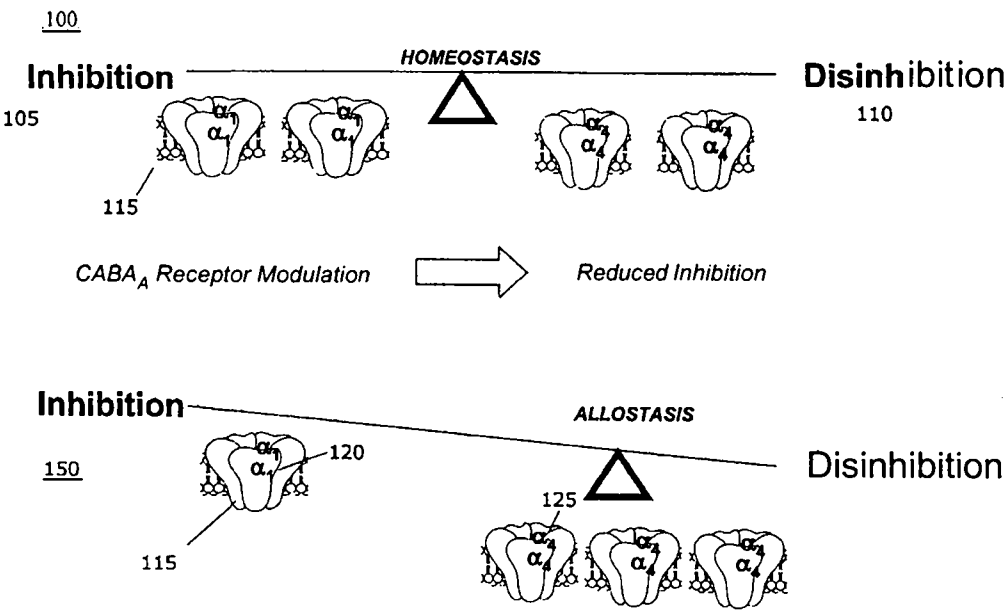
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, 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

(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).

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

[Continued on next page]

(54) Title: METHODS FOR TREATING ANXIETY RELATED DISORDERS



(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. In one treatment method, methods of, and compositions for, modulating the expression of certain GABA_A receptor subunits are used to treat anxiety-related disorders and depressive disorders associated with physiological tolerance to endogenous neurosteroids.

WO 2006/110580 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.



METHODS FOR TREATING ANXIETY-RELATED DISORDERS

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

The present invention relies on, for priority, United States Provisional Patent
5 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
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
to alleviate a sensation of anxiety. More specifically, the present invention relates to methods
15 of and compositions for treating and relieving symptoms associated with endogenous
neurosteroid withdrawal.

The present invention is also relates to a methodology for diagnosing a person in an
altered GABA_A 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
20 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,
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
25 down-regulating the production of endogenous neuroactive steroids to avoid cross-tolerance.
The present invention also relates to optionally employing conventional treatment programs
in combination with the methods of and compositions of the present invention in a
comprehensive treatment plan.

The present invention also relates to a treatment methodology that, in a second stage,
30 employs methods of and compositions for modulating the expression of certain GABAA
receptor subunits, thus treating the withdrawal symptoms, such as, but not limited to, anxiety-
related disorders and depressive disorders associated with physiological tolerance to
endogenous neurosteroids in a comprehensive treatment plan.

21

More specifically, the present invention relates to 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 α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_1 subunit.

5 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) inhibits the upregulation of the GABAA receptor α_4 subunit and/or increases the relative ratio of the GABAA receptor α_1 subunit to the GABAA receptor α_4 subunit; and c) does not cause
10 the upregulation of the GABA_A receptor α_4 subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABAA receptor α_1 subunit to the GABA_A receptor α_4 subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 While most anxiety disorders and depressive respond well to treatment, long-term treatment is conventionally required to prevent recurrence and maintain anxiety levels. The standard current approach to treating most anxiety disorders is a combination of cognitive-behavioral therapy (CBT) with pharmacological compounds. Typically, the compounds include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or tricyclic anti-depressants. Lifestyle
20 changes may include exercise, adequate rest, and proper nutrition, in addition to measures for relieving anxiety.

 Drug therapy is sometime disadvantageous because the patient becomes dependent upon the drug treatment of choice, such as benzodiazepines or selective serotonin reuptake inhibitors, thus enhancing stress-related withdrawal symptoms. Also, conventional methods
25 of treatment fail in that they do not address the physiochemical changes that occur with anxiety-related diseases.

 What is therefore needed are improved methods of, compositions for, and treatment protocols for treating anxiety-related disorders.

 What is also needed are improved methods of, compositions for, and treatment protocols
30 for treating anxiety-related disorders, in which the underlying pathology of the disorder is addressed.

SUMMARY 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 to alleviate a sensation of anxiety. In one treatment method, methods of, and compositions
5 for, modulating the expression of certain GABAA receptor subunits are used to treat or ameliorate anxiety-related disorders and depressive disorders associated with physiological tolerance to endogenous neurosteroids.

More specifically, the present invention relates to methods of, devices for, and treatment protocols for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that
10 modulates GABAA by modulating the expression of the GABAA receptor α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_1 subunit. The treatment of choice is one that resets the compositional profile of the GABA receptor, and more specifically, the GABA_A subunits, into a normal or a pre-tolerance state.

The multiple phase treatment methodology of the present invention employs one or
15 more compounds to reset physiochemical changes, and thus alleviate a disease state, that are caused by the brain's unconscious drive to alleviate anxiety arising from the dysregulation of endogenous neurosteroids.

In one embodiment, the present invention is directed towards treating indications that arise from the drive to address an endogenous neurosteroid "withdrawal". Specifically,
20 diseases such as generalized anxiety disorder; panic disorder; specific and social phobias; obsessive compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; and eating disorders, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder, have, as part of their cause, a biologically detrimental physiological and psychological response to addressing anxiety brought on by endogenous neurosteroid withdrawal.

25 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
30 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

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 provided for treating an anxiety disorder by administering a compound from the class of compounds that modulates GABA_A receptor expression.

5 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 modulates GABA_A receptor expression to a patient.

10 Methods are also provided for treating obsessive compulsive disorder by administering a compound from the class of compounds that modulates GABA_A receptor expression.

Methods are also provided for treating an eating disorder by administering a compound from the class of compounds that modulates GABA_A receptor expression.

15 The present invention also provides a class of compounds, and methods of identifying such compounds, that modulates the expression of certain GABA_A receptor subunits. More specifically, the compound of choice is one that a) acts as a partial agonist of GABA_A; b) inhibits the upregulation of the GABA_A receptor α_4 subunit and/or increases the relative ratio of the GABA_A receptor α_1 subunit to the GABA_A receptor α_4 subunit; and c) does not cause the upregulation of the GABA_A receptor α_4 subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABA_A receptor α_1 subunit to the GABA_A receptor α_4 subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

20 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_A receptors.

25 It is another object of the invention to provide methods and compositions for treating symptoms of anxiety-related disorders.

Another object of the invention is to provide for the use of a GABA_A receptor modulator in the preparation of a medicament to treat an anxiety disorder, obsessive compulsive disorder or an eating disorder.

30 Another object of the invention is to provide for the use of a neurosteroid production inhibitor in the preparation of a medicament to treat an anxiety disorder, obsessive compulsive disorder or an eating disorder.

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.

5 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 GABAA;

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

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

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

15 Figure 3c is an illustration of the insensitivity of the modulated GABA_A receptor to benzodiazepines. Note the $\alpha 1$ subunit: $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$ -containing GABA_A 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.

20 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

I. INTRODUCTION

Anxiety-related diseases are caused by behavior that arises from an intense desire to manage and/or avoid anxiety experienced during endogenous neurosteroid withdrawal. More specifically, the endogenous neurosteroid allopregnanolone is implicated in the development
25 and course of various mental and maladaptive disorders. Allopregnanolone modulates behavioral and biochemical responses to acute and chronic stress, anxiety, depression, aggressiveness, convulsions, anesthesia, sleep, memory, pain and feeling, similar to the effect of GABA. Allopregnanolone acts via at least two mechanisms, including indirectly by upregulating GABA-binding to the GABAA receptor, thus increasing the flow of chloride
30 ions into the ion channel, or by directly increasing the flow of chloride ions into the ion channel. The mechanism is described in greater detail below.

One method of addressing endogenous neurosteroid withdrawal is to engage in activities which increase endogenous neurosteroid production, such as activities which cause

stress. Stress activates adaptive responses and disrupts homeostasis - the brain's internal balance. Homeostasis can either self-correct allowing the brain to regain its normal equilibrium, or cause the brain to be in either an over-aroused or under-aroused state. Allostasis is the term used to describe these adaptive responses and is further characterized by the brain's ability to maintain stability or homeostasis through change. When the systems involved in allostasis do not shut off when not needed, or do not activate when needed, the brain experiences a drive to address this inactive or constantly active state, often exhibited in the form of anxiety or cravings.

An increase in stress has been shown to increase levels of endogenous neurosteroids in the body and can sometimes result in tolerance to the neurosteroid. Anxiety is the result of the subsequent withdrawal from this increased level of neurosteroids. While engaging in activities that cause stress do increase the level of endogenous neurosteroids, this phenomenon can have detrimental effects on the rest of the body, particularly if the induced stress is physiologically dangerous, i.e. starvation in the case of anorexia or vomiting in the case of bulimia. Consequently, numerous stress-related, anxiety-related or depressive diseases and disorders may be more accurately characterized as diseases further characterized and caused by an individual's need to avoid adverse effects. This loss of inhibitory control contributes to craving and irrational behavior to engage in activities regardless of consequences.

It has been demonstrated that withdrawal from the neurosteroid $3\alpha,5\alpha$ -allopregnanolone after chronic administration of progesterone, increases anxiety and up-regulates the α_4 subunit expression of the GABAA receptor. In a non-tolerant subject, the most common GABAA receptor in the brain is the $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ receptor, also referred to as a benzodiazepine sensitive receptor. Upon endogenous neurosteroid withdrawal or a decrease in the level of progesterone, the amount α_1 subunits decrease relative to the amount of α_4 subunits. Withdrawal from the endogenous neurosteroid often causes symptoms of depression, anxiety and impulsivity, as GABA uptake is decreased due to the reduced number of GABAA receptor α_1 subunits relative to GABA_A receptor α_4 subunits. Thus, endogenous neurosteroid regulation, and more specifically, the fluctuation of allopregnanolone, is implicated in a variety of anxiety disorders and depressive disorders.

In one embodiment, the present invention is directed towards treating indications that arise from the drive to address an endogenous neurosteroid "withdrawal". Specifically, diseases such as generalized anxiety disorder; panic disorder; specific and social phobias;

32

obsessive compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; eating disorders, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder; polycystic ovary syndrome and its related disease states; and metabolic syndrome and its related disease states, have, as part of their cause, a biologically detrimental physiological and psychological response to
5 addressing anxiety brought on by endogenous neurosteroid withdrawal.

As mentioned above, certain depressive disorders, including but not limited to major depressive disorder, dysthymic disorder, and seasonal affective disorder (SAD), can also be linked to the fluctuation of allopregnanolone, and have, as part of their cause, a biologically detrimental physiological and psychological response to addressing anxiety brought on by
10 endogenous neurosteroid withdrawal.

Thus, when the GABAA 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, compulsive eating, and compulsive video game
15 playing, can lead to increased euphoria, neurosteroid production and brain stimulation. Subsequent discontinuation of these activities can result in withdrawal syndrome that manifests itself through heightened anxiety and GABA_A regulator dysregulation.

Compulsive eating habits may lead to obesity. The compulsion to eat excessive amounts of food can be attributed, in part, to the consumption of certain CNS stimulating
20 foods. CNS stimulating foods result in increased endogenous neurosteroid levels. Both tolerance to certain foods and subsequent discontinuation of compulsive eating habits can result in withdrawal syndrome that manifests itself through heightened anxiety and GABA_A regulator dysregulation. The tolerance is also associated with an increased need for a particular food or group of foods to provide CNS stimulation to increase neurosteroids. It
25 may be possible to effectively reduce or eliminate this tolerance to certain foods by treating the anxiety associated with the withdrawal of a particular food or group of foods. The result of this would be a decreased need for food which would be beneficial for weight loss.

Additionally, in treating anxiety associated with caloric restrictive diets, it may be possible to structure a diet treatment protocol that enables greater patient compliance. For
30 example, but not limited to such example, strict dieting guidelines are often an important component of maintenance treatment post-bariatric surgery. Bariatric surgery does not address the underlying physiology behind compulsive eating, but rather, the physical symptomatology. Reducing or eliminating the tolerance associated with certain foods by

B3

treating the anxiety associated with withdrawal from these foods is one method of maintaining patient compliance post-bariatric surgery.

In addition, certain neurodegenerative disorders can be related to GABAA receptor dysregulation. GABAA receptor dysregulation, in one embodiment, causes the amount of the α_4 subunit to increase relative to the amount of the α_1 subunit. The α_4 subunit-containing GABAA receptor is less sensitive to the effects of GABA. As a result, tonic levels of GABA may increase, leading to neuronal apoptosis and deafferentation of specialized brain cells. The result may be a neurodegenerative disorder, including, but not limited to Alzheimer's disease, age-related dementia, schizophrenia, and Parkinson's disease.

10 The present invention is thus 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. More specifically, the present invention is directed towards methods of and compositions for treating and relieving symptoms associated with endogenous neurosteroid withdrawal.

15 The present invention is also directed towards a methodology for diagnosing a person in an altered GABA_A 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 qualitatively or quantitatively measuring progesterone levels in a patient, or, more preferably, the allopregnanolone levels within a patient's brain.

20 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.

25 In one embodiment the present invention is directed towards optionally employing conventional treatment programs prior to or in conjunction with the methods of and compositions of the present invention in a comprehensive treatment plan.

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, thus treating the withdrawal symptoms, such as anxiety-related disorders and depressive disorders, associated with physiological tolerance to endogenous neurosteroids.

30

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 α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_1 subunit.

- 5 The present invention is also directed towards a class of compounds, and methods of identifying such compounds, that modulates the expression of certain GABA_A receptor subunits. More specifically, the compound of choice is one that a) acts as a partial agonist of GABAA; b) inhibits the upregulation of the GABAA receptor α_4 subunit and/or increases the relative ratio of the GABAA receptor α_1 subunit to the GABAA receptor α_4 subunit; and c)
- 10 does not cause the upregulation of the GABAA receptor α_4 subunit and/or does not cause the decrease of the relative ratio of the GABAA receptor α_1 subunit to the GABAA receptor α_4 subunit once the composition is no longer present in the patient's system.

15 II. THE GABAergic SYSTEM

15 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
- 20 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.
- 25 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 (GABAA receptors) are based on the presence of
- 30 eight subunit families consisting of 21 subunits (α_{1-6} , β_{1-4} , γ_{1-4} , δ , ϵ , π , θ , ρ_{1-3}) and display an 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 α subunits, two β subunits and one γ subunit. The

35

metabotropic GABA receptors (GABA_B receptors) consist of two subunits: GABA_{B1} and GABA_{B2}. Physiological responses following activation of GABA_B receptors require the co-assembly of GABA_{B1} and GABA_{B2}. GABA_C receptors also exist natively.

c. GABAA RECEPTOR SUBUNITS

5 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 5HT₃ receptors. Enhanced function of several GABA_A receptors accounts for the major actions of benzodiazepines, described in greater detail
10 below. In addition, a number of compounds have exhibited functional selectivity for GABAA receptors.

 The GABA_A 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
15 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_A 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
20 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 GABAA receptor composition is not immutable. Withdrawal from anxiolytic benzodiazepines, which produce their effects by
25 facilitating GABA_A receptor mediated inhibition, yields an increase in the steady state mRNA levels of α_4 and β_1 subunit mRNA in both the cortex and hippocampus. It should be noted that the δ subunit is often associated with GABAA receptor subtypes containing the α_4 subunit.

 GABA and GABAA receptors are involved in disease states such as seizures,
30 depression, anxiety and sleep disorders. GABA and some of the other indirectly or directly acting GABAA receptor agonists (GABA-mimetics), including allopregnanolone and tetrahydrodeoxycorticosterone respectively, bind specifically to a recognition site located at the interface between an α and a β subunit. The classical benzodiazepines, however, such as

34
diazepam and flunitrazepam, bind to an allosteric site located at the interface between an α and a γ subunit.

More specifically, GABA binds to the cleft between α and β 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.

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.

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.

The absence or presence of a particular α subunit isoform in the GABAA receptors confers selectivity for certain drugs. Different α 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.

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 ligands. For example, classical benzodiazepine agonists (e.g. diazepam), imidazopyridines, imidazoquinolones and pyrazolopyrimidines show no affinity for or efficacy at GABA_A receptors that contain α_4 or α_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 GABAA receptors by understanding

the mechanisms by which the subunit composition of GABAA receptors is regulated. Thus, the expression of specific GABA_A receptor subunit genes may be affected by various physiological and pharmacological modulators, including but not limited to, pharmacological agents, endogenous neurosteroids, and food.

5 For example, long-term exposure to and subsequent withdrawal of benzodiazepines, zalcipelon, Zolpidem, or neurosteroids result in selective changes in the expression of specific GABA_A receptor mRNA, including an increase of the α_4 subunit mRNA, and polypeptide subunits and in GABAA receptor function in cultured cells. Withdrawal from diazepam or 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 α_4 subunit, however, may be necessarily coupled with the down-regulation of other subunits for the development of benzodiazepine dependence.

15 Withdrawal of zalcipelon or Zolpidem, like that of diazepam, induced a marked increase in the amount of α_4 subunit mRNA. These effects of zalcipelon 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 dependence and withdrawal syndrome.

20 Ethanol withdrawal-induced increases in the amounts of α_4 subunit mRNA and protein are associated with reduced sensitivity of GABAA receptors to GABA and benzodiazepines. The effects of alcohol are similar to those of drugs that enhance the function of GABA_A receptors, which gate the Cl⁻ currents that mediate most inhibitory 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 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.

30 Exposure to diazepam at the time of ethanol withdrawal antagonizes the withdrawal-induced increase in the abundance of the α_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 α_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 μ M flumazenil potentiates the GABA evoked Cl⁻ current consistent with the ethanol withdrawal-induced up-regulation of the α_4 subunit in these cells. The substitution of 10 μ M diazepam or 100 mM GHB for ethanol negated the positive modulation of 3 μ M flumazenil induced by ethanol withdrawal.

10 The presence of the α_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
15 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
20 the α_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 α_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 GABAA 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
30 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.

The neuroactive steroids 3 α -hydroxy-5 α -pregnan-20-one (allopregnanolone) and 3 α ,21-dihydroxy-5 α -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
5 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.

10 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,
15 estrogen reduces inhibition at the GABA_A 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_A receptors. In particular, progesterone and its metabolites have been demonstrated to have profound effects on brain excitability. The levels of progesterone and its metabolites
20 vary with the phases of the menstrual cycle, decreasing prior to the onset of menses. Progesterone is readily converted to allopregnanolone (3 α -OH-5 α -pregnan-20-one or 3 α ,5 α -THP) in human brains. Allopregnanolone-induced GABA_A receptor dysregulation has been closely linked to major anxiety-related diseases, thus linking anxiety to allopregnanolone "withdrawal".

25 Neurosteroids rapidly alter neuronal excitability thorough interaction with neurotransmitter-gated ion channels. Allopregnanolone is a positive potent modulator of the GABA_A 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
30 anxiolytic agent and decreases anxiety.

GABA_A-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_A-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 GABA_A 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 α_4 subunit of the GABAA receptor in the hippocampus. It has also been demonstrated that chronic administration of progesterone inhibits the upregulation of the α_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 administration. The increase in neuronal excitability has been attributed to upregulation of the GABAA α_4 subunit. Thus, the $\alpha_4\beta_2\gamma$ is preferentially expressed following hormone withdrawal. Blockade of the α_4 gene transcript prevents withdrawal properties.

The increase in expression of the GABAA receptor α_4 subunit relative to the GABA_A receptor α_1 subunit can thus be attributed to many factors. These include, but are not limited to 1) compositions, both endogenous and exogenous, which, upon withdrawal, increase the GABAA receptor α_4 subunit relative to the GABA_A receptor α_1 subunit; and 2) compositions, both exogenous or endogenous that result in the increase of expression of the GABA_A receptor α_4 subunit or the decrease of expression of the GABAA receptor α_1 subunit.

Certain substances, both endogenous and exogenous, can cause modifications in the allostatic control of GABA_A, 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, 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 GABAA receptor subunits may be expressed, or suppressed, in a manner that causes the person's brain to be susceptible to greater feelings of anxiety. In particular, his brain's GABA_A receptor α_1 subunits decrease in relative amounts to GABAA receptor α_4 subunits. As a result of neurosteroid "withdrawal" and the subsequent up-regulation of α_4 subunits relative to α_1 subunits, the GABA receptor is

no longer effectively modulated by GABA₅ and, therefore, results in the person experiencing a greater sense of anxiety.

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 GABA_A 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 α_4 subunits compared to GABA_A receptor α_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_A. 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 α_4 subunit 120 of relative to the α_1 subunit 125 of the GABAA receptor 115, as shown in spectrum 150. The increase of the α_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 GABAA 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. 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.

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, 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 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.

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-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

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 GABA_A receptor functionality and, when those
5 exogenous substances are withheld from an individual, cause the expression of the GABAA receptor α_4 subunit (hereinafter generally referred to as the α_4 subunit) to increase relative to the expression of the α_1 subunit.

In particular, during use, such substances may directly or indirectly stimulate GABA_A via a neurosteroid mediated pathway. When those substances are later withheld, the amount
10 of α_4 subunits relative to α_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 α_4 subunits no longer down-regulate relative to α_1 subunits. As described above, when such pathophysiology gets established, the GABAA receptor therefore becomes less sensitive to benzodiazepines and effectively, modulation by the
15 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
20 particular substance to effectively raise levels of GABA-active steroids. Thus, the GS Score correlates direct agonism of GABAA and the indirect modulation of GABAA 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
25 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 GABAA receptor 300a is shown. The GABAA receptor comprises a plurality of subunits, including two β_2 subunits 305a, a γ_2 subunit 310a, and two α_1 subunits 315a. By affecting the functionality and expression of
30 receptor subunit mRNAs, certain endogenous and exogenous substances cause the expression of the GABAA receptor α_4 subunit to increase relative to the expression of the α_1 subunit. Referring to Figure 3b, the modified GABAA receptor 300b comprises a plurality of subunits, including two β_2 subunits 305b, a γ_2 subunit 310b, and two α_4 subunits 315b. As shown in

Figure 3c, the GABA_A 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-
5 modulatory steroids, such as progesterone and deoxycorticosterone (DOC) and their metabolites allopregnanolone and tetrahydrodeoxycorticosterone respectively, affect GABA_A receptor functionality and thus, when progesterone or DOC is decreased or "withdrawn" in an individual, cause the expression of the GABA_A receptor α_4 subunit to increase relative to the expression of the α_1 subunit.

10 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 α_4 subunits no longer down-regulate relative to α_1 subunits. This loss of inhibitory control impairs an individual's ability to act on cravings
15 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 GABA_A receptors can result in reduced inhibition or disinhibition of that particular system. Thus, it can be determined whether a
20 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
25 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
30 levels of prolactin may be, at least in part, due to GABA_A receptor dysregulation, and thus disinhibition.

4/5

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 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 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 α -dihydroprogesterone into allopregnanolone.

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

46

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 α -reductase inhibitor is capable of acting as a Type I inhibitor, a Type II inhibitor, or a combination thereof, and inhibits the 5 α -reductase enzyme from converting progesterone to 5 α -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 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 α -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 α -hydroxysteroid oxidoreductase blocker such as indomethacin.

i . 50C-REDUCTASE INHIBITORS

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

1. FINASTERIDE

Finasteride is a synthetic 4-azasteroid compound, and is a 5alpha-reductase inhibitor. Finasteride is 4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide, 1V-(1,1-dimethylethyl)-3-oxo-, (5 α , 17 β)-. The empirical formula of finasteride is C₂₃H₃₆N₂O₂ and its molecular weight is 372.55.

47

Finasteride is a competitive and specific 5 α -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 α -reductase isoenzymes followed by 3 α -hydroxysteroid oxidoreduction. Finasteride acts as a competitive 5 α -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. 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

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 α -reductase, an intracellular enzyme. Dutasteride is chemically designated as (5 α ,17 β)-N-{2,5 bis(trifluoromethyl)phenyl}-3-oxo-4-azaandrost-1-ene-17-carboxamide. The empirical formula of dutasteride is C₂₇H₃₀F₆N₂O₂, representing a molecular weight of 528.5.

As a competitive Type I and Type II 5 α -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,

47

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 α -REDUCTASE INHIBITORS

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 α -reductase.

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 α -reductase inhibitor. Some studies suggest that it may be 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.

i i . Other Inhibitors of Neurosteroid Production

The present invention further includes the use of 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase blockers. Gallo and Smith (1993) suggest that the anxiogenic withdrawal property of progesterone could be prevented by previous administration of a 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase blocker, hi one embodiment, indomethacin is used. Indomethacin is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) that reduces fever, pain and inflammation. It is 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, hi one embodiment, compounds are preferably screened to determine whether they can be used in the treatment methodologies of 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 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 GABA_A RECEPTOR SUBUNITS

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 GABAA agonists.

Characterizations of the role of GABA_A 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.

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 GABAA subunits. In addition, since the GABA binding site in the GABA_A receptor is located at the interface between α and β 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 GABA_A receptor subunits. More specifically, the compound is one that serves as an agonist at the GABAA receptor, and more specifically, at either the α_4 subunit or α_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 GABAA; b) inhibits the up-regulation of the α_4 subunit and/or increases the amount of the α_1 subunit relative to the amount of the α_4 subunit; and c) does not cause the up-regulation of the α_4 subunit and/or does not cause the amount of the α_4 subunit to increase relative to the amount of the α_1 subunit once the compound is no longer present in the patient's system.

The changes in expression of the GABAA receptor α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_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 α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_1 subunit and vice versa; 2) compositions that result

50

in the decrease of expression of the GABAA receptor α_4 subunit or the increase of expression of the GABAA receptor α_1 subunit; and 3) compositions that do not modify existing subunit levels, but rather prevent the upregulation of GABAA receptor α_4 subunit.

Thus, the compound of choice is one that effectuates an increase in the expression of the GABA_A receptor α_1 subunit relative to the expression of the α_4 subunit. This increase in expression of the α_1 subunit may be effectuated by one or more of the following: a) upregulating the expression of α_1 subunits; b) downregulating the expression of α_4 subunits; c) masking α_4 subunits; or d) preventing the upregulation of the α_4 subunit.

The focus is thus on using a compound from the class of compounds that modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, and more specifically, moves the relative balance of the α_4 subunit to the α_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 a partial agonist of GABAA, inhibits the upregulation of the α_4 subunit and/or increases the amount of the α_1 subunit relative to the amount of the α_4 subunit, and does not cause the upregulation of the α_4 subunit and/or does not cause the amount of the α_4 subunit to increase relative to the amount of the α_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 α_4 subunit

5)

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 GABAA, inhibit the upregulation of the α_4 subunit and/or increase the amount of the α_1 subunit relative to the amount of the α_4 subunit, and does not cause the upregulation of the α_4 subunit and/or does not cause the amount of the α_4 subunit to increase relative to the amount of the α_1 subunit once the compound is no longer present in the patient's system.

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 as a partial agonist of GABA_A, inhibits the upregulation of the α_4 subunit, and does not cause the upregulation of the α_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 GABA_A receptor α_4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in 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 the expression of certain GABAA receptor subunits. The present invention therefore treats symptoms associated with physiological tolerance to and withdrawal from certain steroids, and in particular endogenous neurosteroids, in the context of a comprehensive treatment plan of behavioral and/or pharmacological treatment.

More specifically, the present invention relates to methods of, devices for, and treatment protocols for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that modulates GABAA by modulating the expression of the GABAA receptor α_4 subunit relative to the GABAA receptor α_1 subunit. The treatment of choice is one that resets the compositional profile of the GABA receptor, and more specifically, the GABAA subunits, into a normal or a pre-tolerance state.

2

The multiple phase treatment methodology of the present invention employs one or more compounds to reset physiochemical changes, and thus alleviate a disease state, that are caused by the brain's unconscious drive to alleviate anxiety arising from the dysregulation of endogenous neurosteroids.

5 In one embodiment, the present invention is directed towards treating indications that arise from the drive to address an endogenous neurosteroid "withdrawal". Specifically, anxiety-related disorders such as generalized anxiety disorder; panic disorder; specific and social phobias; obsessive compulsive disorder; post-traumatic stress disorder; and eating disorders, including anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder, have, as
10 part of their cause, a biologically detrimental physiological and psychological response to addressing anxiety brought on by endogenous neurosteroid withdrawal.

Effective treatment of such indications requires addressing the maladaptive behaviors underlying psychological and physiological tolerance to and withdrawal from various endogenous neurosteroids, namely the increased expression of the GABAA receptor α_4
15 subunit relative to the α_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,
20 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 patient refers to a male or female human being of any race, national origin, age, physiological make-up, genetic make-up, disease predisposition, height, or weight, and having any disease state, symptom or illness.

25 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 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
30 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. Results of the comparison are communicated to a user via a network and other computing

SB

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 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 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.

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 anxiety-related disorders and disease states has multiple phases and components that, in combination, provide a comprehensive and integrated neurological, physiological, and psychosocial approach for the diagnosed patient. Each component has been selected to address specific criteria for anxiety-related disorders and disease states and the corresponding symptoms of endogenous neurosteroid withdrawal, with the objective of restoring a balance in neurological circuits.

The methodology does not address a treatment protocol for a patient in immediate danger of harm to oneself or others, or a patient experiencing an anxiety-related symptom

that requires emergency attention, which may be associated with an anxiety-related disorder or disease state. It is, therefore, essential that each patient be assessed and the appropriate treatments be instituted to address immediate patient need, with due consideration for the potential interaction of any medicaments used for this treatment with those used for the immediate emergency 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 [GOT₅ 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.

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 an anxiety-related disorder where the 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, or has current benzodiazepine and other sedative-hypnotic-anxiolytic use (urine toxicology must be negative).

If a patient is currently under pharmacological treatment for the anxiety-related disorder, as described in greater detail below, the patient should be safely weaned off of the medication under the supervision of the treating physician.

ii . Diagnosis of Anxiety-Related Disorder

It is preferred that the patient meet at least a portion of recognized criteria for anxiety-related and mental disorders, such the in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition (DSM-IV). For example, DSM-IV criteria state that anxiety disorders

55

include not only generalized anxiety disorder (GAD), social anxiety disorder (SAD, also known as social phobia), specific phobia and panic disorder (PD), with and without agoraphobia, but also obsessive-compulsive disorder (OCD) and post-traumatic stress disorder (PTSD). While the DSM-IV criteria are known to those of ordinary skill in the art, they are outlined below with respect to the example treatment protocols below.

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

It should be noted 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. ASSESSING PATIENT'S CURRENT TREATMENT/INDUSTRY-STANDARD TREATMENT APPROACHES

In one embodiment, a patient with an anxiety disorder may already be in the process of treatment with a conventional treatment methodology, including, but not limited to the use of selective serotonin reuptake inhibitors, hi another embodiment, the patient may be "pre-treated" with standard and/or industry-accepted treatment protocols. If a patient is currently undergoing conventional treatment for the anxiety disorder with which he is diagnosed, the patient is preferably weaned off of the medication at least two to four weeks prior to beginning treatment with the protocol of the present invention. Preferably, before beginning treatment, the amount of the drug remaining in the patient is substantially small. Thus, it is important to consider the elimination half-life of the medication that the patient is currently taking. With some medications, such as SSRTs, even when dosing is stopped, active drug substance will persist in the body for weeks (primarily depending on individual patient characteristics, previous dosing regimen, and length of previous therapy at discontinuation). It is important that these factors are considered when preparing the patient for the treatment protocol of the present invention.

Several exemplary treatment protocols are briefly described in the sections below. It should be noted, however, that the treatment protocols outlined herein are exemplary and any

58

number of treatment protocols may be used with the present invention provided that they are not contraindicated with the use of any of the pharmacological compounds for use with the treatment protocol of the present invention, including but not limited to a compound from the class of compounds that increases the relative expression of the α_1 GABA_A subunit relative to the α_4 GABA_A subunit and inhibitors of neurosteroid production.

It should also be noted that the pharmacological compounds described with respect to the conventional treatment protocols should be used according to published FDA dosage guidelines, which are herein incorporated by reference. While dosing parameters are not described in detail below with respect to the example treatment protocols, Table 1 offers some exemplary treatment parameters for many of the pharmacological compounds described herein, and is herein incorporated by reference.

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.

Certain clinical practice guidelines were also adapted from the Expert Consensus Guidelines are being used throughout the country by clinicians, policy-makers, administrators, case managers, mental health educators, patient advocates, and clinical and health services researchers.

As mentioned above, the use of industry-accepted treatment protocols is optional.

i i . PLACING A PATIENT IN A STATE OF WITHDRAWAL

After a patient is diagnosed and optionally treated with a conventional treatment protocol for treating an anxiety disorder, the patient is placed 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. In one embodiment, the particular substance is an endogenous neurosteroid. In another embodiment, the particular substance is allopregnanolone. More specifically, withdrawal can be attributed to an increase in the GABAA receptor α_4 subunit expression relative to the GABAA receptor α_1 subunit.

5 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
10 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,
15 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 α_4 subunits relative to α_1 subunits and ensures that a substantial number of α_4 subunits are exposed and available to enhance the efficacy of
20 subsequent treatment steps.

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.
25 By doing so, one accelerates the exposure or upregulation of α_4 subunits relative to α_1 subunits and ensures that a substantial number of undesirable subunits are exposed and available for enhanced pharmacotherapeutic efficacy.

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
30 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 maximally decrease the production of progesterone and make the individual most receptive to treatment.

50

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 step of actively causing the downregulation of endogenous neurosteroids, such as
5 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.

2. Avoid Neurosteroid Production Enhancing Activities

The patient is advised to not engage in activities, or ingest any substances, that could
10 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.

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

In one embodiment, the stress-reducing composition is gabapentin. Gabapentin is an anxiolytic and anticonvulsant medication typically prescribed to patients suffering from 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
20 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. 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,
25 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
30 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

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 α_4 receptor subunits and placing a woman in a state most receptive to treatment.

60

The present invention advantageously uses the time gap between when exogenous 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.

5 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
10 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 Cycle

15 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 anxiety and anxiety-related symptoms, endogenous neurosteroids, when elevated, "mask" GABAA receptors and prevent flumazenil from being able to "re-set" those receptors. The
20 administration of these drugs can effectively drive down endogenous neurosteroid levels.

In one embodiment, the compound is a 5 α -reductase inhibitor. Preferably, the 5 α -reductase inhibitor is capable of acting as a Type I inhibitor, a Type II inhibitor or a combination thereof and inhibits the 5 α -reductase enzyme from converting progesterone to 5 α -dihydroprogesterone and thus from creating progesterone metabolite allopregnanolone. In
25 another embodiment, the compound is a 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase inhibitor, which prevents the 3 α -hydroxysteroid oxidoreductase enzyme from converting 5 α -dihydroprogesterone into 5 α ,3 α -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
30 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.

61

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

5 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
modulates the expression of certain GABAA receptor subunits, as described above. In one
embodiment, the compound serves as an agonist at the GABA_A receptor, and more
specifically, at either the α_4 subunit or α_6 subunit, and is capable of positively potentiating
10 GABA current.

It should be noted, however, that the present invention is not limited to such
compounds and any compounds that effectively increase the expression of the α_1 GABAA
subunit relative to the α_4 GABAA subunit, in a non-transitory manner, can be used with the
present invention.

15 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
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
20 allopregnanolone. The methodology of the present invention also provides for the
administration of a compound that modulates the expression of certain GABAA receptor
subunits, such as flumazenil, without significant side effects.

Thus, in one embodiment, a method is provided for the treatment of anxiety-related
disorders and disease states that includes the administration to a patient in need of said
25 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 anxiety-related disease states has been reached, as measured by quantitative and/or
qualitative assessments of, for example, a patient's blood pressure, heart rate, and feelings of
anxiety. Thus, it is possible to administer flumazenil in variable doses to obtain the desired
30 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 anxiety-related
disorders and disease states 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 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
5 predetermined time periods or intervals, until said therapeutically effective quantity of flumazenil to treat the disorder 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.

One of ordinary skill in the art would appreciate that the individual doses can range in
10 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, or 25 minutes or fractions thereof. Doses delivered at each time period, separated by the time
15 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 over shorter periods of time and are directed toward reversing sedative effects of anesthesia,
20 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 single dose to address anesthesia and conscious sedation, it is conventionally recommended
25 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. One of ordinary skill in the art would appreciate that such conventional uses of flumazenil are
30 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 withdrawal and to reduce the unnecessary

63

consumption of said drug, thereby increasing convenience and the quality of life of the patient and reducing cost by treating the patient in a very short period of time.

The method for the treatment of anxiety-related disorders and disease states 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 GABA_A receptor subunits, such as flumazenil hazardous or is taking medication contraindicated with a compound that modulates the expression of certain GABA_A receptor subunits.

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 an anxiety-related disorder 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.

ii . 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.

64

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.

5 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
10 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
15 are not available in the jurisdiction in which this invention is being practiced equivalent functioning drugs may be used.

Psychotherapy^ehavioral therapy and counseling may be critical for the success of anxiety-related and/or depressive disorders and disease states when using pharmacological adjuncts. Thus, the methodology also provides for a maintenance program that includes
20 medications and incentives for the patient to continue with their treatment process through continuing care programs. Due to the complexity of anxiety-related disorders and disease states, 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
25 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,
30 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

65

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 GENERAL ANXIETY DISORDER

Anxiety disorders are often debilitating and chronic conditions that are exacerbated at high times of stress and may be linked to changes in hormone levels in the body. In order to compensate for these hormonal changes, or to increase progesterone as described above, people tend to create more stress in their lives. GABA-modulatory steroids, such as progesterone and its metabolite allopregnanolone, affect GABA receptor functionality and thus, when progesterone is down-regulated in an individual, such as the case is with certain anxiety disorders, the expression of the GABA_A receptor α_4 subunit is increased relative to the expression of the α_1 subunit. By resetting GABA_A to normal levels of receptor subunits (decrease the amount of α_4 and increase the amount of α_1 , which is more sensitive to binding of GABA and benzodiazepines) it is possible to treat the underlying disease state,

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.

i. Diagnosis of General Anxiety Disorder

Generalized anxiety disorder is characterized, according to DSM-IV criteria, by long-lasting anxiety that is not focused on any particular object or situation. People with this disorder feel afraid of something but are unable to articulate the specific fear. Because of persistent muscle tension and automatic fear reactions, they may develop headaches, heart palpitations, dizziness, and insomnia. These physical complaints, combined with the intense,

66

long term anxiety, make it difficult to cope with normal daily activities. Diagnostic criteria include:

- Excessive anxiety and worry (apprehensive expectation), occurring more days than not, for at least 6 months, about a number of events or activities (such as work or school performance).
- The person finds it difficult to control the worry.
- The anxiety and worry are associated with three (or more) of the following six symptoms (with at least some symptoms present for more days than not, for the past 6 months): restlessness or feeling keyed up or on edge; being easily fatigued; difficulty concentrating or mind going blank; irritability; muscle tension; sleep disturbance (difficulty falling or staying asleep, or restless, unsatisfying sleep).
- The focus of the anxiety and worry is not confined to features of an Axis I disorder, e.g., the anxiety or worry is not about having a panic attack (as in Panic Disorder), being embarrassed in public (as in social phobia), being contaminated (as in obsessive-compulsive disorder), being away from home or close relatives (as in separation anxiety disorder), gaining weight (as in anorexia nervosa), having multiple physical complaints (as in somatization disorder), or having a serious illness (as in hypochondriasis), and the anxiety and worry do not occur exclusively during post-traumatic stress disorder.
- The anxiety, worry or physical symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning.
- The disturbance is not due to the direct physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (e.g., hyperthyroidism) and does not occur exclusively during a mood disorder, a psychotic disorder, or a Pervasive Developmental Disorder.

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

i. Additional Pre-Treatments

If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

"Ulmical guidelines for the management of anxiety: Management of Anxiety panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder in adults in primary, secondary, and community care." Published by the National Guideline Clearinghouse, is herein incorporated by reference.

5 Traditional treatments for generalized anxiety disorder include pharmacological treatment options, such as benzodiazepines (such as diazepam, alprazolam, clonazepam, lorazepam, and 2-chlorodesmethyldiazepam), buspirone, antidepressants (such as extended release venlafaxine, paroxetine, fluvoxamine, and citalopram) and certain tricyclics (such as imipramine and clomipramine). In severe cases, antipsychotics may be used.

10 i 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) 15 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 COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A RECEPTOR EXPRESSION

20 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_A receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

25 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.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

30 Male, 30 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having general anxiety disorder.

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 flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the 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.

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 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, 30 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having general anxiety disorder. He is currently under pharmacotherapy, with medications including paroxetine, 20 mg/day and alprazolam, .25 mg/day on an as needed basis (maximum 4 mg in 24 hours).

Patient Preparation Step 1: Six weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to decrease paroxetine dosage 10 mg/day for two weeks. Four weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to cease all medications, including alprazolam and paroxetine.

Patient Preparation Step 2: 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 flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the 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.

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 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 PANIC DISORDER

Panic disorder is characterized by brief attacks of intense terror and apprehension that cause trembling and shaking, dizziness, and difficulty breathing. Although panic attacks sometimes seem to occur out of nowhere, they generally happen after frightening experiences, prolonged stress, or even exercise.

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.

i. DIAGNOSIS OF PANIC DISORDER

20

Diagnostic criteria include: A discrete period of intense fear or discomfort, in which four (or more) of the following symptoms develop abruptly and reach a peak within 10 minutes:

- Both (1) and (2):
 - o (1) Recurrent unexpected panic attacks
 - 5 o (2) At least one of the attacks has been followed by 1 month (or more) of one or more of the following:
 - Persistent concern about having additional panic attacks
 - Worry about the implications of the attack or its consequences
 - A significant change in behavior related to the attacks
- 10 • Presence or absence of agoraphobia
- The panic attacks are not due to the direct physiological effects of a substance (eg, a drug of abuse, a medication) or a general medical condition (eg, hyperthyroidism).
- The panic attacks are not better accounted for by another mental disorder.

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

i . Additional Pre-Treatments

If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

"Clinical guidelines for the management of anxiety: Management of Anxiety panic disorder, with or without agoraphobia, and generalized anxiety disorder in adults in primary, secondary, and community care." Published by the National Guideline Clearinghouse, is herein incorporated by reference.

Traditional treatments for panic disorder include pharmacological treatment options, such as buspirone, antidepressants (such as extended release venlafaxine, paroxetine, fluvoxamine, and citalopram) and certain tricyclics (such as imipramine and clomipramine). In severe cases, antipsychotics may be used.

30 i 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-moucmg activities, d) avoiomng neurosteroid production ennancmg 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.

5 c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A 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_A receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

10 d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

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

15 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, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having panic disorder.

20 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.

25 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 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.

30 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 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

- 10 Male, 32 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having panic disorder. He is currently receiving paroxetine, 40 mg/day.

Patient Preparation Step 1: Eight weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to decrease paroxetine dosage to 20 mg/day for two weeks. Six weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to further decrease paroxetine dosage to 10 mg/day for two weeks. Four weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to cease all medications, including paroxetine.

Patient Preparation Step 2: 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 flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the 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.

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

73

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 SPECIFIC PHOBIA AND SOCIAL PHOBIA (SOCIAL ANXIETY DISORDER)

10 A phobia is a strong, irrational fear and avoidance of an object or situation. The person knows the fear is irrational, yet the anxiety remains. Phobic disorders differ from generalized anxiety disorders and panic disorders because there is a specific stimulus or situation that elicits a strong fear response.

a. PRE-TREATMENT/PATIENT ASSESSMENT PHASE

15 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.

i . Diagnosis of Specific Phobia

- Marked and persistent fear that is excessive or unreasonable, cued by the presence or anticipation of a specific object or situation.
- Exposure to the phobic stimulus almost invariably provokes an immediate anxiety response, which may take the form of a situationally bound or situationally predisposed panic attack. In children, the anxiety may be expressed by crying, tantrums, freezing or clinging.
- The person recognizes that the fear is excessive or unreasonable. In children, this may be absent.
- The phobic situation(s) is avoided or else is endured with intense anxiety or distress.
- The avoidance, anxious anticipation, or distress in the feared situation(s) interferes significantly with the person's normal routine, occupational (or academic) functioning, or social activities or relationships, or there is marked distress about having the phobia.

34

- In individuals under 18 years, the duration is at least 6 months.
- The anxiety, panic attacks, or phobic avoidance associated with the specific object or situation are not better accounted for by another mental disorder.

i i . Diagnosis of Social Phobia (Social Anxiety Disorder)

- 5 • A marked and persistent fear of one or more social or performance situations in which the person is exposed to unfamiliar people or to possible scrutiny by others. The individual fears that he or she will act in a way (or show anxiety symptoms) that will be humiliating or embarrassing.
- 10 • Exposure to the feared social situation almost invariably provokes anxiety, which may take the form of a situationally bound or situationally predisposed panic attack.
- The person recognizes that the fear is excessive or unreasonable. In children, this feature may be absent.
- The feared social or performance situations are avoided or else are endured with intense anxiety or distress.
- 15 • The avoidance, anxious anticipation, or distress in the feared social or performance situation(s) interferes significantly with the person's normal routine, occupational (academic) functioning, or social activities or relationships, or there is marked distress about having the phobia.
- For individuals under the age 18 years, the duration is at least 6 months.
- 20 • The fear or avoidance is not due to the direct physiological effects of a substance (eg, a drug of abuse, a medication) or a general medical condition and is not better accounted for by another mental disorder.
- If a general medical condition or another mental disorder is present, the fear in Criterion A is unrelated to it.

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

i . Additional Pre-Treatments

30 If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

Phobias are most commonly treated using a combination of pharmacotherapy and cognitive therapy. Popular pharmacotherapy treatments include benzodiazepines, beta-blockers, and selective serotonin re-uptake inhibitors. Table 1 provides listings and examples, including dosing information of various compounds in the classes listed above that may be used to treat panic disorder and will not be repeated herein.

i 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.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A 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_A 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 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.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 26 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having a social phobia (or social anxiety disorder).

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.

26

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 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.

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 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, 26 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having social anxiety disorder. He is currently under pharmacotherapy, with medications including paroxetine, 20 mg/day and alprazolam, .25 mg/day on an as needed basis (maximum 4 mg in 24 hours).

Patient Preparation Step 1: Six weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to decrease paroxetine dosage 10 mg/day for two weeks.

Four weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to cease all medications, including alprazolam and paroxetine.

Patient Preparation Step 2: 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 flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the

Handwritten mark resembling a stylized 'H' or 'F'.

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.

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 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.

X. EXAMPLE 4: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER

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.

i . Diagnosis of Obsessive Compulsive Disorder (OCD)

Obsessive compulsive disorder is a type of anxiety disorder characterized by obsessions and/or compulsions. Obsessions are distressing, repetitive thoughts or images that the individual often realizes are senseless. Compulsions are repetitive behaviors that the person feels forced or compelled into doing, in order to relieve anxiety. OCD is characterized by either obsessions or compulsions:

- Obsessions as defined by (A)₅(B), (C) and (D):

78

- o A. Recurrent and persistent thoughts, impulses, or images that are experienced, at some time during the disturbance, as intrusive and inappropriate and that cause marked anxiety or distress.
 - o B. The thoughts, impulses or images are not simply excessive worries about real-life problems.
 - o C. The person attempts to ignore or suppress such thoughts, impulses or images, or to neutralize them with some other thought or action.
 - o D. The person recognizes that the obsessional thoughts, impulses or images are a product of his or her own mind (not imposed from without as in thought insertion).
- Compulsions as defined by (A) and (B):
 - o A. Repetitive behaviors (e.g., hand washing, ordering, checking) or mental acts (e.g., praying, counting, repeating words silently) that the person feels driven to perform in response to an obsession, or according to rules that must be applied rigidly.
 - o B. The behaviors or mental acts are aimed at preventing or reducing distress or preventing some dreaded event or situation; however, these behaviors or mental acts either are not connected in a realistic way with what they are designed to neutralize or prevent, or are clearly excessive.
- At some point during the course of the disorder, the person has recognized that the obsessions or compulsions are excessive or unreasonable. Note: This does not apply to children.
- The obsessions or compulsions cause marked distress, are time-consuming (more than 1 hour a day), or significantly interfere with the person's normal routine, occupational (or academic) functioning, or usual social activities or relationships.
- If another Axis I disorder is present, the content of the obsessions or compulsions is not restricted to it.
- 5. The disturbance is not due to the direct physiological effects of a substance or a medical condition.
- b. PREPARING A PATIENT FOR TREATMENT WITH THE PROTOCOL OF THE PRESENT INVENTION
 - i . Additional Pre-Treatments

If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

The following guideline is adapted from "Obsessive-Compulsive Disorder Patient/Family Handout" published at <http://www.psychguides.com/oche.php>, which is herein incorporated by reference.

OCD is typically treated with cognitive-behavioral psychotherapy (CBT) and medication with pharmacotherapy, usually a selective serotonin re-uptake inhibitor. Popular medications include clomipramine, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline.

It may also be useful to supplement the SSRI with an anxiety-reducing medication, such as clonazepam or alprazolam, in patients with a high level of anxiety. In addition, a high potency neuroleptic, such as haloperidol or risperidone, may be used when tics or thought-disorder symptoms are present.

It is recommended that a patient stop any medication gradually.

i 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.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A 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 may be administered, as described above in the general treatment methodology,

e. POST-TREATMENT PHASE OF PROTOCOL

20

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

Female, 27 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having Obsessive Compulsive Disorder.

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. 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.

Day 1 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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: Female patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 2.5 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 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 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.

g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Female, 27 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having Obsessive Compulsive Disorder. Female patient is currently undergoing cognitive behavioral therapy and pharmacotherapy. She is currently taking paroxetine 40 mg per day.

81

patient preparation: eight weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to decrease paroxetine dosage to 20 mg/day for two weeks. Six weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to further decrease paroxetine dosage to 10 mg/day for two weeks.

- 5 Four weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to cease all medications for this course of treatment, including paroxetine.

Additional 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. 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.

- Day 1 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her health, including, but not limited to, subjective
- 15 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: Female patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 2.5 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 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 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

XI. EXAMPLE 5: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD)/ACUTE STRESS DISORDER

82

Developmental research is revealing that many brain and hormonal changes may occur as a result of early, prolonged trauma, and these changes contribute to difficulties with memory, learning, and regulating impulses and emotions. Combined with a disruptive, abusive home environment that does not foster healthy interaction, these brain and hormonal changes may contribute to severe behavioral difficulties (such as impulsivity, aggression, sexual acting out, eating disorders, alcohol/drug abuse, and self-destructive actions), emotional regulation difficulties (such as intense rage, depression, or panic), and mental difficulties (such as extremely scattered thoughts, dissociation, and amnesia). As adults, these individuals often are diagnosed with depressive disorders, personality disorders, or dissociative disorders. Treatment of acute stress disorder often takes much longer than with regular PTSD, may progress at a much slower rate, and requires a sensitive and structured treatment program delivered by a trauma specialist.

Psychiatric disorders that commonly co-occur with PTSD include depression, alcohol/substance abuse, panic disorder, and other anxiety disorders. Although crises that threaten the safety of the survivor or others must be addressed first, the best treatment results are achieved when both PTSD and the other disorder(s) are treated together rather than one after the other. This is especially true for PTSD and alcohol/substance abuse,

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.

i. Diagnosis of Post-Traumatic Stress Disorder

- The person has been exposed to a traumatic event in which both of the following were present:
 - o The person experienced, witnessed or was confronted with an event that involved actual or threatened death or serious injury, or a threat to the physical integrity of others AND
 - o The person's response involved intense fear, helplessness or horror. Note: In children, this may be expressed instead by disorganized or agitated behavior.
- The traumatic event is persistently re-experienced in one (or more) of the following ways:

83

- o Recurrent and intrusive distressing recollections of the event, including images, thoughts or perceptions. Note: In young children, repetitive play may occur in which themes or aspects of the trauma are expressed.
- o Recurrent distressing dreams of the event. Note: In children, there may be frightening dreams without recognizable content.
- o Acting or feeling as if the traumatic event were recurring (includes a sense of reliving the experience, illusions, hallucinations and dissociative flashback episodes, including those that occur on awakening or when intoxicated). Note: In young children, trauma-specific reenactment may occur.
- o Intense psychological distress at exposure to internal or external cues that symbolize or resemble an aspect of the traumatic event.
- o Physiological reactivity on exposure to internal or external cues that symbolize or resemble an aspect of the traumatic event.
- Persistent avoidance of stimuli associated with the trauma and numbing of general responsiveness (not present before the trauma), as indicated by three (or more) of the following:
 - o Efforts to avoid thoughts, feelings or conversations associated with the trauma
 - o Efforts to avoid activities, places or people that arouse recollections of the trauma
 - o Inability to recall an important aspect of the trauma
 - o Markedly diminished interest or participation in significant activities
 - o Feeling of detachment or estrangement from others
 - o Restricted range of affect (eg, does not expect to have a career marriage, children or a normal life span)
- Persistent symptoms of increased arousal (not present before the trauma) as indicated by two (or more) of the following:
 - o Difficulty falling or staying asleep
 - o Irritability or outbursts of anger
 - o Difficulty concentrating
 - o Hypervigilance
 - o Exaggerated startle response
- Duration of the disturbance (symptoms in Criteria B, C and D) is more than 1 month.
- The disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning.

- Specify whether acute (the duration of the symptoms is less than 3 months), chronic (the duration of symptoms is 3 months or more), with delayed onset (if the onset of symptoms is at least 6 months after the stressor).

i i . Diagnosis of Acute Stress Disorder

- 5 • The person has been exposed to a traumatic event in which both of the following were present:
 - o The person experienced, witnessed, or was confronted with an event or events that involved actual or threatened death or serious injury, or a threat the physical integrity of self or others
 - 10 o The person's response involved intense fear, helplessness or horror
- Either while experiencing or after experiencing the distressing event, the individual has three (or more) of the following dissociative symptoms:
 - o a subjective sense of numbing, detachment or absence of emotional responsiveness
 - 15 o a reduction in awareness of his or her surroundings (eg, "being in a daze"
 - o derealization
 - o depersonalization
 - o dissociative amnesia (e.g., inability to recall an important aspect of the trauma)
- The traumatic event is persistently re-experienced in at least one of the following ways:
 - 20 recurrent images, thought, dreams, illusions, flashback episodes or a sense of reliving the experience; or distress on exposure to reminders of the traumatic event.
- Marked avoidance of the stimuli that arouse recollections of the trauma (e.g., thoughts, feelings, conversations, activities, places, people).
- Marked symptoms of anxiety or increased arousal (e.g., difficulty sleeping, irritability,
 - 25 poor concentration, hypervigilance, exaggerated startle response, motor restlessness).
- The disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning or impairs the individual's ability to pursue some necessary task, such as obtaining necessary assistance or mobilizing personal resources by telling family members about the traumatic experience.
- 30 • The disturbance lasts for a minimum of 2 days and a maximum of 4 weeks and occurs within 4 weeks of the traumatic event.
- The disturbance is not due to the direct physiological effects of a substance (eg, a drug of abuse, a medication) or a general medical condition, is not better accounted for by brief

psychotic disorder, and is not merely an exacerbation of a preexisting Axis I or Axis II disorder.

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

5 i. Additional Pre-Treatments

If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

The following treatment recommendations were adapted from the guidelines provided by the United States Department of Veterans Affairs, National Center for Post-Traumatic Stress Disorder. For more information, please refer to http://www.ncptsd.va.gov/facts/treatment/fs_treatment.html.

15 The treatment protocol includes psychological and pharmacological treatments. *Pharmacotherapy* (medication) can reduce the anxiety, depression, and insomnia often experienced with PTSD, and in some cases, it may help relieve the distress and emotional numbness caused by trauma memories. Several kinds of antidepressant drugs have contributed to patient improvement in most (but not all) clinical trials, although no particular drug has emerged as a definitive treatment for PTSD.

Currently, there are no FDA approved medications for acute stress reactions and the only FDA approved medication for PTSD is sertraline. It is also extremely important to consider possible drug interactions for individuals who are taking other prescribed or over-the-counter medications.

25 In some cases, a clinician may need to prescribe psychotropic medications even before he or she has completed the medical and psychiatric evaluation. The acute use of medications may be necessary when the survivor is dangerous, extremely agitated, or psychotic. In such circumstances, the individual should be taken to an emergency room. In the emergency room, short-acting benzodiazepines (e.g. lorazepam) or high potency neuroleptics (e.g. haldol) with minimal sedative, anticholinergic, and orthostatic side effects may prove effective. Atypical neuroleptics (e.g. risperidone), at relatively low doses, may also be useful in treating impulsive aggression. Pharmacological agents for the treatment of

26

trauma-related arousal include benzodiazepines and antiadrenergic agents such as clonidine, guanfacine and propranolol.

Low doses of propranolol have also been successfully used to combat stage fright and performance anxiety because it modulates physical and cognitive manifestations of stress.

5 However, clinicians should prescribe clonidine, guanfacine and propranolol judiciously for survivors with cardiovascular disease. This is because these medications may reduce blood pressure. In addition, clonidine may induce rebound hypertension if the client's blood levels fall due to infrequent dosing or a sudden discontinuation. Furthermore, these agents should not be prescribed to persons with diabetes as they may interfere with counterregulatory
10 hormone responses to hypoglycemia.

Recent trauma survivors may also suffer from debilitating symptoms of depression. Since all three symptom clusters of PTSD respond to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and because depressive symptoms originating soon after trauma may predict PTSD, it is recommended that SSRIs be considered for persistent posttraumatic depression. In
15 addition, SSRIs may be useful for controlling anxiety and irritability. It is important to note that traumatized women, compared to men, may be particularly responsive to the beneficial effects of SSRIs. SSRIs as well as other antidepressants should be administered in a "start low and go slow" dosing regimen because some individuals may develop increased anxiety or agitation in response to them. In addition, individuals occasionally develop psychotic or
20 manic symptoms in response to SSRIs.

Some individuals have preexisting psychiatric disorders, including preexisting PTSD, at the time that they experience trauma. The most recent trauma may exacerbate these preexisting conditions, making it essential to carefully assess the individual's psychotherapeutic and pharmacological needs. It is imperative that a clinician contact any
25 other current treaters and maintain continuity of care.

i 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
30 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 COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A 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_A 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 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.

f. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 1

Male, 47 years old, under DSM-IV criteria, has been diagnosed as having post-traumatic stress disorder (PTSD).

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 flumazenil, via infusion, at an amount less than 15 mg/day. The patient's heart rate and blood pressure are monitored, along with the 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.

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 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

83

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 fluniazetil treatment.

5 g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2

Male, 47 years old, under DSM IV criteria, has been diagnosed as having post-traumatic stress disorder (PTSD). He is currently undergoing cognitive-behavioral and pharmacotherapeutic treatment, current medication is paroxetine 20 mg/day.

10 Patient Preparation Step 1: Six weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to decrease paroxetine dosage 10 mg/day for two weeks.

Four weeks prior to scheduled treatment, patient is instructed to cease all medications, including alprazolam and paroxetine.

15 Patient Preparation Step 2: 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.

20 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 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.

30 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

85

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

XII. EXAMPLE 6: PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF EATING DISORDERS

5 Eating disorders, also considered psychological disorders, typically include elements of maladaptive eating patterns. Sufferers may experience withdrawal or withdrawal-like symptoms if they alter their diet suddenly. Anorexia nervosa, bulimia nervosa and other eating disorders, such as binge-eating, may be methods for artificially creating stress in one's system, thus increasing progesterone/allopregnanolone, thereby decreasing anxiety.

10 The primary physiological characteristics of anorexia nervosa are voluntary starvation and exercise stress. In addition to intentional starvation, subjects will also take part in a high level of physical activity. Anorexia nervosa also has a negative impact on the immune system and the central nervous system (CNS) and is also thought to be linked to serotonin and dopamine abnormalities.

15 The onset of anorexia may have a genetic component, with a certain gene linked to abnormalities with the neurotransmitter chemical serotonin. Such genetic characteristics might potentially equate to an easier path towards overly high serotonin levels, thus instilling heightened levels of anxiety and stress. Biologically, when a person is in a state of starvation, their levels of serotonin decrease, and thence increase again upon the consumption
20 of food because of the tryptophan amino acids contained therein (tryptophan is used by the body to synthesize serotonin). It is thus hypothesized that the anorectic is conditioned into avoiding food to reduce his or her anxiety. Starvation is thus the stress-inducer, causing an increase in progesterone. Both eating and purging acutely induce stress to normalize anxiety.

Bulimia nervosa is a psychological condition in which the subject engages in
25 recurrent binge eating followed by intentionally doing one or more of the following in order to compensate for the intake of food and prevent weight gain: vomiting; inappropriate use of laxatives, enemas, diuretics or other medication; excessive exercising; and fasting. Purging is a quicker method of increasing stress and thus progesterone. The compulsion to purge results in induced stress and normalized anxiety and thus, a greater feeling of control in the
30 individual.

A person is characterized as bulimic when he or she feels incapable of controlling the urge to binge, even during the binge itself, when he or she consumes a larger amount of food that a person would normally consume at one sitting, and when such behavior occurs at least

twice per week for three months. Bulimia is often less about food, and more about dealing with deep psychological issues and profound feelings of lack of control.

The following diagnosis and treatment guidelines are adapted from the National Collaborating Centre for Mental Health (Eating disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Leicester (UK): British Psychological Society; 2004. 260 p. [408 references]),

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.

i. DIAGNOSIS OF EATING DISORDERS

Assessment of people with eating disorders should be comprehensive and include physical, psychological, and social needs and a comprehensive assessment of risk to self. The level of risk to the patient's mental and physical health should be monitored as treatment progresses because it may change—for example, following weight gain or at times of transition between services in cases of anorexia nervosa.

Target groups for screening should include young women with low body mass index (BMI) compared with age norms, patients consulting with weight concerns who are not overweight, women with menstrual disturbances or amenorrhoea, patients with gastrointestinal symptoms, patients with physical signs of starvation or repeated vomiting, and children with poor growth.

When screening for eating disorders one or two simple questions should be considered for use with specific target groups (for example, "Do you think you have an eating problem?" and "Do you worry excessively about your weight?").

Young people with type 1 diabetes and poor treatment adherence should be screened and assessed for the presence of an eating disorder.

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

i. Additional Pre-Treatments

If a patient is diagnosed and currently being treated with a conventional treatment for the anxiety disorder, the patient will need to be placed in a state of withdrawal, which includes, but is not limited to, weaning the patient off of any pharmacotherapy prescribed by the conventional treatment protocol. An exemplary protocol is described below, and thus, it should be noted that the invention is not limited to the use of such protocol.

1. Typical Anorexia Nervosa Treatment

There is a very limited evidence base for the pharmacological treatment of anorexia nervosa. A range of drugs may be used in the treatment of comorbid conditions but caution should be exercised in their use given the physical vulnerability of many people with anorexia nervosa.

Medication should not be used as the sole or primary treatment for anorexia nervosa. Caution should be exercised in the use of medication for comorbid conditions such as depressive or obsessive-compulsive features, as they may resolve with weight gain alone.

When medication is used to treat people with anorexia nervosa, the side effects of drug treatment (in particular, cardiac side effects) should be carefully considered because of the compromised cardiovascular function of many people with anorexia nervosa.

Health care professionals should be aware of the risk of drugs that prolong the QTc interval on the electrocardiogram (ECG) (for example, antipsychotics, tricyclic antidepressants, macrolide antibiotics, and some antihistamines). In patients with anorexia nervosa at risk of cardiac complications, the prescription of drugs with side effects that may compromise cardiac functioning should be avoided. If the prescription of medication that may compromise cardiac functioning is essential, ECG monitoring should be undertaken.

All patients with a diagnosis of anorexia nervosa should have an alert placed in their prescribing record concerning the risk of side effects.

In most patients with anorexia nervosa, an average weekly weight gain of 0.5-1 kg in inpatient settings and 0.5 kg in outpatient settings should be an aim of treatment. This requires about 3,500 to 7,000 extra calories a week.

Regular physical monitoring, and in some cases treatment with a multi-vitamin/multi-mineral supplement in oral form, is recommended for people with anorexia nervosa during both inpatient and outpatient weight restoration.

Total parenteral nutrition should not be used for people with anorexia nervosa, unless there is significant gastrointestinal dysfunction.

Pregnant women with either current or remitted anorexia nervosa should receive intensive prenatal care to ensure adequate prenatal nutrition and fetal development.

2. Typical Bulimia Nervosa Treatment

As an alternative or additional first step to using an evidence-based self-help program, adults with bulimia nervosa may be offered a trial of an antidepressant drug.

Patients should be informed that antidepressant drugs can reduce the frequency of binge eating and purging, but the long-term effects are unknown. Any beneficial effects will be rapidly apparent.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (specifically fluoxetine) are the drugs of first choice for the treatment of bulimia nervosa in terms of acceptability, tolerability, and reduction of symptoms. For people with bulimia nervosa, the effective dose of fluoxetine is higher than for depression (60 mg daily). No drugs, other than antidepressants, are recommended for the treatment of bulimia nervosa.

3. Typical Treatment of Binge Eating Disorder

As an alternative or additional first step to using an evidence based self-help programme, consideration should be given to offering a trial of an SSRI antidepressant drug to patients with binge eating disorder.

Patients with binge eating disorders should be informed that SSRIs can reduce binge eating, but the long-term effects are unknown. Antidepressant drug treatment may be sufficient treatment for a limited subset of patients.

i 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.

c. ADMINISTRATION OF A COMPOUND FROM THE CLASS OF COMPOUNDS THAT MODULATES GABA_A 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_A receptor expression, such as flumazenil, as described above in the general treatment methodology.

93

d. ADDITIONAL TREATMENT OPTIONS

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

5 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 ANOREXIA, BULIMIA, OR BINGE EATING DISORDER

Female, 26, under DSM-IV criteria, has been diagnosed as having an eating disorder, and
10 more specifically, anorectic and bulimic episodes.

Patient Preparation: In one embodiment, 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. Three days prior to scheduled treatment, the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any
15 substances that would likely increase neurosteroid production.

In another embodiment, treatment protocol of the present invention is begun when progesterone levels are low in a female patient. Preferably, this time window begins on the day of menstruation and lasts for about ten days. The ideal time window of minimal progesterone levels has been described in detail above. The responsible treating physician
20 should examine each patient individually and determine, using proper diagnostic tests and patient history, when the optimal low progesterone time window is for that particular patient. Thus, the protocol outlined herein is exemplary.

Day 1 of Treatment: Female 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
25 the 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: Female patient is administered flumazenil, via infusion, at a rate of at least 2.5 mg/day.

30 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 2.5 mg/day.

94

Patient is then instructed to return to treatment center in 28 days. Again, the treating physician should ensure that the patient is in a minimal progesterone time window.

Day 28+1 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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 28+2 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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.

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.

g. HYPOTHETICAL TREATMENT EXAMPLE 2 - BULIMIA NERVOSA

Female, 26, under DSM-IV criteria, has been diagnosed as having an eating disorder, and more specifically, bulimic episodes. She is currently under treatment and taking 60 mg/day fluoxetine hydrochloride, administered in the morning.

Patient Preparation: Sixteen weeks prior to scheduled treatment, patient is advised to reduce the dosage of fluoxetine to 30 mg/day for four weeks. Twelve weeks prior to scheduled treatment, the dosage is further lowered to 10 mg/day for four weeks. Eight weeks prior to scheduled treatment, patient is advised to stop taking all medications, including fluoxetine.

Additional Patient Preparation: In one embodiment, 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. Three days prior to scheduled

95

treatment, the patient is instructed to not engage in any stress-inducing activities or ingest any substances that would likely increase neurosteroid production.

In another embodiment, treatment protocol of the present invention is begun when progesterone levels are low in a female patient. Preferably, this time window begins on the day of menstruation and lasts for about ten days. The ideal time window of minimal progesterone levels has been described in detail above. The responsible treating physician should examine each patient individually and determine, using proper diagnostic tests and patient history, when the optimal low progesterone time window is for that particular patient. Thus, the protocol outlined herein is exemplary.

10 Day 1 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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.

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

20 Patient is then instructed to return to treatment center in 28 days. Again, the treating physician should ensure that the patient is in a minimal progesterone time window.

Day 28+1 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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 28+2 of Treatment: Female 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 patient's own qualitative assessment of her 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.

96

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
5 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.

10 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 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
15 modified within the scope of the appended claims. All patents, publications and abstracts cited above are incorporated herein by reference in their entirety.

9

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 ALFENTA (alfentanil hydrochloride)	FOR USE DURING GENERAL ANESTHESIA SPONTANEOUSLY BREATHING/ ASSISTED VENTILATION: 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 ASSISTED OR CONTROLLED VENTILATION: 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. 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 mg/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 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 TH 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. Adults: 15 to 60 mg every 4 to 6 hours (usual adult dose, 30 mg). Children: 1 Year of Age and Older - 0.5 mg/kg of b.d. weight or 15 mg/m ² of b.d. surface every 4 to 6 hours. 200mg (oral) of codeine is about equal to 30 mg (oral) of morphine.
		CODEINON See Hydrocodone for details.	
		PROPOXYPHENE (DARVOCET)	Acetaminophen (Tylenol) and propoxyphene. 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. 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 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. The patch is usually changed every 72 hours or as directed by

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
			physician. 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.
		HYDROCODONE DIHYDROCODEINONE	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. The typical therapeutic dose of 5 to 10 mg is pharmacologically equivalent to 30 to 60 mg of oral codeine.
		HYDROMORPHONE	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.
		LAAM Levomethadyl Acetate Hydrochloride, also known as Levo-alpha-acetylmethadol or Levacetylmethadol (LAM)	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.
		METHADONE	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.
		MORPHINE and	NO APPROVED DOSING FOR PURE MORPHINE. SEE

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

DRUG CLASS	SECONDARY DRUG CLASS	EXEMPLARY DRUG LISTING	DOSAGE
		MORPHINONE	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.
		PETHIDINE (MEPERIDINE)	Rectal Suppositories: One suppository, 5 mg, every 4 to 6 hours. Adults: The usual dosage is 50 mg to 150 mg intramuscularly, subcutaneously, or orally, every 3 or 4 hours as necessary. 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

100

101

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.
	TETRAHYDROCANNABINOL /THC and some other cannabinoids, have analgesic 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	ILLICIT 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.
BARBITURATES			
		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. For trouble in sleeping: Adults-40 to 160 milligrams (mg) at bedtime. 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: Severe Anxiety, Additional Agent to Induce General Anesthesia, Abnormal Trouble Sleeping MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-body weight (bw)/day based upon an average adult weighing

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
			60 kg – 2,000
		BUTALBITAL 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 COMMON COMBINATIONS INCLUDE: • Butalbitol and acetaminophen • butalbitol, acetaminophen, and caffeine • butalbitol and aspirin • butalbitol, aspirin, and caffeine
		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. 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

103

104

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. 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): Preoperative: 1 to 3 mg/kg. Adult Oral Dosage: Daytime sedative: 30 to 120 mg daily in 2 to 3 divided doses. Bedtime hypnotic: 100 to 320 mg. 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. 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

18

TABLE I -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. 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. 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. 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. 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

106

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 (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 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. 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. 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 THI
PRESENT INVENTION

DRUG CLASS	SECONDARY DRUG CLASS	EXEMPLARY DRUG 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 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 Butylvinyl	Defined Daily Dose - 0.15 g, No data available from FDA.
BENZODIAZEP INES			
		ALPRAZOLAM	Dosage Depends on Disorder: Oral (For anxiety or nervous tension): Start: 0.25 mg to 0.5 mg 3 times daily. Maximum: 4 mg in 24 hours. 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. Not commercially available in the U.S.
		BROMAZEPAM	Brotizolam is not approved for sale in the United States or Canada.
		BROTIZOLAM	Defined Daily Dose - 30 mg, No data available from FDA.
		CAMAZEPAM	For relief of mild and moderate anxiety disorders and symptoms of anxiety: 5 mg or 10 mg, 3 or 4 times daily.
		CHLORDIAZEPOXIDE	For relief of server anxiety disorders and symptoms of anxiety: 20 mg or 25 mg, 3 or 4 times daily. 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.

12

102

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

DRUG CLASS	SECONDARY DRUG CLASS	EXEMPLARY DRUG LISTING	DOSAGE
			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. 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. 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

109

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. 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: START: 15 mg/daily INCREASES: As needed. 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. 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. Adjunctively for Relief of Skeletal Muscle Spasm: 2 mg to 10 mg, 2 or 4 times daily. 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. Pediatric patients: Because of varied responses to CNS-acting drugs, initiate therapy with lowest dose and increase as required. 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

TABLE 1 - EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THI
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): 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. 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. 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. For anxiety, most patients require an initial dose of 2 to 3 mg/day given b.i.d. or t.i.d.

110

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH TH 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. 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. 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. 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 year: 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. 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

112

112

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
			over a period of at least 2 minutes. A total dose greater than 5 mg is not usually necessary to reach the desired endpoint. If narcotic premedication or other CNS depressants are used, patients will require approximately 30% less VERSED than unpremedicated patients. 2. Patients Age 60 or Older, and Debilitated or Chronically Ill 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. 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. Severe anxiety syndromes, agitation, or anxiety associated with depression: 15 to 30 mg, 3 or 4 times daily. Older patients with anxiety, tension, irritability, and agitation: Initial dosage – 10 mg, 3 times daily. If necessary, increase

113

TABLE I-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. 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. 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

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
			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. 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.

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
HORMONES/CONTRACEPTIVES	ESTROGENS include: ethinyl estradiol and mestranol. PROGESTERON ES include: Norethynodrel, norethindrone, norethindrone acetate, norgestimate, desogestrel, ethyndiol diacetate, norgestrel, levonorgestrel, drospirenone.	See other columns.	Hormone-Containing Contraceptives General Dosing Information: Combination contraceptives are those containing both estrogen and progesterone. Several types of combination birth control pills exist, including monophasic pills, biphasic pills, triphasic pills, and 91-day cycle pills. USE: Starting at the beginning of the pill pack, take one each day a approximately the same time every day to increase efficacy. WHEN TO BEGIN: The following regimens may be used when first starting on birth control pills: • Taking one pill each day, starting on the fifth day after the onset of menses and continuing for 21 or 28 days. • Beginning pills on the first day of the menstrual period. • Beginning on the first Sunday after the menstrual period starts. 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 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. 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. Monophasic Pills: Alesse, Brevicon, Demulen, Desogen, Levlen, Levlite, Loestrin, Microgestin, Modicon, Necon, Nelova, Nordette, Norinyl, Ortho-Cept, Ortho-Cyclen, Ortho-Novum, Ovcon, Ovral,

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
			Yasmin, Zovia. Monophasic pills have a constant dose of estrogen and progestin in each of the hormonally active pills through the entire cycle (21 day 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. Biphasic Pills: Jenest, Mircette, Necon 10/11, Nelova 10/11, and Ortho-Novum 10/11 Biphasic Pills typically contain two different progesterone doses. The progesterone dose is increased about halfway through the cycle Triphasic Pills: Cyclessa, Estrostep, Ortho-Novum 7/7/7, Ortho Tri-Cyclen, Ortho Tri-Cyclen LO, Tri-Levlen, Tri-Norinyl, Triphasil, Trivora 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. Ninety-One Day BCP: Levonorgestrel/ethinyl estradiol (Seasonale) 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 scheduled menstrual cycles (only 1 period every 3 months). Topical Contraceptive Patch: Norelgestromin/ethinyl estradiol (Ortho Evra) 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. Or 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.

17

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: Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) The first injection is given within five days following the onset of menstruation. After that, an injection is needed every 11-13 weeks. Unlike pills, the injection works right away. Progesterone-Only Pills: Norethindrone (Nor-QD) 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. Vaginal Ring: Etonogestrel/ethinyl estradiol (NuvaRing) 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) 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. Children (over 20 lb): 12.5 to 25 mg three to four times daily. 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. Adults usually require 25 to 50 mg for nighttime, presurgical, or obstetrical sedation.
		ZALPELON (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 (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

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. Geriatrics: 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: Absence of Breathing in the Newborn Caffeine Oral may also be used to treat: Drowsiness, Low Energy Caffeine citrate is indicated for the short term treatment of apnea of prematurity in infants between 28 and <33 weeks gestational age. Caffeine Citrate: Loading Dose - 20 mg/ kg 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. It is supplied as 42 cartridges each containing 10 mg (4 mg is delivered) nicotine. Initial Treatment: Up to 12 Weeks : 6 -16 cartridges/day 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. MRTD (Maximum Recommended Therapeutic Dose) in mg/kg-

119

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
			body weight (bw)/day based upon an average adult weighing 60 kg 2.00000
MISCELLANEOUS			
		GHB 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. LD50 of GHB is estimated to be between 1100mg/kg and 2000 mg/kg in rodents and is almost certainly lower in humans. Meprobromate is available in 200 mg and 400 mg tablets for oral administration. 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.
		MEPROBROMATE	
		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

121

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 (Valeriana officinalis, Valerianaceae)	Dosing not regulated/approved by FDA. 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 Salvinorin A is the main active psychotropic constituent of the plant Salvia divinorum (diviner's sage, Mexican mint).	N.A. 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. 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 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). 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: 2-4 g or by infusion three times daily liquid extract 2-4 mL (1:1 in 25% alcohol) three times daily tincture 2-4mL (1:10 in 45% alcohol) three times daily

122

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			Celexa (citalopram HBr) is indicated for the treatment of depression. 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
		CITALOPRAM HBR (CELEXA)	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.
		ESCITALOPRAM OXALATE LEXAPRO™	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.
		FLUOXETINE HYDROCHLORIDE	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

123

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. For the relief of symptoms of depression. Endogenous depression is more likely to be alleviated than are other depressive states.
		AMITRIPTYLINE	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. Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Cymbalta should be administered at a total dose of 60 mg/day given once a day.
		VENLAFAXINE Effexor	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.
		PHENELZINE SULFATE	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 (Pamate)	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 TED 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).

176

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. An alternate dosage of 5 mg orally once per day is also included. It may be administered with or without meals. 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. 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. Dutasteride pharmacokinetics has not been investigated in subjects less than 18 years of age. No dose adjustment is necessary in the elderly. 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.

127

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. Berries. A dose of one to two grams of ground, dried, or whole berries daily has been taken by mouth. Tincture. A dose of two to four milliliters (1:4) three times daily has been taken by mouth. Fluid Extract of Berry Pulp. A dose of one to two milliliters (1:1) three times daily has been taken by mouth. 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. Tea. Tea made from berries may not be effective because the proposed active ingredient does not dissolve in water. 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 th to the 22 nd 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.
		SPIRONOLACTONE	
	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). The recommended dose for adults is 50-200 mg per day split into 2-3 doses.

128

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

DRUG CLASS	SECONDARY DRUG CLASS	EXEMPLARY DRUG LISTING	DOSAGE
CLASS OF COMPOUNDS THAT SELECTIVELY MODULATES GABA _A RECEPTORS			
		FLUMAZENIL (Romazicon)	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

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
			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> Standardization: There is no widely accepted standardization or well-studied dosing of miltrone, 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 miltrone (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 be recommended at this 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: Flavonols, including Quercetin,	N.A.

130

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

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

23

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		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. 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. 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. 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

122

TABLE 1- EXEMPLARY LISTING OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AND SUGGESTED DOSAGES FOR USE WITH THI 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. 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. ADULTS Tablets: Administer in divided doses, 2 or 3 times daily, preferably 30 to 45 minutes before meals. 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. FOR CHILDREN, DOSAGES SHOULD BE INITIATED IN INCREMENTS Days 1-3: One 5 mg tablet per day Days 4 -6: Two 5 mg tablets per day Add one pill every fourth day until a dosage of 20 mg per day is achieved. 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

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
			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. 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.

134

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>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.

CLAIMS

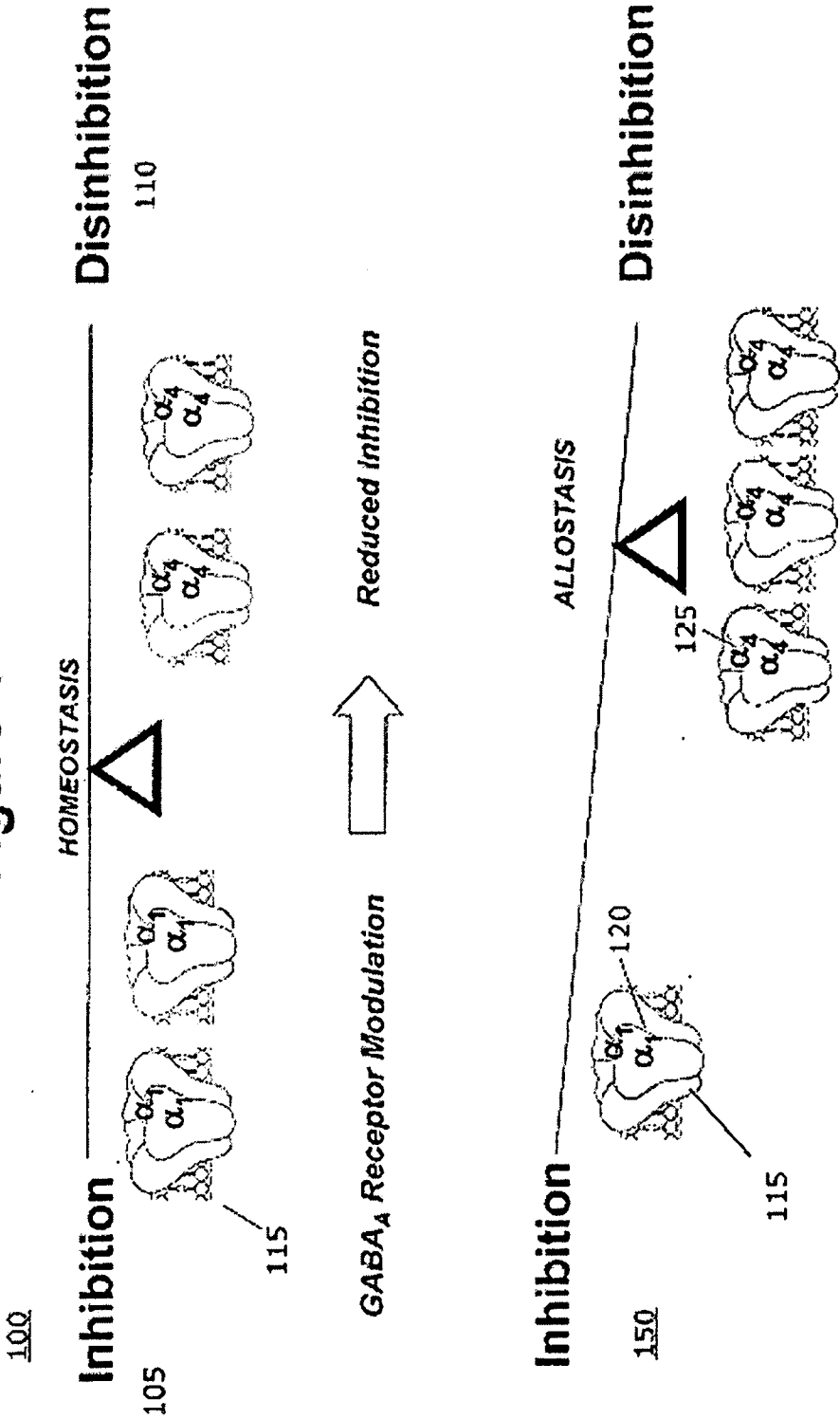
We claim:

1. Use of a GABAA receptor expression modulator in the manufacture of a medicament to treat an anxiety disorder, obsessive compulsive disorder or eating disorder.
2. The use of claim 1 wherein the GABAA 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 an anxiety disorder, obsessive compulsive disorder or eating disorder.
6. The use of claim 5 wherein the neurosteroid production inhibitor is a 5- α -reductase inhibitor.
7. The use of claim 6 wherein the 5- α -reductase inhibitor is finasteride.
8. The use of claim 7 wherein the finasteride is administered at about 5mg/day.
9. A method of treating an anxiety disorder, obsessive compulsive disorder or eating disorder comprising the step of administering a compound that modulates GABA_A receptor expression.
10. The method of claim 9 wherein the 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 period 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.

136

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 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 an anxiety disorder comprising the steps of:
 - assessing a patient for treatment compatibility;
 - preparing the patient for treatment; and
 - administering a compound that modulates GABAA receptor expression to the patient.
23. The method of claim 22 wherein the step of preparing the patient for treatment includes withdrawing a patient from current treatment.
24. The method of claim 22 wherein the step of preparing a patient for treatment includes placing the patient in a state of withdrawal.
25. The method of claim 24 wherein the patient is female and the female patient may be placed in a state of withdrawal by actively modulating the female patient's progesterone cycle with contraceptives.
26. The method of claim 24 wherein the patient may be placed in a state of withdrawal by administering an inhibitor of neurosteroid production.

Figure 1

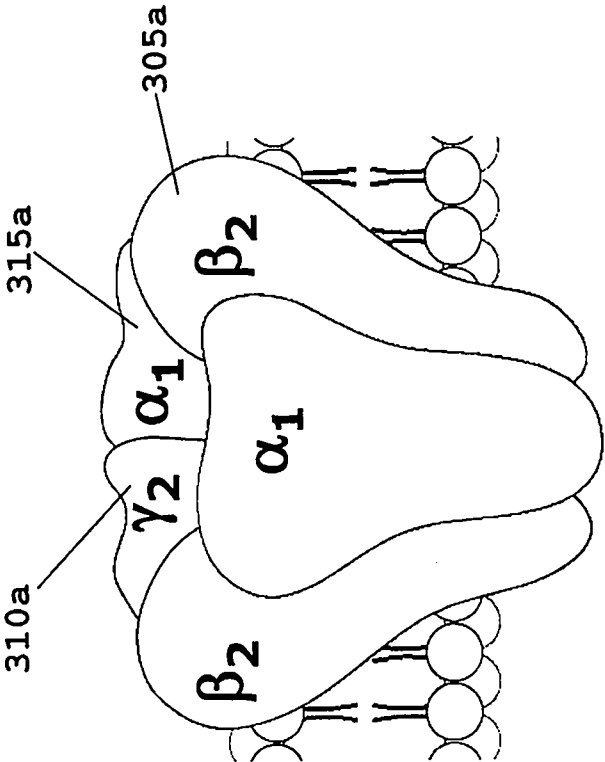


133

139

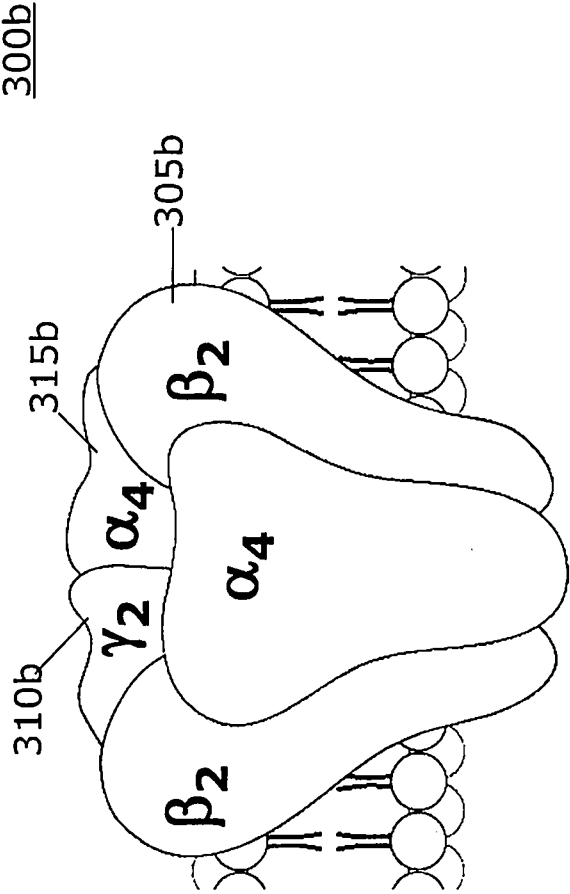
300a

Figure 3a



MD

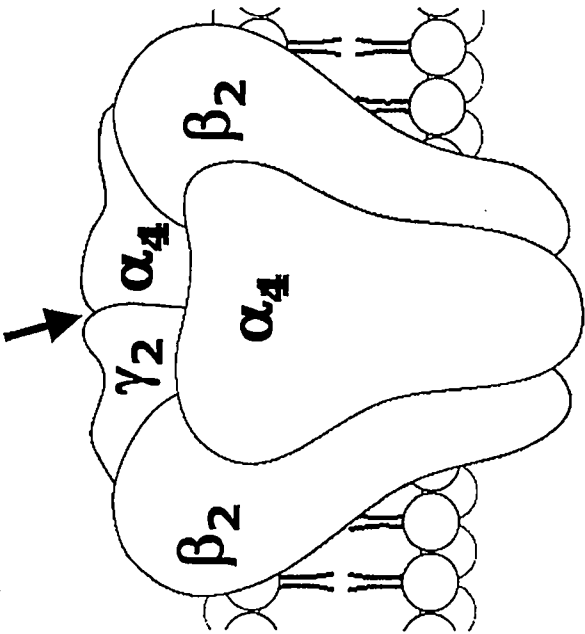
Figure 3b



141

Figure 3c

**BDZ does not bind
at α_4 subunits**

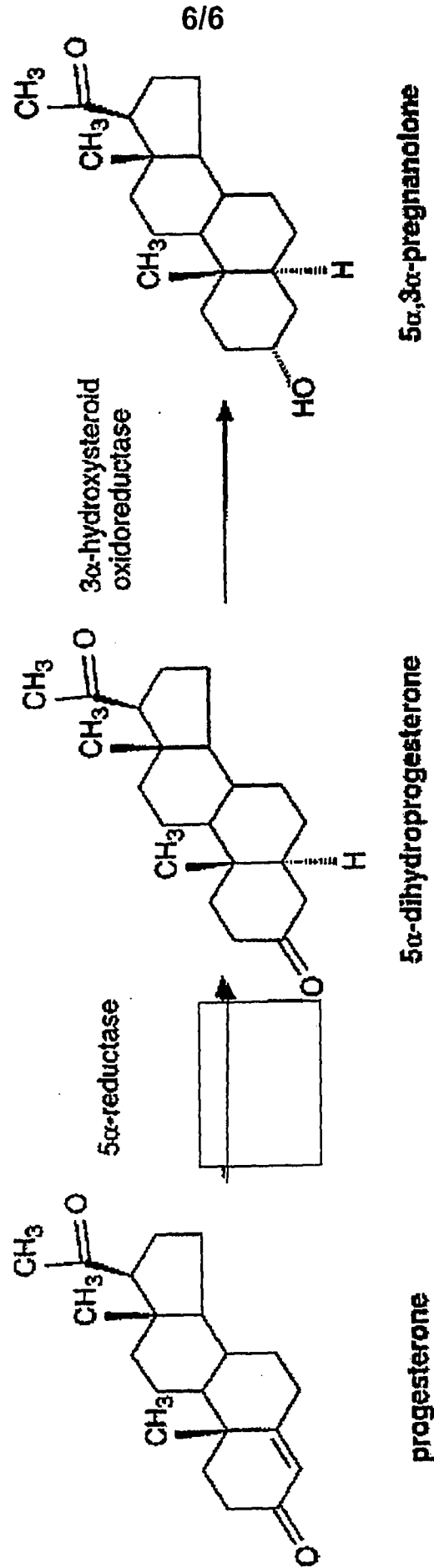


Withdrawal

**Depression
Anxiety
Impulsivity
Dysphoria**

142

Figure 4



MÉTODOS PARA TRATAR AFECCIONES RELACIONADAS CON LA
ANSIEDAD

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", presentado 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 y las composiciones para tratar y aliviar los síntomas asociados con abstinencia neuroesteroide endógena.

La presente invención también se relaciona con una metodología para

25 diagnosticar una persona en un estado de receptor GABA_A alterado. En particular, 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

44

cuantitativamente los niveles de progesterona en un paciente, o, más preferiblemente, con los niveles de alopregnanolona en el cerebro del paciente.

La presente invención también se relaciona con una metodología de
5 tratamiento que, en una primera etapa, mejora la receptividad fisiológica del paciente al tratamiento. En particular, la metodología está dirigida a evitar la regulación hacia arriba de los esteroides neuroactivos endógenos o regular activamente hacia abajo la producción de esteroides neuroactivos endógenos para evitar la tolerancia cruzada. La presente invención también se relaciona con
10 emplear opcionalmente programas de tratamiento convencionales en combinación con los métodos de y las composiciones de la presente invención en un plan de tratamiento comprensivo.

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 sub-unidades receptoras GABAA, tratando así los síntomas de abstinencia, tal como, pero no limitado a, afecciones relacionadas con la ansiedad y afecciones depresivas asociadas con la tolerancia fisiológica a los neuroesteroides endógenos en un plan de tratamiento
20 comprensivo.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con métodos de, dispositivos para, y protocolos de tratamiento para utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que modulan directa o indirectamente
25 GABAA al modular la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 del receptor GABAA.

(45)

La presente invención también se relaciona con una clase de compuestos, y métodos para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas sub-unidades 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 sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o incremente la proporción relativa de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA a la sub-unidad α_4 del receptor GABAA; y c) no origine la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o no origine la disminución de la proporción relativa de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA a la sub-unidad α_4 del receptor GABA_A una vez que la composición ya no está presente en el sistema del paciente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Aunque la mayoría de las afecciones de ansiedad y la depresión responden bien al tratamiento, el tratamiento de largo plazo se requiere convencionalmente para evitar la recurrencia y mantener los niveles de ansiedad. La aproximación habitual estándar para tratar la mayoría de las afecciones de ansiedad es una combinación de terapia de comportamiento cognitiva (CBT) con los compuestos farmacológicos. Típicamente, los compuestos incluyen inhibidores selectivos de retoma de serotonina (SSRI) o anti-depresivos tricíclicos. Los cambios en el estilo de vida pueden incluir ejercicio, descanso adecuado, y nutrición adecuada, además de medidas para aliviar la ansiedad.

La terapia con droga es algunas veces desventajosa porque el paciente se vuelve dependiente del tratamiento de la droga de elección, tal como las benzodiazepinas o los inhibidores selectivos de retoma de serotonina, mejorando así los síntomas de abstinencia relacionados con el estrés. También, los métodos

146

convencionales para el tratamiento fallan porque ellos no manejan los cambios fisicoquímicos que ocurren con las enfermedades relacionadas con la ansiedad.

Lo que se requiere por lo tanto son métodos mejorados de, composiciones para, y protocolos de tratamiento para tratar afecciones relacionadas con la ansiedad.

Lo que también se necesita son métodos mejorados de, composiciones para, y protocolos de tratamiento para tratar las afecciones relacionadas con la ansiedad, en las cuales la patología subyacente de la afección es manejada.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con métodos de 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. En un método de tratamiento, los métodos de, y las composiciones para, modular la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA se utilizan para tratar o mejorar las afecciones relacionadas con la ansiedad y las afecciones de depresión asociadas con la tolerancia fisiológica a neuroesteroides endógenos.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con métodos de, dispositivos para, y protocolos de tratamiento para utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que modulan el GABAA al modular la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 del receptor GABAA. El tratamiento de elección es uno que reajuste el perfil de

MA

composición del receptor GABA, y más específicamente, las sub-unidades GABA_A, en un estado normal o de pre-tolerancia.

Una metodología de tratamiento de fase múltiple de la presente invención
5 emplea uno o más compuestos para reajustar los cambios fisiológicos, y aliviar así un estado de enfermedad, que es causada por el impulso inconsciente del cerebro para aliviar la ansiedad que surge de la desregulación de los neuroesteroides endógenos.

10 En una modalidad, la presente invención está dirigida a tratar indicaciones que surgen del impulso para manejar una "abstinencia" del neuroesteroide endógeno. Específicamente, las enfermedades tal como las afecciones de ansiedad generalizadas; las afecciones de pánico; las fobias específicas y sociales; las afecciones obsesivas compulsivas; las afecciones por estrés post-
15 traumático; y las afecciones de alimentación, incluyendo anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, y afección de alimentación por francachela, tienen, como parte de su causa, una respuesta fisiológica y psicológica biológicamente en detrimento para manejar la ansiedad llevada por la abstinencia de neuroesteroide endógeno.

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 producción de esteroides neuroactivos endógenos para evitar la tolerancia
25 cruzada.

148

La presente invención también suministra métodos que, en una segunda etapa, emplea métodos de, y composiciones para, modular la expresión de ciertas sub-unidades 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 Los métodos se suministran para tratar una afección de ansiedad al administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de receptor GABA_A.

En una modalidad, el método incluye las etapas de evaluar un paciente 15 para compatibilidad de tratamiento; preparar un paciente para el tratamiento; y administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de receptor GABAA a un paciente.

También se suministran métodos para tratar la afección obsesiva 20 compulsiva al administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de receptor GABA_A.

También se suministran métodos para tratar un desorden de alimentación al administrar un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de 25 receptor GABA_A.

La presente invención también suministra una clase de compuestos, y métodos para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA. Más específicamente, el compuesto de elección es uno que a) actúe como un agonista parcial de GABAA; b) inhiba la
5 regulación ascendente de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o incremente la proporción relativa de la sub-unidad α_1 del receptor GABA_A a la sub-unidad α_4 del receptor GABAA; y c) no origine la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o no cause la disminución de la proporción relativa de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA a la sub-unidad α_4 del receptor GABAA una vez que
10 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.

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

Es otro objeto de la invención suministrar métodos y composiciones para tratar los síntomas de afecciones relacionadas con la ansiedad.

20

Otro objeto de la invención es suministrar el uso de un modulador del receptor GABAA en la preparación de un medicamento para tratar una afección de ansiedad, una afección obsesiva compulsiva o una afección de alimentación.

25

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

170

una afección de ansiedad, una afección obsesiva compulsiva o una afección de alimentación.

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

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10

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

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

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

20

La Figura 3a es una primera presentación esquemática de una pluralidad de las sub-unidades del receptor GABAA;

La Figura 3b es una segunda presentación esquemática de una pluralidad
25 de las sub-unidades de receptor GABA_A;

157

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

5

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.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades relacionadas con la ansiedad son causadas por el comportamiento que surge de un deseo intenso a manejar y/o evitar la ansiedad experimentada durante la abstinencia neuroesteroide endógena. Más específicamente, la alopregnanolona neuroesteroide endógena está implicada en el desarrollo y el curso de varias afecciones mentales y de mala adaptación. La alopregnanolona modula el comportamiento y las respuestas bioquímicas a estrés agudo y crónico, ansiedad, depresión, agresividad, convulsiones, anestesia, sueño, memoria, dolor y sentimiento, similar al efecto del GABA. La alopregnanolona actúa por vía de por lo menos dos mecanismos, que incluyen regular hacia arriba e indirectamente la unión del GABA al receptor GABA_A, incrementando así el flujo de iones cloruro hacia el canal de ión, o al incrementar directamente el flujo de iones cloruro al canal de ión. El mecanismo se describe con gran detalle adelante.

152

Un método para manejar la abstinencia de neuroesteroide endógena es acoplarse en actividades que incrementen la producción de neuroesteroide endógeno, tal como actividades que originen estrés. El estrés activa respuestas adaptativas y rompe la homeóstasis – el balance interno del cerebro. La homeóstasis puede hacer auto-corrección permitiéndole al cerebro re-ganar su equilibrio normal, o hacer que el cerebro esté en un estado de sobre-activación o infra-activación. La alóstatas es el término utilizado para describir estas respuestas adaptativas y se caracteriza además por la capacidad del cerebro a mantener la estabilidad u homeóstasis a través del cambio. Cuando los sistemas involucrados en la alóstatas no se ponen en alerta cuando no se necesita, o no se activan cuando se necesita, el cerebro experimenta un impulso a manejar este estado inactivo o constantemente activo, a menudo exhibido en la forma de ansiedad o adicción a las drogas.

Un incremento en el estrés ha mostrado que incrementa los niveles de neuroesteroides endógenos en el cuerpo y puede algunas veces resultar en la tolerancia al neuroesteroide. La ansiedad es el resultado de la supresión o de la abstinencia subsecuente de este nivel creciente de neuroesteroides. Aunque acoplar en actividades que originan estrés no incrementa el nivel de neuroesteroides endógenos, este fenómeno puede tener efectos de detrimento sobre el resto del cuerpo, particularmente si el estrés inducido es fisiológicamente peligroso, es decir, aguantar hambre en el caso de la anorexia o vomitar en el caso de la bulimia. Consecuentemente, numerosas enfermedades y afecciones relacionadas con el estrés, relacionadas con la ansiedad o la depresión pueden ser más precisamente caracterizadas como enfermedades además caracterizadas y originadas por una necesidad individual de evitar los efectos adversos. Esta pérdida de control inhibitor contribuye a la adicción a las drogas y al



comportamiento irracional para acoplarse en actividades sin importar las consecuencias.

Se ha demostrado que la abstinencia del $3\alpha,5\alpha$ -alopregnanolona neuroesteroide después de la administración crónica de la progesterona, incrementa la ansiedad y la regulación hacia arriba de la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA. En un sujeto no tolerante, el receptor GABAA más común en el cerebro es el receptor $\alpha_1\beta_2\gamma_2$, también denominado como un receptor sensible a la benzodiazepina. Luego de la abstinencia de neuroesteroide endógeno o una disminución en el nivel de la progesterona, la cantidad de las sub-unidades α_1 disminuye con relación a la cantidad de las sub-unidades α_4 . La abstinencia del neuroesteroide endógeno a menudo causa síntomas de depresión, ansiedad e impulsividad, en razón a que la toma de GABA se disminuye debido al número reducido de sub-unidades α_1 del receptor GABAA con relación a las sub-unidades α_4 del receptor GABA_A. Así, la regulación del neuroesteroide endógeno, y más específicamente, la fluctuación de la alopregnanolona, está implicada en una variedad de afecciones de ansiedad y afecciones depresivas.

En una modalidad, la presente invención está dirigida a tratar indicaciones que surgen del impulso a manejar una "abstinencia" de neuroesteroide endógeno. Específicamente, las enfermedades tales como la afección de ansiedad generalizada; la afección de pánico; las fobias específicas y sociales; las afecciones obsesivas compulsivas; las afecciones por estrés post-traumático; los desordenes en la alimentación, incluyendo la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, y el desorden de alimentación por francachelas; el síndrome de ovario policístico y sus estados de enfermedad relacionados; y el síndrome metabólico y sus estados de enfermedad relacionados, tienen, como parte de su causa, una

154

respuesta fisiológica y psicológica biológicamente de detrimento a manejar la ansiedad inducida por abstinencia de neuroesteroide endógeno.

Como se mencionó anteriormente, ciertas afecciones depresivas, que
5 incluyen pero no están limitadas a afección depresiva mayor, afección distímica, y afección afectiva estacional (SAD), también puede estar ligadas a la fluctuación de alopregnanolona, y tener, como parte de su origen, una respuesta fisiológica y psicológica biológicamente de detrimento a manejar la ansiedad inducida por abstinencia de neuroesteroide endógeno.

10

Así, cuando el receptor GABAA se des-regula, la manifestación clínica de esta desregulación es inicialmente ansiedad. Además, la ansiedad está a menudo acompañada por un comportamiento compulsivo. Ciertos comportamientos compulsivos, tales como pero no limitados al abuso de drogas, el juego, la
15 actividad sexual compulsiva, la ingesta compulsiva, y la actividad compulsiva con los video juegos, puede conducir a la euforia creciente, la producción de neuroesteroide y a la simulación del cerebro. La discontinuación subsecuente de estas actividades puede dar como resultado el síndrome de abstinencia que se manifiesta en sí mismo a través de una ansiedad elevada y a una desregulación
20 del regulador GABA_A.

Los hábitos de ingesta compulsivos pueden conducir a la obesidad. La compulsión a comer cantidades excesivas de comida se puede atribuir, en parte, al consumo de ciertos alimentos estimulantes del SNC. Las comidas estimulantes
25 del SNC resultan en unos niveles de neuroesteroide endógeno incrementados. Tanto la tolerancia a ciertas comidas como la discontinuación posterior a los hábitos de ingesta compulsivos pueden dar como resultado el síndrome de

155

abstinencia que se manifiesta en sí mismo a través de una ansiedad elevada y a una desregulación del regulador GABA_A. La tolerancia también está asociada con una necesidad creciente a una comida o un grupo de comidas particular que suministre estímulo al SNC para incrementar los neuroesteroides. Puede ser posible reducir o eliminar efectivamente esta tolerancia a ciertos alimentos al tratar la ansiedad asociada con la abstinencia de una comida o grupo de comidas particular. El resultado de esto sería una necesidad decreciente por la comida que sería benéfica para la pérdida de peso.

Adicionalmente, al tratar la ansiedad asociada con las dietas restrictivas de calorías, puede ser posible estructurar un protocolo de tratamiento de dieta que posibilite un mayor cumplimiento de los pacientes. Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, las guías de dietas estrictas son a menudo un componente importante de mantenimiento de la cirugía post-bariátrica de tratamiento. La cirugía bariátrica no maneja la fisiología subyacente detrás de la ingesta compulsiva, sin en su lugar la sintomatología física. Reduciendo o eliminando la tolerancia asociada con ciertos alimentos al tratar la ansiedad asociada con la abstinencia de estos alimentos es un método de mantener la cirugía post-bariátrica de cumplimiento del paciente.

20

Además, ciertas afecciones neurodegenerativas pueden estar relacionadas con la desregulación del receptor GABAA. La desregulación del receptor GABAA, en una modalidad, origina la cantidad de la sub-unidad α_4 a incrementarse con relación a la cantidad de sub-unidad α_1 . El receptor GABAA que contiene la sub-unidad α_4 es menos sensible a los efectos del GABA. Como resultado, los niveles tónicos del GABA se pueden incrementar, conduciendo a la apoptosis neuronal y a la desaferación de las células cerebrales especializadas. El resultado puede ser

25

156

una afección neurodegenerativa, incluyendo, pero no estando limitada a la enfermedad de Alzheimer, a la demencia relacionada con la edad, la esquizofrenia, y la enfermedad de Parkinson.

5 La presente invención está dirigida así a métodos de y composiciones para tratar y ayudar los síntomas y la enfermedad asociada con las indicaciones causadas por un manejo fisiológico para aliviar una sensación de ansiedad. Más específicamente, la presente invención está dirigida a métodos de y a composiciones para tratar y ayudar los síntomas asociados con la abstinencia de
10 neuroesteroide endógeno.

La presente invención también está dirigida a la metodología para diagnosticar una persona en un estado de receptor GABA_A alterado. En particular, la metodología está dirigida a determinar la receptividad relativa de un paciente a
15 las metodologías de tratamiento de la presente invención al medir cualitativa o cuantitativamente los niveles de progesterona en un paciente, o, más preferiblemente, a los niveles de alopregnanolona dentro del cerebro del paciente.

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

25

En una modalidad la presente invención está dirigida a emplear opcionalmente programas de tratamiento convencionales antes de o en conjunto

157

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
5 tratamiento que, en una segunda etapa, emplea los métodos de y las composiciones para modular la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA, tratando así los síntomas de abstinencia, tal como las afecciones relacionadas con la ansiedad y las afecciones depresivas, asociadas con la tolerancia fisiológica a los neuroesteroides endógenos.

10

Más específicamente, la presente invención está dirigida a los métodos de, 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 sub-unidad α_4 del receptor GABAA con
15 relación a la sub-unidad α_1 del receptor GABAA.

La presente invención también está dirigida a una clase de compuestos, y métodos para identificar tales compuestos, que modulan la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABA_A. Más específicamente, el compuesto de
20 elección es uno que a) actúe como un agonista parcial del GABAA; b) inhiba la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o incremente la proporción relativa de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA a la sub-unidad α_4 del receptor GABAA; y c) no origine la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o no origine la disminución de la proporción relativa de la sub-
25 unidad α_1 del receptor GABAA a la sub-unidad α_4 del receptor GABAA una vez que la composición ya no está presente en el sistema del paciente.

138

II. EL SISTEMA GABAérgico

a. ÁCIDO GAMA –AMINOBUTÍRICO (GABA)

5 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 gultamato, es importante en la función del cerebro, como un neurotransmisor excitatorio y como un precursor para la síntesis
10 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.

15 b. TIPOS DE RECEPTOR GABA

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
20 receptores metabotrópicos, que son receptores acoplados a la proteína G que abren los canales de ión por vía de los intermediarios. El glutamato y el GABA median sus acciones por medio de la activación de sus receptores.

Los receptores GABA ionotrópicos (receptores GABAA) están basados en
25 la presencia de ocho familias de sub-unidades que consisten de 21 sub-unidades (α_{1-4} , β_{1-4} , γ_{1-4} , δ , ϵ , π , θ , ρ_{1-3}) y despliega una homogeneidad extraordinariamente estructural. Los receptores GABAA están compuestos de cinco sub-unidades

159

homólogas circularmente dispuestas y son sitios importantes de la activación de la droga. Más a menudo, los isómeros del receptor GABAA comprenden dos sub-unidades α , dos sub-unidades β y una sub-unidad γ . Los receptores GABA metabotrópicos (receptores GABA_B) consisten de dos sub-unidades: GABA_{B1} y GABA_{B2} - las respuestas fisiológicas que siguen a la activación de los receptores GABA_B requieren el co-ensamblamiento de los receptores GABA_{B1} y GABA_{B2} - GABA_C también existen nativamente.

c. SUB-UNIDADES DE RECEPTOR GABAA

10

El sistema receptor GABAA está implicado en un número de afecciones del sistema nervioso central, haciendo los ligandos del receptor GABAA potenciales agentes terapéuticos. Los receptores GABAA son canales de iones de puerta de ligando que pertenecen a la misma super familia de los receptores como los receptores de la glicina, los nicotínicos colinérgicos, y la serotonina 5HT₃. La función mejorada de varios receptores GABA_A cuenta para las acciones principales de las benzodiazepinas, descritas en gran detalle adelante. Además, un número de compuestos han exhibido selectividad funcional para los receptores GABAA.

20

El complejo del receptor GABA_A es una estructura de proteína receptora pentamérica formada al co-ensamblar las sub-unidades de siete diferentes clases. Cinco sub-unidades 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 nicotínicos involucran las rotaciones de las sub-unidades en el dominio de unión del ligando. Asumiendo que los receptores GABAA utilizan un mecanismo similar

25

160

para la abertura del canal, en razón a que los receptores GABA_A pertenecen a la misma super familia como los receptores de acetilcolina nicotínicos, los sustituyentes grandes pueden interferir con la abertura del canal (impedimento estérico) que resulta en los efectos antagónicos de ciertos compuestos. Además, 5 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.

La combinación particular de las sub-unidades produce los receptores con 10 diferentes propiedades farmacológicas y fisiológicas, sin embargo, la composición del receptor GABA_A no es inmutable. La abstinencia de las benzodiazepinas ansiolíticas, que producen sus efectos al facilitar la inhibición mediada por el receptor GABA_A, produce un incremento en los niveles de mRNA de estado continuo del mRNA de la sub-unidad α_4 y β_1 tanto en el cortex como en el 15 hipocampo. Se debe notar que la sub-unidad δ está a menudo asociada con los subtipos del receptor GABA_A que contiene la sub-unidad α_4 .

Los receptores GABA y GABA_A están involucrados en estados de enfermedad tales como ataques, depresión, ansiedad y desordenes del sueño. El 20 GABA y algunos de los otros agonistas receptores del GABA_A 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 sub-unidad α y una β . Las benzodiazepinas clásicas, sin embargo, tales como el diazepam y el 25 flunitrazepam, se unen a un sitio alostérico localizado en la interfase entre una sub-unidad α y una sub-unidad γ .

161

Más específicamente, el GABA se une a la hendidura entre las sub-unidades α y β , 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 amino ácidos conducen a un amplio espectro de agonistas GABAA específicos. Algunas de 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 sub-unidad α particular en los receptores GABAA confiere selectividad para ciertas drogas. Diferentes sub-unidades α 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 éstas drogas, reduciendo 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 expresión de los genes que codifican varias sub-unidades GABAA. Estos cambios en la expresión del gen alteran la sensibilidad de los receptores GABAA a sus moduladores farmacológicos y resaltan 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 benzodiazepina así como también la eficacia de estos ligandos. Por ejemplo, los agonistas de benzodiazepina clásicos (por ejemplo, diazepam), imidazopiridinas, imidazoquinolones y pirazolopirimidinas no muestran afinidad por o eficacia en los receptores GABA_A que contienen las sub-unidades α_4 o α_6 .

La composición de la sub-unidad 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 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_A específicos se puede afectar por varios moduladores fisiológicos o farmacológicos, incluyendo pero no limitados a, los agentes farmacológicos, los neuroesteroides endógenos, y el alimento.

Por ejemplo, la exposición a largo plazo y la abstinencia posterior de las benzodiazepinas, zalcipon, Zolpidem, o neuroesteroides da como resultado cambios selectivos en la expresión del mRNA del receptor GABA_A específico, incluyendo un incremento del mRNA de la sub-unidad α_4 , y las sub-unidades de

183

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 y la posterior abstinencia conducen a un cambio en la composición de sub-unidad del receptor, y estos nuevos receptores sintetizados responden menos a las benzodiazepinas. La regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 , sin embargo puede estar necesariamente acoplada con la regulación hacia abajo de otras sub-unidades para el desarrollo de la dependencia a la benzodiazepina.

10

La abstinencia del zalcipon o Zolpidem, como aquellas del diazepam, indujeron un incremento marcado en la cantidad del mRNA de la sub-unidad α_4 . Estos efectos del zalcipon y el Zolpidem sobre la expresión del gen receptor GABAA son consistentes con la responsabilidad a la tolerancia reducida de estas drogas, comparadas con aquellas del diazepam, así como también con su capacidad a inducir tanto la dependencia física como el síndrome de abstinencia.

15

La abstinencia al etanol induce el incremento en las cantidades del mRNA sub-unidad α_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_A, los cuales entren las corrientes Cl⁻ 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

20

25

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 sub-unidad α_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 sub-unidad α_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 μ M de flumazenil potencia la corriente Cl evocada por GABA consistente con la regulación hacia arriba inducida por la abstinencia del etanol de la sub-unidad α_4 en estas células. La sustitución de 10 μ M de diazepam o de 100 mM de GHB para etanol niega la modulación positiva de 3 μ M de flumazenil inducidos por la abstinencia del etanol.

La presencia de la sub-unidad α_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 sub-unidad específica del receptor. Además, el

5 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 de la sub-unidad específica del receptor. La observación de que el incremento inducido por la abstinencia de etanol en la

10 expresión del gen de la sub-unidad α_4 en células de gránulos cerebelar 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 sub-

15 unidad α_4 inducida por la abstinencia de etanol podría por lo tanto contribuir al desarrollo de los síntomas de abstinencia sensibles al diazepam en humanos.

III. GABA Y NEUROESTEROIDES

Las caracterizaciones del papel de los receptores GABAA requieren un

20 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

25 tales cambios podrían también subyacer la modulación fisiológica de los receptores GABAA por medio de los compuestos endógenos tales como los neuroesteroides.

166

Los esteroides neuroactivos 3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona (alopregnanolona) y 3 α ,21-dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona (alotetradihidrodesoxicorticosterona, 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.

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 GABA_A, 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_A. 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 α -OH-5 α -pregnan-20-ona, o 3 α ,5 α -THP) en cerebros humanos. La desregulación del receptor GABA_A inducido por alopregnanolona se ha ligado cercanamente a las principales enfermedades relacionadas con ansiedad, ligando así la ansiedad a la

5 "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

10 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.

15 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_A tales como las benzodiazepinas, los barbituratos, y el etanol. Así, las acciones de los esteroides neuroactivos sobre el

20 receptor del transmisor tradicional en el cerebro conducen a alteraciones en la composición de la sub-unidad del receptor GABA_A 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 sub-unidad α_4 del

25 receptor GABAA en el hipocampo. También se ha demostrado que la administración crónica de la progesterona inhibe la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA y/o suprime la actividad receptora.

168

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
5 administración crónica. El incremento en la excitabilidad neuronal se ha atribuido a la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_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 α_4 evita las propiedades de abstinencia.

10 El incremento en la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 al receptor GABA_A 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 sub-unidad α_4 del receptor GABAA en relación con la sub-unidad α_1 del receptor
15 GABA_A; y 2) las composiciones, tanto exógenas o endógenas que resultan en el incremento de la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABA_A de la disminución de la expresión de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA.

Ciertas sustancias, tanto endógenas como exógenas, pueden originar las
20 modificaciones en el control alostático del GABA_A 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 respuesta neuroprotectora, neuroesteroide. En general, entre más neuroexcitatoria la sustancia, se logrará una mayor respuesta neuroesteroide. Con la regulación
25 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

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.

5 En el curso de esta "abstinencia", ciertas sub-unidades de receptor GABAA 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 sub-unidades α_1 al receptor GABA_A del cerebro disminuyen en cantidades relativas a las sub-unidad α_4 del receptor GABAA. Como resultado de la

10 "abstinencia" del neuroesteroide y la subsecuente regulación hacia arriba de las sub-unidad α_4 con relación a las sub-unidad α_1 , el receptor GABA ya no es efectivamente modulado por el GABA₅ y, por lo tanto, da como resultado en que la persona experimente una sensación mayor de ansiedad.

15 En una modalidad, el grado de control inhibitor disminuido del individuo sobre sus pensamientos es originado por la modificación de la receptividad de los receptores GABA_A 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 GABAA. Cuando el usuario

20 cesa el consumo de la sustancia exógena, debido a los cambios en la composición del receptor GABAA luego de la abstinencia (es decir, la cantidad relativamente creciente de sub-unidades α_4 del receptor GABAA comparados con las sub-unidades α_1 del receptor GABA_A), el receptor no es efectivamente modulado por el GABA, originando así ansiedad.

25

La Figura 1 ilustra el espectro entre la inhibición y la desinhibición por vía de la modulación alostérica directa y/o indirecta del GABA_A. El espectro 100 describe

170

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 GABAA 115 puede dar como resultado un incremento en el agonismo GABA y así un incremento en la inhibición, ansiólisis, amnesia, y
5 sedación, y aún un estado comatoso.

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
10 ambas sustancias endógena y exógena, existe un incremento marcado en la sub-unidad α_4 120 en relación con la sub-unidad α_1 125 del receptor GABAA 115, como se muestra en el espectro 150. El incremento de la sub-unidades α_4 120 del receptor GABAA 115 origina que el receptor se vuelva insensible a las benzodiazepinas y a otras composiciones que actúan luego y/o mejoran la función
15 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 dirigir este estado inactivo o constantemente activo, a menudo exhibido en la forma de ansiedad o anhelos.

20

IV. ANSIEDAD E INHIBICIÓN

La ansiedad se puede definir de una pluralidad de formas, incluyendo una emoción vaga no placentera que se experimenta por anticipado por alguna mala
25 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

171

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 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.

10

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 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 del cortex prefrontal de la persona 205, que incluye el cortex 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 áreas de núcleo accumbens 220 y los ventrosegmentarios 225 del cerebro.

25

Cuando se regulan normalmente, el cortex 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

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 del cortex orbitofrontal 210 para ejercer el control sobre los pensamientos de la persona y, por lo tanto, un grado disminuido de control inhibitor.

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 sobre sus pensamientos. Por lo tanto, es el manejo fisiológico para dirigir las sensaciones de ansiedad las que le causan a un individuo involucrarse concientemente en comportamientos que podrían clasificarse como auto-destructivos, tales como el abuso de sustancias.

15

En la ausencia de una solución para dirigir la ansiedad, una persona está 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 fisiológica a varias sustancias, tanto exógenas como endógenas.

Las sustancias exógenas, tales como los opiodes, benzodiazepinas, canabis, cafeína, nicotina, y otras drogas, directa o indirectamente afectan la funcionalidad del receptor GABA_A y, cuando aquellas sustancias exógenas que son retenidas de un individuo, causan la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor

25

173

GABAA (en lo sucesivo denominada de manera general como sub-unidades α_4) para incrementarse con relación a la expresión de la sub-unidades α_1 .

En particular, durante el uso, tales sustancias pueden directa o indirectamente estimular el GABA_A por vía de la senda mediada por neuroesteroide. Cuando aquellas sustancias son posteriormente retenidas, la cantidad de sub-unidades α_4 con relación a las sub-unidades α_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 reversible, a saber cuando las sub-unidades α_4 ya no se regulan hacia abajo con relación a las sub-unidades α_1 . Como se describió anteriormente, cuando tal patofisiología se establece, el receptor GABAA se vuelve por lo tanto menos 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.

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. 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 aspartame, en razón a que la cocaína es más potente y ésta requiere una dosis umbral disminuida de cocaína para elevar los niveles de los esteroides activos GABA. La Calificación GS

174

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 benzodiazepina 300a. Del receptor GABAA comprende una pluralidad de sub-
5 unidades, incluyendo dos sub-unidades β_2 305a, una sub-unidad γ_2 310a, y dos sub-unidades α_1 315a. Al afectar la funcionalidad de la expresión de las sub-unidad del receptor mRNA, ciertas sustancias endógenas y exógenas originan la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA a incrementarse con relación a
10 la expresión de la sub-unidad α_1 . En relación a la Figura 3b, el receptor GABAA modificado 300b comprende una pluralidad de sub-unidades, incluyendo dos sub-unidades β_2 305b, una sub-unidad γ_2 310b, y dos sub-unidades α_4 315b. Como se muestra en la Figura 3c, el receptor GABA_A se vuelve por lo tanto menos sensible a las benzodiazepinas y efectivamente, la modulación por el neurotransmisor
15 GABA, es menos capaz de ejercer el control inhibitor sobre los pensamientos y el comportamiento del individuo.

Las sustancias endógenas también pueden tener efectos similares. Específicamente, los esteroides moduladores del GABA, tales como la
20 progesterona y la desoxicorticosterona (DOC) y sus metabolitos alopregnanolona y tetrahydrodesoxicorticosterona respectivamente, afectan la funcionalidad del receptor GABAA y así, cuando la progesterona o el DOC se disminuyen o "retiro" en un individuo, causa la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA para incrementarse con relación a la expresión de la sub-unidad α_1 .

25

Además, un incremento en el nivel del neuroesteroide endógeno está asociado con la tolerancia. Así, vinculándose en actividades que incrementen la

175

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 sub-unidades α_4 ya no se regulan hacia abajo con relación a las sub-unidades α_1 . Esta pérdida del control inhibitor 5 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 10 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 GABAa pueden resultar en la inhibición o desinhibición reducida de ese sistema particular. Así, se puede determinar si un sistema primario es des-regulado, y así desinhibido, a menudo 15 notado porque un paciente exhibe una indicación particular o estado de enfermedad, y más específicamente, un estado de enfermedad donde mayores 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 des-regulado, 20 entonces se puede determinar si un sistema inhibitor se desinhibe o des-regula, y si ese sistema inhibitor es reestablecido en la presencia de los neuroesteroides endógenos, tales como la alopregnanolona y la progesterona.

Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, la prolactina inhibe la dopamina, 25 y así cuando un paciente presenta niveles bajos de dopamina, se sugiere que la prolactina no este siendo sometida a retroalimentación inhibitoria, dando como resultado niveles crecientes de prolactina. Los niveles crecientes de prolactina

176

pueden ser, por lo menos en parte, debidos a la desregulación del receptor GABA_A, y así a la desinhibición.

V. COMPOSICIONES UTILIZADAS EN LAS METODOLOGÍAS DE 5 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
10 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 estabilizantes, que incluyen portadores farmacéuticamente aceptables o excipientes adecuados para formar la administración de dichas composiciones
15 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.

20

La Tabla 1 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
25 compuestos.

a. COMPUESTOS QUE INHIBEN LA PRODUCCIÓN NEUROESTEROIDE

177

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 α -dihidroprogesterona a alopregnanolona.

Como se muestra en la Figura 4, la progesterona se convierte primero a 5 α -dihidroprogesterona por vía de una enzima denominada 5 α -reductasa. La 5 α -dihidroprogesterona es luego convertida a 5 α ,3 α -pregnanolona (alopregnanolona) por vía de la enzima 3 α -hidroxiesteroide oxidoreductasa.

Se hará ahora referencia a las clases específicas de inhibidores de 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 expertise 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 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 de ejemplo es la finasterida o análogos o derivados de éste. Preferiblemente, el inhibidor 5 α -reductasa es capaz de actuar como un inhibidor Tipo I, un inhibidor Tipo II, o una combinación de éstos, e inhiben la enzima 5 α -reductasa de convertir

178

la progesterona a 5 α -dihidroprogesterona y así de crear el metabolito de progesterona alopregnanolona.

Existen regimenes de dosificación habitualmente aceptados para los
5 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 individuo más receptivo al tratamiento.

10 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 α -dihidroprogesterona en alopregnanolona. Una 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa de ejemplo es la indometacina o los análogos o derivados de ésta. Existen regimenes de
15 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.

20

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
25 por la administración previa de un bloqueador de 3-alfa-hidroxiesteroide oxidoreductasa tal como la indometacina.

179

i. INHIBIDORES 5 α -REDUCTASA

Los inhibidores de la 5 α -reductasa son un grupo de drogas con actividad anti-androgénica que disminuye efectivamente la cantidad de la enzima 5 α -
5 reductasa e inhiben así la producción neuroesteroide.

1. FINASTERIDA

La finasterida es un compuesto 4-azaesteroide sintético, y es un inhibidor
10 de 5 α -reductasa. La finasterida es 4-azaandrost-1-eno-17-carboxamida, 1V-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-, (5 α , 17 β)-. La fórmula empírica de la finasterida es C₂₃H₃₆N₂O₂ y su peso molecular es 372.55.

La finasterida es un inhibidor de 5 α -reductasa competitivo y específico. La
15 finasterida no tiene afinidad por el receptor andrógeno y no tiene efectos androgénicos, antiandrogénicos, estrogénicos, antiestrogénicos, o progestacionales.

La progesterona es metabólicamente convertida al esteroide neuroactivo
20 potenciador del receptor GABA_A alopregnanolona por las isoenzimas 5 α -reductasa seguido por la oxidoreducción del 3 α -hidroxiesteroide. La finasterida actúa como un inhibidor 5 α -reductasa competitivo y bloquea así la producción de la alopregnanolona de la progesterona.

25 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

80

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.

2. DUTASTERIDO

La dutasterida es un compuesto 4-azasteroide sintético que es un inhibidor selectivo de tanto las isoformas Tipo I como Tipo II del esteroide 5α -reducraza, una enzima intracelular. La dutasterida es químicamente designado como $(5\alpha,17\beta)$ -N-{2,5 bis(trifluorometil)fenil}-3-oxo-4-azandrost-1-eno-17-carboxamida. La fórmula empírica de la dutasterida es $C_{17}H_{30}F_6N_2O_2$, que representa un peso molecular de 528.5.

Como un inhibidor de la 5α -reductasa Tipo I y Tipo II, la dutasterida inhibe la conversión de la progesterona a alopregnanolona. La dutasterida no se une al receptor andrógeno humano.

20

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 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

181

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
5 disminuido en intercurso sexual, desempeño o deseo sexual disminuido, 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.

10 3. OTROS INHIBIDORES 5 α -REDUCTASA

La presente invención también comprende el uso de otros inhibidores de 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
15 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 α -reductasa.

La presente invención también comprende el uso de fuentes orgánicas de
20 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 α -
reductasa. Algunos estudios sugieren que ésta puede ser comparable a finasterida
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.

25

i.i. Otros Inhibidores de la Producción Neuroesteroide

La presente invención incluye además el uso de bloqueadores de 3 α -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 α -hidroxi esteroide oxidoreductasa, en una modalidad, se utiliza indometacina. La indometacina es una droga anti-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.

15

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 SUB-UNIDADES DEL RECEPTOR GABA_A

25

183

Los estudios de biología molecular han revelado un alto grado de heterogeneidad estructural de los receptores GABAA. El desarrollo del subtipo selectivo o los compuestos específicos 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 GABAA.

Las caracterizaciones del papel de los receptores GABA_A requieren un entendimiento de los mecanismos por medio de los cuales se regula la 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 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 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 sub-unidades del receptor GABAA. Con base en esta información, ciertas composiciones se pueden clasificar de acuerdo con los cambios que ellas causan en la sub-unidades GABAA. Además, en razón a que el sitio de unión GABA en el receptor GABA_A está localizado en la interfase entre las sub-unidades α y β , los antagonistas GABAA se pueden unir a y estabilizar una conformación receptora inactiva distinta.

184

La presente invención está así dirigida hacia una clase de compuestos que modulan la expresión de ciertas sub-uniades del receptor GABA_A. Más específicamente, el compuesto es aquel que sirve como un agonista al receptor GABAA, y más específicamente, a la sub-unidad α_4 o la sub-unidad α_6 , y es capaz de potenciar positivamente el GABA habitual.

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 sub-unidad α_4 y/o incremente la cantidad de la sub-unidad α_1 con relación a la cantidad de la sub-unidad α_4 ; y c) no origine la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 y/o no haga que la cantidad de la sub-unidad α_4 se incremente con relación a la cantidad de sub-unidad α_1 una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

Los cambios en la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_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 sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 del receptor GABAA y viceversa; 2) composiciones que resultan en la disminución de la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA o el incremento de la expresión de la sub-unidad α_1 del receptor GABAA; y 3) composiciones que no modifican los niveles de sub-unidad existentes, pero en lugar evitan la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA.

Así, el compuesto de elección es aquel que efectúa un incremento en la expresión de la sub-unidad α_1 del receptor GABA_A con relación a la expresión de la sub-unidad α_4 . Este incremento en la expresión de la sub-unidad α_1 se puede

1/25

efectuar por uno o más de los siguientes: a) regulación hacia arriba de la expresión de las sub-unidades α_1 ; b) regulación hacia abajo de la expresión de las sub-unidades α_4 ; c) enmascarar las sub-unidades α_4 ; o d) evitar la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 .

5

El enfoque es así en la utilización de un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA, y más específicamente, mueve el balance relativo de la sub-unidad α_4 a la sub-unidad α_1 más cercana al estado normal desde un estado anormal,

10 alostático.

i. Flumazenil

En una modalidad, la presente invención se relaciona con el uso de una

15 cantidad terapéuticamente efectiva de una droga, y más específicamente, una que module la expresión de las sub-unidades 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]

20 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,

25 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 sub-unidad α_4 y/o incrementa la cantidad de la sub-unidad α_1 con relación a la cantidad de la sub-unidad α_4 , y no origina la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 y/o no origina que la cantidad de sub-unidad α_4 se incremente con relación a la cantidad de sub-unidad α_1 una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

i i. Miltirona

En otra modalidad, el compuesto puede comprender miltirona, como se describe en Mostallino et al., "Inhibition by miltirone of up-regulation of GABAA receptor α_4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

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 sub-unidad α_4 y/o incrementan la cantidad de la sub-unidad α_1 con relación a la cantidad de la sub-unidad α_4 , y no originan la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 y/o no hacen que la cantidad de la sub-unidad α_4 se incremente con relación a la cantidad de la sub-unidad α_1 una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente.

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

187

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_A, inhibe la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 , y no originan la regulación hacia arriba de la sub-unidad α_4 una vez que el compuesto ya no está presente en el sistema del paciente. Aunque un experto 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 α_4 subunit mRNA by ethanol withdrawal in hippocampal neurons", European Journal of Pharmacology, 494 (2004) 83-90.

VI. METODOLOGÍAS DE TRATAMIENTO NOVEDOSO

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 sub-unidades del receptor GABAA. La presente invención por lo tanto trata síntomas asociados con la tolerancia fisiológica a una abstinencia de ciertos esteroides, y en particular neuroesteroides endógenos, en el contexto de un plan de tratamiento comprensivo de tratamiento de comportamiento y/o farmacológico.

Más específicamente, la presente invención se relaciona con métodos de, dispositivos para, y protocolos de tratamiento para utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que modulan el GABAA al modular la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 del receptor GABAA. El tratamiento que se selecciona es aquel que reajusta el

AB

perfil composicional del receptor GABA, y más específicamente, las sub-unidades GABAA, en un estado normal o de pre-tolerancia.

La metodología de tratamiento de fase múltiple de la presente invención
5 emplea uno o más compuestos para reajustar los cambios fisicoquímicos, y así aliviar un estado de enfermedad, que son causados por el manejo inconciente del cerebro para aliviar la ansiedad que surge de la desregulación de los neuroesteroides endógenos.

10 En una modalidad, la presente invención está dirigida a tratar indicaciones que surgen del manejo para dirigir una "abstinencia" del neuroesteroide endógeno. Específicamente, las afecciones relacionadas con la ansiedad tales como la afección de ansiedad generalizada; afección de pánico; las fobias específicas y sociales; las afecciones obsesivas compulsivas; las afecciones por estrés post-
15 traumático; y las afecciones de alimentación, incluyendo la anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa, y el desorden de comida por francachela, tienen, como parte de su causa, una respuesta fisiológica y psicológica biológicamente de detrimento a dirigir la ansiedad originada por la abstinencia de neuroesteroide endógeno.

20 El tratamiento efectivo de tales indicaciones requiere dirigir los comportamientos de mala adaptación que subyacen la tolerancia psicológica y fisiológica y la abstinencia de varios neuroesteroides endógenos, a saber la expresión incrementada de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_1 .

25

La metodología de tratamiento de la presente invención incorpora así 1) 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 comprensivo que incluye una evaluación de pre-droga que incluye la desintoxicación opcional, tratamiento, y cuidados posteriores. El término "estado
5 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.

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,
10 conformación fisiológica, conformación genética, predisposición a enfermedades, altura, o peso, y que tiene un estado de enfermedad, síntoma o problema.

Se debe además apreciar que los métodos y procesos de la presente invención se pueden implementar en un sistema de computadora que tiene un
15 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
20 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
25 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.

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. Como se describió aquí, se hará referencia a los componentes específicos de las fases individuales de la metodología de tratamiento. Se debe notar, sin 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.

a. FASE DE EVALUACION PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

20

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.

5 La metodología de tratamiento para los estados de afecciones y enfermedad relacionados con la ansiedad tiene múltiples fases y componentes, que, en combinación, suministran una aproximación neurológica, fisiológica y psicológica comprensiva e integrada para el paciente diagnosticado. Cada componente se ha seleccionado para manejar criterios específicos para los

10 estados de desorden y enfermedad relacionados con la ansiedad, y los síntomas correspondientes de la abstinencia neuroesteroide endógena, con el objetivo de reestablecer un balance en los circuitos neurológicos.

 La metodología no dirige un protocolo de tratamiento para un paciente en

15 peligro de daño inmediato a uno mismo o a los otros, o a un paciente que experimenta un síntoma relacionado con la ansiedad que requiera una atención de emergencia, la cual puede estar asociada con un estado de afección o enfermedad, relacionado con la ansiedad. Es, por lo tanto, esencial que cada paciente sea evaluado y los tratamientos apropiados sean instituidos para manejar

20 la necesidad inmediata del paciente, debido a consideración por la interacción potencial de cualquiera de los medicamentos utilizados para este tratamiento con aquellos utilizados para el tratamiento de emergencia inmediato.

 Aunque la presente metodología se puede aplicar a cualquier paciente, se

25 prefiere que el paciente sea igual o mayor de dieciocho años de edad.

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, LDH (deshidrogenada láctica) y proteínas totales], pruebas de función hepática [GOT₅ GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, si es adecuado, prueba de embarazo y exámenes de rayos x. Los criterios de exclusión son aplicados para 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, una droga que este contraindicada con el compuesto que modula el receptor GABAA que esté siendo utilizado.

Se debe además notar que ciertos criterios de exclusión se deben aplicar a la selección de los pacientes. Los criterios de exclusión se pueden ajustar a un escenario de tratamiento de paciente externo o paciente interno. Por ejemplo, se prefiere no tratar un paciente sobre una base de paciente interno para una afección relacionada con la ansiedad donde el paciente tenga problemas médicos o psiquiátricos habituales que, por el médico de selección, requiera una evaluación profesional inmediata y el tratamiento, tenga problemas médicos y psiquiátricos habituales que, por el médico de selección, hagan al paciente incapaz de trabajar exitosamente con la metodología o con el equipo que administra el tratamiento, o tenga uso habitual de benzodiazepina y otros sedantes-hipnóticos-ansiolíticos (la toxicología de la orina debe ser negativa).

25

Si un paciente está habitualmente bajo tratamiento farmacológico por la afección relacionada con la ansiedad, como se describe con mayor detalle

143

adelante, al paciente le debe ser retirado de manera segura el medicamento bajo la supervisión del medico tratante.

i i. Diagnóstico de la Afección Relacionada con Ansiedad

5

Se prefiere que el paciente cumpla por lo menos una porción de los criterios reconocidos para las afecciones relacionadas con ansiedad y mentales, tales como en el Diagnóstico y Manual Estadístico de Afecciones Mentales 4ta edición (DSM-IV). Por ejemplo, los criterios DSM-IV que establece afecciones de ansiedad que incluyen no solamente la afección de ansiedad generalizada (GAD), la
10 afección de ansiedad social (SAD, también conocida como fobia social), fobia específica y afecciones de pánico (PD), con y sin agorafobia, sino también afecciones obsesivas compulsivas (OCD) y afección por estrés post-traumático (PTSD). Aunque los criterios DSM-IV son conocidos por aquellos expertos en la
15 técnica, ellos son subrayados adelante con respecto a los protocolos de tratamiento de ejemplo adelante.

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION (ESTADO RECEPTIVO PARA EL
20 TRATAMEINTO)

Se debe notar que los componentes individuales que 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
25 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

fig

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.

5 i. EVALUAR EL TRATAMIENTO HABITUAL DE LOS
PACIENTES/APROXIMACIONES DE TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE LA
INDUSTRIA

En una modalidad, un paciente con una afección de ansiedad puede ya
10 estar en el proceso de tratamiento con una metodología de tratamiento
convencional, que incluye, pero no está limitada al uso de los inhibidores de
retoma de serotonina selectivos, en otra modalidad, el paciente puede ser "pre-
tratado" con protocolos de tratamiento estándar y/o aceptados en la industria. Si
un paciente sufre habitualmente un tratamiento convencional para la afección de
15 ansiedad con la que él ha sido diagnosticado, al paciente le es preferiblemente
retirado el medicamento por lo menos dos a cuatro semanas antes de iniciar el
tratamiento con el protocolo de la presente invención. Preferiblemente, antes de
iniciar el tratamiento, la cantidad de droga que permanece en el paciente es
sustancialmente pequeña. Así, es importante considerar la vida media de
20 eliminación del medicamento al que el paciente está habitualmente tomando. Con
algunos medicamentos, tales como los SSRT, aún cuando se detenga la
dosificación, la sustancia de droga activa persistirá en el cuerpo durante semanas
(principalmente dependiendo de las características del paciente individual, previo
el régimen de dosificación, y la longitud de la terapia previa en el momento de la
25 discontinuación). Es importante que esos factores sean considerados cuando se
prepara un paciente para el protocolo de tratamiento de la presente invención.

Varios protocolos de tratamiento de ejemplo son descritos en brevedad en la secciones adelante. Se debe notar, sin embargo, que los protocolos de tratamiento subrayados aquí son de ejemplo y cualquier número de protocolos de tratamiento se pueden utilizar con la presente invención siempre y cuando ellos no sean contraindicados con el uso de cualquiera de los compuestos farmacológicos para uso con el protocolo de tratamiento de la presente invención, incluyendo pero no limitado a un compuesto de la clase de compuestos que incrementa la expresión relativa de la sub-unidad α_1 GABA_A con relación a la sub-unidad α_4 GABA_A y a los inhibidores de producción neuroesteroide.

10

Se debe también notar que los compuestos farmacológicos descritos con respecto a los protocolos de tratamiento convencionales se deben utilizar de acuerdo a las guías de dosificación publicadas de la FDA, que se incorporan aquí como referencia. Aunque los parámetros de dosificación no se describen en detalle adelante con respecto a los protocolos de tratamiento de ejemplo, la Tabla 1 ofrece algunos parámetros de tratamiento de ejemplo para muchos de los compuestos farmacológicos descritos aquí, y se incorporan aquí como referencia.

Muchos de los protocolos convencionales descritos aquí se adaptan por la National Guideline Clearinghouse. La National Guideline Clearinghouse™ (NGC) es una base de datos comprensiva de unas guías de práctica clínica a base de evidencia y documentos relacionados. El NGC es una iniciativa de la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Salud (AHRQ), el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. El NGC se creó originalmente por el AHRQ en compañía con la Asociación Médica Americana y la Asociación Americana de Planes de Salud (ahora los Planes de Seguro de Salud de América [AHIP]). La misión del NGC es proveerle a los médicos, enfermeras, y otros

25

profesionales de la salud, proveedores del cuidado de la salud, planes de salud, sistemas de suministro integrado, compradores y otro mecanismo accesible para obtener información objetiva, detallada sobre las guías prácticas clínicas y adicionalmente su diseminación, implementación y uso.

5

Ciertas guías de práctica clínica fueron también adaptadas de las Guías de Consenso de Experto que están siendo utilizadas en todo el país por los médicos, los elaboradores de política, los administradores, los gerentes de caso, los educadores de salud mental, los abogados de los pacientes, y los investigadores clínicos y de servicios de salud.

10

Como se menciona anteriormente, el uso del protocolo de tratamiento aceptado en la industria es opcional.

15

ii. COLOCAR UN PACIENTE EN UN ESTADO DE ABSTINENCIA

20

Después de que el paciente es diagnosticado y opcionalmente tratado con un protocolo de tratamiento convencional para tratar una afección de ansiedad, el paciente es colocado en un estado de 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 bio-disponible una cantidad de una sustancia particular o de tener una cantidad bio-disponible decreciente de una sustancia particular. En una modalidad, la sustancia particular es un neuroesteroide endógeno. En otra modalidad, la sustancia particular es alopregnanolona. Más específicamente, la abstinencia se puede

25

atribuir a un incremento en la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABAA con relación a la sub-unidad α_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
sub-unidades α_4 con relación a las sub-unidades α_1 y asegura que un número
sustancial de sub-unidades α_4 sean expuestas y disponibles para mejorar la
25 eficacia de las etapas de tratamiento posteriores.

La presente invención incluye además la etapa de generar activamente la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos, tales como la alopregnanolona, a través de la administración de agentes que bloqueen la producción de neuroesteroides endógenos y/o sus metabolitos. La presente invención también incluye la inhibición de los efectos moduladores de los neuroesteroides sobre el GABAA. Al hacerlo así, uno acelera la exposición o la regulación hacia arriba de las sub-unidades α_4 con relación a las sub-unidades α_1 y asegura que un número sustancial de sub-unidades indeseables sea expuesto y disponible para una eficacia farmacoterapéutica mejorada.

10

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.

15

1. Evitar las Actividades que Induzcan el Estrés

20

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.

25

2. Evitar las Actividades que Mejoren la Producción de Neuroesteroides

5 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 discusiones intensas. Tales sustancias incluyen chocolate, drogas ilegales, drogas de prescripción, o medicinas de libre disposición.

10

Aunque no preferidas porque estas composiciones pueden servir para incrementar la producción de neuroesteroide, en ciertos casos, puede ser necesario administrar una composición para reducir el estrés.

15 En una modalidad, la composición que reduce el estrés es la gabapentina. La gabapentina es un medicamento ansiolítico y anticonvulsionante típicamente 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
20 afección obsesiva compulsiva. Antes de administrar la gabapentina a un paciente, es esencial evaluar el paciente por sus interacciones y contraindicaciones. La 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
25 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 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.

5 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 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
10 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 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
15 dependencia del alcohol. Esto ayuda a dirigir la evolución del insomnio al cual, para algunos pacientes está significativamente asociado con una suspensión alcohólica subsecuente.

 La hidroxizina es rápidamente absorbida y produce efectos a los 15-30
20 minutos después de la administración oral, la adición alta de la hidroxizina ayuda al proceso de abstinencia de la sustancia a través de las propiedades ansiolíticas, 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
25 estas drogas incluyen Atarax y Vistaril.

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.

5

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.

15

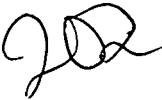
Por ejemplo, pero no limitado a tal ejemplo, en razón a que los niveles de progesterona son los más altos durante la fase luteal del ciclo menstrual, se prefiere no tratar una mujer durante esta ventana de tiempo. Por el contrario, se prefiere tratar una mujer durante la fase pre-ovulatoria del ciclo menstrual, cuando los niveles de progesterona son bajos.

20

Los niveles de progesterona son bajos en niños, hombres, y mujeres posmenopáusicas.

25

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
5 progestina e implantes de levonorgestrel. La administración de estas composiciones hará efectivamente constante los niveles de progesterona de la mujer.

Luego de la abstinencia de estas composiciones de contracepción, el nivel
10 de hormona de la mujer disminuirá, "no enmascarando" de esta manera sus subunidades de receptor α_4 y colocar a una mujer en un estado más receptivo al tratamiento.

La presente invención utiliza ventajosamente el espacio de tiempo entre
15 cuando administra progesterona 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.

20 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
25 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.



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.

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 ansiedad y los síntomas relacionados con la ansiedad, 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.

En una modalidad, el compuesto es un inhibidor de 5 α -reductasa. Preferiblemente, el inhibidor de 5 α -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 α -reductasa de convertir la progesterona a 5 α -dihidroprogesterona y así de crear el metabolito de progesterona alopregnanolona. En otra modalidad, el compuesto es un inhibidor de 3 α -hidroxiesteroide oxidoreductaza, que evita que la enzima 3 α -hidroxiesteroide oxidoreductaza se convierta en 5 α -dihidroprogesterona en 5 α ,3 α -pregnanolona (alopregnanolona).

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
5 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.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE
10 COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DE CIERTAS SUB-UNIDADES
DEL RECEPTOR GABAA

Si se utiliza independientemente de, o parte de, cualquiera otra aproximación de tratamiento, la presente invención requiere que a un paciente le
15 sea administrado un compuesto de la clase de compuestos que modulan la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA, como se describió anteriormente. En una modalidad, el compuesto sirve como un agonista del receptor GABA_A, y más específicamente, en la sub-unidad α_4 o la sub-unidad α_6 , y es capaz de potenciar positivamente el GABA habitual.

20

Se debe notar, sin embargo, que la presente invención no está limitada a tales compuestos y cualquier compuesto que incremente efectivamente la expresión de la sub-unidad α_1 GABAA en relación a la sub-unidad α_4 GABAA, en una manera no transitoria, se pueden utilizar con la presente invención.

25

La presente invención está dirigida hacia, en una modalidad, el uso de un compuesto que modula la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA,

tales como flumazenil, en dosis múltiples durante un periodo de tiempo 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 modula la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABAA, tal como el flumazenil, sin efectos colaterales significativos.

Así, en una modalidad, se suministra un método para el tratamiento de afecciones relacionadas con la ansiedad y estados de enfermedad que incluyen la administración a un paciente necesitado de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil en dosis múltiples durante periodos/intervalos de tiempo predeterminados, hasta que una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil para tratar los estados de enfermedad relacionados con la ansiedad se han alcanzado, medidos mediante evaluaciones cuantitativas y/o cualitativas de, por ejemplo, la presión sanguínea del paciente, la tasa cardiaca, 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).

En otra modalidad, se suministra un método para el tratamiento de estados de afección y enfermedad relacionados con la ansiedad que incluye la administración a un paciente necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil, usualmente 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 5 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 10 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 15 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.

20

Los usos convencionales del flumazenil comprenden dosis singulares o dosis mucho mayores durante períodos de tiempo más cortos y están dirigidos hacia reversar los efectos sedantes de la anestesia, la sedación conciente, o la sobre dosis de benzodiazepina. Además, el Romazicon, un nombre de marca para 25 el flumazenil comercializado por Roche, está expresamente indicado para 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 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

5 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 periodos de 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

10 dirigidos hacia el tratamiento de abuso de sustancia.

Además, el método de administración de la presente invención suministra un mejor uso de flumazenil para tratar los síntomas de abstinencia y para reducir el consumo innecesario de dicha droga, incrementando de esta manera la

15 conveniencia y la calidad de vida del paciente y reduciendo los costos al tratar al paciente en un periodo de tiempo muy corto.

El método para el tratamiento de las afecciones relacionadas con la ansiedad y los estados de enfermedad suministrados por esta invención es

20 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 sub-unidades del receptor GABA_A, tales como el flumazenil riesgosas o está tomando una medicación contraindicada con un compuesto que modula la expresión de ciertas sub-unidades del receptor GABA_A.

25

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas sub-unidades de receptor GABA_A, tales como flumazenil, se administra hasta que los



parámetros cualitativos y cuantitativos indicativos de la afección relacionada con la ansiedad se disminuyen a rangos aceptables.

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas
5 ciertas sub-unidades 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.

10

En una modalidad, un compuesto que modula la expresión de ciertas sub-
unidades 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
15 psicológicos tales como la tasa cardíaca, el ritmo cardíaco, o la presión de la
sangre.

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

20 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
25 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.

5

ii. PROLACTINA

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.

15

e. FASE POST-TRATAMIENTO DE PROTOCOLO

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.

25

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 asesoramiento pueden ser críticos para el éxito de los estados de afección y enfermedad relacionados con ansiedad y/o depresivos cuando se utilizan adjuntos farmacológicos. 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 los estados de afección y enfermedad relacionados con la ansiedad, los pacientes se benefician más de una combinación de intervenciones farmacológicas y de comportamiento.

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].

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 vida libre del paciente.

5 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, unos programas de ejercicios universales o específicos para el paciente puede ser opcionalmente administrado en conjunto con la metodología.

10

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar adicionalmente la presente invención sin, al mismo tiempo, sin embargo, constituir ninguna limitación de éste. 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.

15

VII. EJEMPLO 1: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE LA AFECCIÓN DE ANSIEDAD GENERAL

20

Las afecciones de ansiedad son condiciones a menudo debilitantes y crónicas que son exacerbadas en momentos de alto estrés y pueden estar ligadas a cambios en los niveles hormonales en el cuerpo. Con el fin de compensar esos cambios hormonales, o incrementar la progesterona como se describió anteriormente, las personas tienden a crear más estrés en sus vidas. Los esteroides moduladores de GABA, tales como la progesterona y su metabolito alopregnanolona, afectan la funcionalidad del receptor GABA y así, cuando la

25

progesterona es regulada hacia abajo en un individuo, tal como es el caso con ciertas afecciones de ansiedad, la expresión de la sub-unidad α_4 del receptor GABA_A se incrementa con relación a la expresión de la sub-unidad α_1 . Al reajustar el GABA_A a los niveles normales de las sub-unidades receptoras (disminuir la
5 cantidad del α_4 e incrementar la cantidad de α_1 que es más sensible a la unión del GABA y las benzodiazepinas) es posible tratar el estado de enfermedad subyacente.

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

10

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
15 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.

i. Diagnóstico de la Afección de Ansiedad General

20

La afección de ansiedad generalizada se caracteriza, de acuerdo a los criterios DSM-IV, por una ansiedad de largo plazo que no está enfocada en ningún objeto o situación particular. La gente con esta afección se siente temerosa de algo pero es incapaz de articular el temor específico. En razón de la tensión
25 muscular persistente y las reacciones de temor automáticas, ellos pueden desarrollar dolores de cabeza, palpitaciones cardiacas, vértigos, e insomnio. Estas

quejas físicas, combinadas con la ansiedad de largo plazo intensa, hacen difícil cubrirse con las actividades diarias normales. Los criterios de diagnóstico incluyen:

- La ansiedad y la preocupación excesivas (expectativas aprehensivas),
5 ocurriendo más días que no ocurriendo, durante al menos 6 meses, aproximadamente un número de eventos o actividades (tales como desempeño en el trabajo o en la escuela)
- Las personas encuentran difícil controlar la preocupación.
- La ansiedad y la preocupación están asociadas con tres (o más) de los
10 siguientes seis síntomas (con por lo menos algunos síntomas presentes durante más días que no, durante los pasados 6 meses): desasosiego o sensación incrementada o llevada al extremo; siendo fácilmente fatiga; dificultad al concentrarse o mantener la mente en blanco; irritabilidad; tensión muscular; afectación del sueño (dificultad en quedar o permanecer dormido, o
15 impaciencia, sueño no satisfactorio).
- El enfoque de la ansiedad y preocupación no está confinado a las características de un desorden Eje I, por ejemplo, la ansiedad o preocupación no es aproximada a tener un ataque de pánico (como en la Afección de Pánico), generando pena en público (como en la fobia social), estando
20 contaminada (como en la afección obsesiva compulsiva), estando alejado de casa o familiares cercanos (como en la afección por ansiedad de separación), ganando peso (como en la anorexia nerviosa), que tienen múltiples quejas físicas (como en la afección de somatización), o que tiene serias enfermedades (como en la hipocondriasis), y la ansiedad y preocupación no ocurren
25 exclusivamente durante la afección por estrés post-traumático.

- La ansiedad, preocupación o los síntomas físicos causan angustia o daño clínicamente significativo en las áreas social, ocupacional u otras importantes del funcionamiento.
- La afectación no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o una condición médica general (por ejemplo, hipertiroidismo) y no ocurre exclusivamente durante una afección de temperamento, una afección sicótica, o una Afección de Desarrollo Penetrante.

10 b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL
 PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

 i. Pre-tratamientos Adicionales

15 Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un
tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará
ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a,
retirarle al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de
tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se
20 debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

 “Guías Ulimcal para el manejo de la ansiedad: Manejo de la afección de
pánico por Ansiedad, con o sin agorafobia, y la afección de ansiedad generalizada
en adultos en cuidados primarios, secundarios, y comunitarios”. Publicado por el
25 National Guideline Clearinghouse, que se incorpora aquí como referencia.

Los tratamientos tradicionales por la afección de ansiedad generalizada incluyen opciones de tratamiento farmacológico, tales como las benzodiazepinas (tales como diazepam, alprazolam, clonazepam, lorazepam, y 2-clorodesmetildiazepam), buspirona, antidepresivos (tales como la venlafaxina, paroxetina, fluvoxamina, y citalopram de liberación extendida) y ciertos tricíclicos (tales como imipramina y clomipramina). En casos severos, se pueden utilizar anti-sicóticos.

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

10

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o hacer la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las actividades inducidas de estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona elevados en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e) modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

20

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

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_A, tal como flumazenil, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONALES

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DE PROTOCOLO

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la metodología de tratamiento general.

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombre, 30 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección de ansiedad general.

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 actividad que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del

paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

5

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 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 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

25

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

Hombre, 30 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección de ansiedad general. El está habitualmente bajo farmacoterapia, con medicamentos que incluyen paroxetina, 20 mg/día y alprazolam, .25 mg/día sobre una base según se necesite (máximo 4 mg en 24 horas).

5

Preparación del Paciente Etapa 1: Seis semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente para disminuir la dosis de paroxetina 10 mg/día durante dos semanas. Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente cesar todos los medicamentos, incluyendo el alprazolam y la paroxetina.

10

Preparación del Paciente Etapa 2: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se le inicia una administración de finasterida programado de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y al paciente se le instruye a no involucrarse en ninguna de las actividades que induzcan estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

15

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente para su salud, incluyendo, pero no estando limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

20

25

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 de por lo menos 2.5 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 meses con una frecuencia decreciente [es decir, una vez a la semana durante los

15 primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y una vez al mes durante los terceros tres meses]. Si las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

20 VIII. EJEMPLO 2: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIÓN POR PÁNICO

La afección por pánico se caracteriza por ataques breves de intenso terror y aprehensión que causa temblor y agitación, vértigo, y dificultad al respirar. Aunque

25 los ataques de pánico parece que ocurren algunas veces sin ninguna causa, ellos generalmente ocurren después de experiencias atemorizantes, estrés prolongado, o aún ejercicio.



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.

i. DIAGNÓSTICO DE AFECCIÓN DE PÁNICO

Los criterios de diagnóstico incluye: Un período discreto de temor o
incomodidad intensa, en el cual cuatro (o más) de los siguientes síntomas se
desarrollan abruptamente y alcanzan un pico a los 10 minutos:

- Ambos (1) y (2):
 - (1) Ataques de pánico inesperados recurrentes
 - (2) Por lo menos uno de los ataques ha sido seguido por 1 mes (o
más) de uno o más de los siguientes:
 - Preocupación persistente a cerca de los ataque de pánico
adicionales
 - Preocupación a cerca de las implicaciones de los ataques y
sus consecuencias
 - Un cambio significativo en el comportamiento relacionado con
los ataques
- Presencia o ausencia de agorafobia

- Los ataques de pánico no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o una condición médica general (por ejemplo, hipertiroidismo).
- Los ataques de pánico no son contados mejor por otra afección mental.

5

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

i. Pre-tratamientos Adicionales

10

Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a, retirarle al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

15

“Guías Clínicas para el manejo de la ansiedad: Manejo de la afección de pánico por Ansiedad, con o sin agorafobia, y la afección de ansiedad generalizada en adultos en cuidados primarios, secundarios, y comunitarios”. Publicado por el National Guideline Clearinghouse, que se incorpora aquí como referencia.

20

Los tratamientos tradicionales por afección de pánico incluyen opciones de tratamiento farmacológico, tales como las buspirona, antidepresivos (tales como venlafaxina, paroxetina, fluvoxamina, y citalopram de liberación extendida) y ciertos tricíclicos (tales como imipramina y clomipramina). En casos severos, se pueden utilizar anti-sicóticos.

25

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o
5 hacer una regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las actividades inducidas de estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona altos en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e)
10 modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

15

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_A, tal como flumazenil, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONAL

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente
25 en la metodología de tratamiento general.

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DE PROTOCOLO



Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombre, 32 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección de pánico.

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: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente para su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

20

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

25

221

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 un
5 tasa 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
10 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 las sensaciones de
15 ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

20 Hombre, 32 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección de pánico. Él habitualmente está recibiendo paroxetina, 40 mg/día.

Preparación del Paciente Etapa 1: Ocho semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente para disminuir la dosis de paroxetina a 20
25 mg/día durante dos semanas. Seis semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente para disminuir adicionalmente la dosis de paroxetina a 10 mg/día durante dos semanas. Cuatro semanas antes del tratamiento programado,

se instruye al paciente para cesar todos los medicamentos, incluyendo la paroxetina.

Preparación del Paciente Etapa 2: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se le inicia una administración de finasterida programado de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y al paciente se le instruye a no involucrarse en ninguna de las actividades que induzcan estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

10

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

15

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

20

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 de por lo menos 2.5 mg/día.

25

226

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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días,

10 el tratamiento de flumazenil.

IX. EJEMPLO 3: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE FOBIA ESPECÍFICA Y FOBIA SOCIAL (AFECCIÓN DE ANSIEDAD SOCIAL)

15 Una fobia es un temor fuerte, irracional y el evitar un objeto o situación. La persona conoce que el temor es irracional, pero la ansiedad permanece. Las afecciones fóbicas difieren de las afecciones de ansiedad generalizadas y las afecciones de pánico porque existe un estímulo específico o situación que elicit

una respuesta de temor fuerte.

20

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-

25 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 en la metodología de tratamiento de la presente invención.

i. DIAGNÓSTICO DE FOBIA ESPECÍFICA

5

- El temor marcado y persistente que es excesivo o irrazonable, seguido por la presencia o anticipación de un objeto o situación específica.
- Exposición al estímulo fóbico casi provoca invariablemente una respuesta de ansiedad inmediata, la cual puede tomar la forma de un ataque de pánico situacionalmente ligado o situacionalmente predispuesto. En los niños, la ansiedad se puede expresar al llorar, berrinches, congelamiento o susceptibilidad.
- La persona reconoce que el temor es excesivo o irrazonable. En los niños, esto puede estar ausente.
- 15 • La situación(s) fóbica se evita o se endurece con la ansiedad o angustia intensas.
- El evitamiento, la anticipación ansiosa, o la angustia en situaciones atemorizantes interfiere significativamente con la rutina normal de la persona, el funcionamiento ocupacional (o académico), o las actividades o relaciones sociales, o existe una angustia marcada a cerca de tener la fobia.
- 20 • En individuos menores de 18 años, la duración es de por lo menos 6 meses.
- La ansiedad, los ataques de pánico, o el evitamiento fóbico asociado con el objeto específico o la situación no se contabiliza mejor por medio de otra afección mental.

25

i i. Diagnóstico de Fobia Social (Afección de Ansiedad Social)

- Un temor marcado y persistente de una o más situaciones sociales o de desempeño en las cuales la persona está expuesta a gente no familiar o posiblemente a escrutinio de otros. Los temores individuales de que él o ella actuarán de una manera (o mostrar síntomas de ansiedad) que sería humillante o penoso.
- Exponer la situación social atemorizante casi provoca invariablemente la ansiedad, la cual puede tomar la forma de un ataque de pánico situacionalmente ligado o situacionalmente predispuesto.
- La persona reconoce que el temor es excesito o irrazonable. En los niños, esta característica puede estar ausente.
- Las situaciones sociales o de desempeño atemorizante se evitan o de otra manera se endurecen con la ansiedad o la angustia intensas.
- El evitamiento, la anticipación ansiosa, o la angustia en situaciones sociales o de desempeño atemorizantes interfieren significativamente con la rutina normal de la persona, el funcionamiento ocupacional (académico), o las actividades o relaciones sociales, o existe una angustia marcada a cerca de tener la fobia.
- En individuos menores de 18 años, la duración es de por lo menos 6 meses.
- El temor o evitamiento no se debe a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o una condición médica general y no se contabiliza mejor por medio de otra afección mental.
- Si una condición médica general u otra afección mental está presente, el temor en el Criterio A no está relacionado con éste.

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

227

i. Pre-tratamientos Adicionales

Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a, retirar al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

Las fobias son más comúnmente tratadas utilizando una combinación de farmacoterapia y terapia cognitiva. Los tratamientos de farmacoterapia popular incluyen benzodiazepinas, beta-bloqueadores, e inhibidores de retoma de serotonina selectivos. La Tabla 1 suministra listados y ejemplos, incluyendo información de dosificación de varios compuestos en las clases listadas anteriormente que se pueden utilizar para tratar afecciones de pánico y no se repetirán aquí.

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o hacer una regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las actividades inducidas de estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona altos en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e)

modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE
5 COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

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_A, tal como flumazenil, como se describió
10 anteriormente en la metodología de tratamiento general.

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONAL

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden
15 administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

20 Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la metodología de tratamiento general.

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

25

Hombre, 26 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una fobia social (o una afección de ansiedad social).

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.

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

15

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 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 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

10 Hombre, 26 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección de ansiedad social. Él habitualmente está bajo farmacoterapia, con medicamentos que incluyen paroxetina, 20 mg/día y alprazolam, .25 mg/día sobre una base necesaria (máximo 4 mg en 24 horas).

15 Preparación del Paciente Etapa 1: Seis semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente para disminuir la dosis de paroxetina a 10 mg/día durante dos semanas.

Durante cuatro semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente
20 cesar todos los medicamentos, incluyendo alprazolam y paroxetina.

Preparación del Paciente Etapa 2: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se le inicia una administración de finasterida programado de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de
25 finasterida se termina y al paciente se le instruye a no involucrarse en ninguna de las actividades que induzcan estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca del paciente y la presión sanguínea se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad
5 subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de
10 infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 un
15 tasa 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
20 externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. El 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 las sensaciones de
25 ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

X. EJEMPLO 4: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIÓN OBSESIVA COMPULSIVA

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

5

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

i. Diagnóstico de Afección Obsesiva Compulsiva (OCD)

15

La afección obsesiva compulsiva es un tipo de afección de ansiedad caracterizado por las obsesiones y/o las compulsiones. Las obsesiones son pensamientos angustiantes, repetitivos o imágenes que el individuo a menudo conoce no tienen sentido. Las compulsiones son comportamientos repetitivos en los que la persona se siente forzada o compelida a hacer, con el fin de aliviar la ansiedad. La OCD se caracteriza por obsesiones o compulsiones:

20

- Obsesiones como se definieron por (A)₅ (B)M (C) y (D):
 - A. Pensamientos recurrentes y persistentes, impulsos, o imágenes que se experimentan, en algún tiempo durante la afectación, como intrusas e inapropiadas y que originan una ansiedad o angustia marcadas.

25

- B. Los pensamientos, impulsos o imágenes no son simplemente preocupaciones excesivas a cerca de problemas de la vida real.
 - C. La persona intente ignorar o suprimir tales pensamientos, impulsos o imágenes, o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acción.
 - 5 ○ D. La persona reconoce que los pensamientos obsesivos, impulsos o área de imágenes son producto de su propia mente (no impuesta de nada como en la inserción de pensamiento).
- Compulsiones como se definieron por (A) y (B):
 - A. Comportamientos repetitivos (por ejemplo, lavado de manos, 10 ordenar, revisar) o actos mentales (por ejemplo, rezar, contar, repetir palabras silenciosamente) que la persona siente se impulsa a desarrollar en respuesta a una obsesión, o de acuerdo a las reglas que se deben aplicar rígidamente.
 - B. Los comportamientos o actos mentales son el objetivo de prevenir o 15 reducir la angustia o evitar algún evento o situación terrorífica; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están conectados de una forma realista con lo que ellos están diseñados a neutralizar o evitar, o son claramente excesivos.
- En algún punto durante el curso de la afección, la persona ha reconocido que 20 las obsesiones o compulsiones son excesivas o irrazonables. Nota: Esto no aplica a los niños.
- Las obsesiones o compulsiones causan angustia marcada, consumen tiempo (más de 1 hora al día), o interfieren significativamente con la rutina normal de la persona, el funcionamiento ocupacional (o académico), o las actividades o 25 relaciones sociales usuales.
- Si otra afección del Eje 1 está presente, el contenido de las obsesiones o compulsiones no está restringido.

5. El daño no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una condición médica.

5 b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL
 PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

 i. Pre-tratamientos Adicionales

 Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un
10 tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará
 ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a,
 retirar al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de
 tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se
 debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

15

 La siguiente guía se adapta en "Obsessive-Compulsive Disorder
 Patient/Family Handout" publicado en <http://www.psychguides.com/oche.php>, que
 se incorpora aquí como referencia.

20 El OCD es típicamente tratado con una psicoterapia comportamental
 cognitiva (CBT) y la medicación con farmacoterapia, usualmente un inhibidor de
 retoma de serotonina selectivo. Los medicamentos populares incluyen
 clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina.

25 También puede ser útil suplementar el SSRI con una medicación que
 reduce la ansiedad, tal como clonazepam o alprazolam, en pacientes con un alto
 nivel de ansiedad. Además, un neuroléptico de alta potencia, tal como haloperidol

237

o risperidona, se puede utilizar cuando tics o síntomas de desorden de pensamiento están presentes.

Se recomienda que el paciente pare cualquier medicamento gradualmente.

5

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o
10 hacer la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las actividades que induzcan estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona elevados en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e)
15 modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

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 GABA_A, tal como flumazenil, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

25

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONAL

Una vez que 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 que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la metodología de tratamiento general.

10

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Mujer, 27 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección Obsesiva Compulsiva.

15

Preparación del Paciente: Seis semanas antes del tratamiento programado, a la paciente se le administra contraceptivos orales. Una semana antes del tratamiento programado, se termina la administración de contraceptivos orales. Tres días antes del tratamiento programado, se instruye a la paciente no involucrarse en ninguna de las actividades que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

20

Día 1 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con

25

base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: La paciente mujer se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelos, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a un tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a 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. Al paciente mujer se le 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

Mujer, 27 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección Obsesiva Compulsiva. La paciente mujer está habitualmente bajo una



terapia comportamental cognitiva y farmacoterapia. Ella está habitualmente tomando paroxetina 40 mg por día.

Preparación del Paciente: Nueve semanas antes del tratamiento programado, se
5 instruye al paciente para disminuir la dosis de paroxetina a 20 mg/día durante dos semanas. Seis semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente disminuir adicionalmente la dosis de paroxetina a 10 mg/día durante dos semanas.

Cuatro semanas antes del tratamiento programado, al paciente se le instruye
10 cesar todos los medicamentos para este curso de tratamiento, incluyendo la paroxetina.

Preparación Adicional del Paciente: Seis semanas antes del tratamiento programado, al paciente mujer se le administran contraceptivos orales. Una
15 semana antes del tratamiento programado, la administración de los contraceptivos se termina. Tres días antes del tratamiento programado, al paciente se le instruye no involucrarse en ninguna actividad que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

20 Día 1 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no estando limitado a, sensaciones de ansiedad subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico
25 responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: La paciente mujer se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelo, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a 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. Al paciente mujer se le 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

XI. EJEMPLO 5: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIÓN POR ESTRÉS POST-TRAUMÁTICO (PTSD)/AFECCIÓN POR ESTRÉS AGUDO

La investigación de desarrollo está revelando que muchos cambios cerebrales y hormonales pueden ocurrir como resultado de un trauma temprano, prolongado, y estos cambios contribuyen a dificultades con la memoria, aprendizaje, e impulsos reguladores y emociones. Combinados con un ambiente

de hogar dañino, abusivo que no genera una interacción saludable, estos cambios cerebrales y hormonales pueden contribuir a dificultades de comportamiento severas (tales como impulsividad, agresión, actos sexuales, afección de alimentación, abuso de alcohol/droga, y acciones auto-destructivas), dificultades
5 de regulación de la emoción (tales como ira intensa, depresión, o pánico), y dificultades mentales (tales como pensamientos extremadamente esparcido, disociación, y amnesia). Como adultos, estos individuos son a menudo diagnosticados con afecciones depresivas, afecciones de personalidad, o afecciones disociativas. El tratamiento de afección por estrés aguda a menudo
10 toma mucho más que con el PTSD, puede progresar a una tasa mucho más lenta, y requiere un programa de tratamiento sensible y estructurado suministrado por un especialista en trauma.

Las afecciones psiquiátricas que comúnmente ocurren con el PTSD
15 incluyen la depresión, el abuso de alcohol/sustancia, la afección por pánico, y otras afecciones de ansiedad. Aunque las crisis que amenazan la seguridad de la supervivencia u otros se debe manejar primero, los mejores resultados de tratamiento se logran cuando ambos PTSD y otras afecciones son tratadas juntas en lugar de una después de la otra. Esto es especialmente cierto para PTSD y el
20 abuso de alcohol/sustancia.

a. FASE DE EVALUACIÓN DE PRE-TRATAMIENTO/PACIENTE

Como se describe anteriormente, antes de la admisión en el programa de
25 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

243

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 i. Diagnóstico Por Afección De Estrés Post-Traumático

- La persona se ha expuesto a un evento traumático en el cual los dos siguientes estaban presentes:

10 ○ La persona experimentó, fue testigo o se confrontó con un evento que involucró muerte o amenaza de muerte o daño serio, o una amenaza a la integridad física de otros AND

- La respuesta de la persona involucró temor intenso, desamparo u horror. Nota: En los niños, esto se puede expresar por el contrario con un comportamiento desorganizado o agitado.

- 15 • El evento traumático es persistentemente re-experimentado en una (o más de las siguientes maneras:

20 ○ Recolecciones de angustias recurrentes e intrusivas del evento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones. Nota: En niños pequeños, puede ocurrir juego repetitivo en los cuales todos o aspectos del trauma se expresan.

- Sueños de angustia recurrente del evento. Nota: En niños, puede haber sueños atemorizantes sin contenido reconocible.

25 ○ Acción o sensación si el evento traumático fuera recurrente (incluye un sentido de alivio de la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios de recuerdo momentáneo disociativo, incluyendo aquellos que ocurren al despertar o cuando se está intoxicado). Nota: En niños pequeños, puede ocurrir una repetición específica del trauma.

244

- Angustia psicológica intensa o exposición a sugerencias internas o externas que simbolicen o semejen un aspecto del evento traumático.
- Reactividad fisiológica a la exposición a sugerencias internas o
5 externas que simbolizan o semejen un aspecto del evento traumático.
- El evitamiento persistente de estímulos asociados con el trauma y entumecimiento de las respuesta general (no presente antes del trauma), como se indica por tres (o más) de los siguientes:
10 ○ Esfuerzos para evitar pensamientos, sensaciones o conversaciones asociadas con el trauma.
 ○ Esfuerzos por evitar actividades, lugares o personas que despiertan recolecciones del trauma
 ○ Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma
15 ○ Interés marcadamente disminuido o participación en actividades significativas.
 ○ Sensación de desapego o extrañamiento de otros
 ○ Rango restringido de afecto (por ejemplo, no se espera tener un matrimonio, niños o una vida normal)
- 20 • Síntomas persistentes de despertamiento incrementado (no presente antes del trauma) como se indica por dos (o más) de los siguientes:
 ○ Dificultad a caer o permanecer dormido.
 ○ Irritabilidad o ataques de furia
 ○ Dificultad de concentrarse
25 ○ Hipervigilancia
 ○ Respuesta de espanto exagerado
- Duración de la afectación (síntomas en Criterios B, C y D) en más de 1 mes.

- Las afectaciones causan angustia clínicamente significativa o daño en lo social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento.
- Especificar si es aguda (la duración de los síntomas es de menos de 3 meses), crónica (la duración de los síntomas es de 3 meses o más), con
5 producción retrazada (si la producción de los síntomas es por lo menos 6 meses después del evento estresante).

i i. Diagnóstico de Afección de Estrés Agudo

- 10 • La persona ha estado expuesta a un evento traumático en el cual las dos siguientes estuvieron presentes:
 - La persona experimentó, fue testigo o se confrontó con un evento o eventos que involucraron muerte o amenaza de muerte o daño serio, o una amenaza a la integridad física de si mismo u otros
 - 15 ○ La respuesta de la persona involucró temor intenso, desamparo u horror.
- Mientras se experimentó o después de la experimentación el evento de angustia, el individuo tiene tres (o más) de los siguientes síntomas disociativos:
 - Una sensación subjetiva de entumecimiento, desapego o ausencia
20 de respuesta emocional.
 - Una reducción a enterarse de sus alrededores (por ejemplo, "estar ofuscado"
 - No estar enterado
 - Despersonalización
 - 25 ○ Amnesia disociativa (por ejemplo, incapacidad de recordar un aspecto importante del trauma)

246

- El evento traumático es persistentemente re-experimentado en por lo menos una de las siguientes maneras: imágenes recurrentes, pensamientos, sueños, ilusiones, episodios de recuerdos puntuales o una sensación de aliviar la experiencia; o angustia o exposición a recuerdos del evento traumático.
- 5 • Evitamiento marcado de los estímulos que despiertan recolecciones del trauma (por ejemplo, pensamientos, sensaciones, conversaciones, actividades, lugares, personas).
- Síntomas marcados de ansiedad o despertamiento creciente (por ejemplo, dificultad para dormir, irritabilidad, concentración pobre, hipervigilancia,
10 respuesta de pánico exagerada, inquietud motora).
- Las afectaciones originan angustia clínicamente significativa o daño en lo social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento o daño a la capacidad del individuo para seguir alguna tarea necesaria, tal como obtener ayuda necesaria o movilizar recursos personales para decirle a la familia a
15 cerca de la experiencia traumática.
- La afectación dura por lo menos 2 días y un máximo de 4 semanas y ocurre en las 4 semanas del evento traumático.
- La afectación no es debida a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, un medicamento) o una condición médica
20 general, es mejor no contada como una afección sicótica breve, y no es simplemente una exacerbación de una afección de Eje I o Eje II pre-existente.

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL
PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

25

i. Pre-tratamientos Adicionales

Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a, retirarle al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

Las siguientes recomendaciones de tratamiento se adaptaron de las guías suministradas por el United States Department of Veterans Affairs, National Center for Post-Traumatic Stress Disorder. Para más información, favor refiérase a http://www.ncptsd.va.gov/facts/treatment/fs_treatment.html.

El protocolo de tratamiento incluye los tratamientos psicológico y farmacológico. La *Farmacoterapia* (medicación) puede reducir la ansiedad, depresión, e insomnio experimentado a menudo con PTSD, y en algunos casos, puede ayudar a aliviar la angustia y el entorpecimiento emocional causado por los recuerdos del trauma. Varias clases de drogas antidepresivas han contribuido a la mejora del paciente en la mayoría de los ensayos clínicos (pero no en todos), aunque ninguna droga particular ha emergido como un tratamiento definitivo para PTSD.

Habitualmente, no existe medicamentos aprobados por la FDA para las reacciones de estrés agudo y solamente el medicamento aprobado por la FDA para PTSD es sertralina. También es extremadamente importante considerar posibles interacciones de droga para individuos que están tomando otras medicaciones prescritas o libres.

En algunos casos, el médico puede necesitar prescribir medicaciones psicotrópicas aún antes de que él o ella hayan completado la evaluación médica y psiquiátrica. El uso agudo de medicamentos puede ser necesario cuando el superviviente es peligroso, está extremadamente agitado, o es sicótico. En tales circunstancias, el individuo debe tomar una habitación de emergencia. En la habitación de emergencia, las benzodiazepinas de acción corta (por ejemplo, lorazepam) o neurolépticos de alta potencia (por ejemplo, haldol) con efectos colaterales sedantes, anticolinérgicos, y otostáticos mínimos pueden probar ser efectivos. Los neurolépticos atípicos (por ejemplo, risperidona), en dosis relativamente bajas, también pueden ser útiles para tratar la agresión impulsiva. Los agentes farmacológicos para el tratamiento de despertamiento relacionado con el trauma incluyen las benzodiazepinas y los agentes antiadrenérgicos tales como la clonidina, la guanfacina y el propranolol.

Bajas dosis de propranolol también han sido exitosamente utilizadas para combatir etapas de temor y ansiedad de desempeño porque éste modula las manifestaciones físicas y cognitivas del estrés. Sin embargo, los médicos deben prescribir clonidina, guanfacina y propranolol de manera juiciosa para los supervivientes con enfermedad cardiovascular. Esto es porque estos medicamentos pueden reducir la presión sanguínea. Además, la clonidina puede inducir hipertensión de re-adhesión si los niveles de sangre del cliente caen debido a la dosificación infrecuente o a un discontinuamiento súbito. Además, estos agentes no deben ser prescritos a personas con diabetes en la medida en que ellos interfieren con las respuestas hormonales contraregulatorias a la hipoglicemia.

249

Los supervivientes a trauma reciente también pueden sufrir de síntomas debilitantes de depresión. En razón a que todos los tres grupos de síntomas de PTSD responden a los inhibidores de retoma de serotonina selectivos (SSRI), y porque los síntomas depresivos que se originan poco después del trauma pueden predecir PTSD, se recomienda que los SSRI sean considerados para la depresión post-traumática persistente. Además, los SSRI pueden ser útiles para controlar la ansiedad y la irritabilidad. Es importante notar que las mujeres traumatizadas, comparadas con los hombres, pueden responder particularmente a los efectos benéficos de los SSRI. Los SSRI así como también otros antidepresivos se deben administrar en un régimen de dosificación de "inicio lento y avance lento" porque algunos individuos pueden desarrollar una ansiedad creciente o una agitación en respuesta a ellos. Además, los individuos ocasionalmente desarrollan síntomas sicóticos o maniacos en respuesta a los SSRI.

Algunos individuos tienen afecciones psiquiátricas preexistentes, que incluyen PTSD preexistente al momento en que ellos experimentan trauma. El trauma más reciente puede exacerbar estas condiciones preexistentes, haciendo esencial evaluar cuidadosamente las necesidades psicoterapéuticas y farmacológicas del individuo. Es imperativo que el médico entre en contacto con otros tratantes habituales y mantener continuidad del cuidado.

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o causar la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las



actividades que induzcan estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona elevados en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e) modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la
5 administración de un inhibidor de neuroesteroide.

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE
COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

10 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_A, tal como flumazenil, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

15 d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONAL

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la
25 metodología de tratamiento general.

f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1

Hombre, 47 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener una afección por estrés post-traumático (PTSD).

Preparación del Paciente: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, él
5 inicia una administración de finsteride programada de 5 mg por día. Tres días antes del tratamiento programado, se termina la administración de finasteride y se instruye a la paciente para no involucrarse en ninguna actividad que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

10

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad
15 subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de
20 infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 anhelos, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a un
25 tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

252

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a 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. Al paciente hombre se le

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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días,

10 el tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 2

Hombre, 47 años de edad, bajo criterios DSM IV, se ha diagnosticado por tener

15 una afección por estrés post-traumático (PTSD). Él habitualmente está bajo un tratamiento de comportamiento cognitivo y farmacoterapéutico, la medicación habitual es paroxetina 20 mg/día.

Preparación del Paciente Etapa 1: Seis semanas antes del tratamiento

20 programado, se instruye al paciente para disminuir la dosis de paroxetina a 10 mg/día durante dos semanas.

Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se instruye al paciente terminar con todos los medicamentos, incluyendo alprazolam y paroxetina.

25

Preparación del Paciente Etapa 2: Cuatro semanas antes del tratamiento programado, se le inicia una administración de finasterida programado de 5 mg

por día. Tres días antes del tratamiento programado, la administración de finasterida se termina y al paciente se le instruye a no involucrarse en ninguna actividad que induzca estrés o ingerir cualquier sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

5

Día 1 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad
10 subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente hombre se le administra flumazenil, por vía de
15 infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

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 un
20 tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a seguir, el cual incluye, pero no está limitado a, la administración de composiciones farmacéuticas, terapia de paciente
25 externo, un programa de dieta, y un régimen de ejercicio. El 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

5

XII. EJEMPLO 6: PROTOCOLO PARA EL TRATAMIENTO DE AFECCIONES DE LA ALIMENTACIÓN

Los desordenes de alimentación, también considerados desordenes psicológicos, incluyen típicamente elementos de patrones de alimentación mal adaptados. Quienes los sufren pueden experimentar síntomas de abstinencia o similares a la abstinencia si alteran su dieta súbitamente. La anorexia nerviosa, la bulimia nerviosa y otros desordenes de la alimentación, tales como la comida exagerada, pueden ser métodos para crear artificialmente estrés en el sistema de uno, incrementando así la progesterona/alopregnanolona, disminuyendo de esta manera la ansiedad.

Las características fisiológicas primarias de la anorexia nerviosa son el aguantar hambre voluntariamente y el estrés por el ejercicio. Además de mantener el hambre de manera intencional, los sujetos también tomarán parte en un nivel alto de actividad física. La anorexia nerviosa tiene también un impacto negativo sobre el sistema inmune y el sistema nervioso central (CNS) y se cree que está ligado a las anormalidades de la serotonina y la dopamina.

El ataque de anorexia puede tener un componente genético, con un cierto gen ligado a las anormalidades con la serotonina química del neurotransmisor. Tales características genéticas pueden potencialmente igualar una senda más

fácil hacia niveles de serotonina sobradamente altos, inspirando así niveles elevados de ansiedad y estrés. Biológicamente, cuando una persona está en un estado de inanición, sus niveles de serotonina disminuyen, y de esta manera se incrementa de nuevo luego del consumo de comida en razón a que los amino
5 ácidos de triptófano contenidos allí (el triptófano se utiliza por el cuerpo para sintetizar serotonina). Se tiene la hipótesis así de que el anoréxico está acondicionado a evitar la comida para reducir su ansiedad. La inanición es así inductora de estrés, originando un incremento en la progesterona. Tanto la comida como la purga inducen agudamente estrés para normalizar la ansiedad.

10

La bulimia nerviosa es una condición psicológica en la cual el sujeto se involucra en la comida exagerada recurrente seguida por hacer intencionalmente uno o más de lo siguiente con el fin de compensar la toma de comida y evitar ganancia de peso: vomitar; uso inapropiado de laxantes, enemas, diuréticos u otra
15 medicación; ejercicio excesivo; y ayuno. La purga es el método más rápido para incrementar el estrés y así la progesterona. La compulsión a purgarse da como resultado en un estrés inducido y una ansiedad normalizada y así, una mayor sensación de control en el individuo.

20 Una persona se caracteriza como bulímica cuando él o ella se sienten incapaces de controlar la urgencia de ingerir demasiada comida, aún durante la ingesta misma, cuando él o ella consumen una cantidad de comida más grande que lo que una persona normalmente consumiría de una sentada, y cuando tal comportamiento ocurre por lo menos dos veces por semana durante tres meses.
25 La bulimia es a menudo menos a cerca de la comida, y más a cerca de tratar con temas psicológicos y sensaciones profundas de falta de control.

Los siguientes diagnósticos y guías de tratamiento están adaptados del National Collaborating Center for Mental Health (Eating disorders. Core interventions in the treatment and management of anorexia nervosa, bulimia nervosa and related eating disorders. Leicester (UK): British Psychological Society; 2004. 260 p. [408 referencias].

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.

i. Diagnóstico de Afecciones de la Alimentación

La valoración de las personas con afecciones de la alimentación debe ser comprensiva e incluir necesidades físicas, psicológicas y sociales y una evaluación comprensiva del riesgo para si mismo. El nivel de riesgo a la salud mental y física del paciente se debe monitorear en la medida en que progresa el tratamiento en razón a que éste puede cambiar, por ejemplo, luego de ganar peso o en los momentos de transición entre los servicios en casos de anorexia nerviosa.

25

Los grupos objetivo a seleccionar deben incluir mujeres jóvenes con un índice de masa corporal baja (BMI) comparado con las normas para la edad, los

pacientes que consultan con preocupaciones de peso que no tienen sobrepeso, mujeres con afecciones menstruales o amenorrea, pacientes con síntomas gastrointestinales, pacientes con signos físicos de inanición o de vómito repetido, o niños con pobre crecimiento.

5

Cuando se seleccionan para afecciones de la alimentación una o dos preguntas simples se deben considerar para uso en los grupos objetivo específicos (por ejemplo, "Usted cree que tiene un problema de alimentación?" y "Usted se preocupa excesivamente acerca de su peso?").

10

La gente joven con diabetes tipo 1 y un pobre tratamiento de adherencia se deben seleccionar y evaluar para la presencia de una afección de alimentación.

b. PREPARAR UN PACIENTE PARA EL TRATAMIENTO CON EL
15 PROTOCOLO DE LA PRESENTE INVENCION

i. Pre-tratamientos Adicionales

Si un paciente es diagnosticado y habitualmente está siendo tratado con un
20 tratamiento convencional para una afección de ansiedad, el paciente necesitará ser colocado en un estado de abstinencia, que incluye, pero no está limitado a, retirarle al paciente cualquier farmacoterapia prescrita por el protocolo de tratamiento convencional. Un protocolo de ejemplo se describe adelante, y así, se debe notar que la invención no está limitada al uso de tal protocolo.

25

1. Tratamiento de Anorexia Nerviosa Típica

258

Existe una base de evidencia muy limitada para el tratamiento farmacológico de la anorexia nerviosa. Un rango de droga se puede utilizar en el tratamiento de condiciones comórbidas pero se debe ejercer precaución en su uso dada la vulnerabilidad física de muchas personas con anorexia nerviosa.

5

El medicamento no se debe utilizar como el tratamiento solo o primario para la anorexia nerviosa. Se debe ejercer precaución en el uso del medicamento para condiciones comórbidas tales como las características depresivas u obsesivas compulsivas, en la medida en que ellas se pueden resolver con solo la ganancia de peso.

10

Cuando el medicamento se utiliza para tratar personas con anorexia nerviosa, los efectos colaterales del tratamiento de droga (en particular, efectos colaterales cardiacos) deben ser cuidadosamente considerados en razón de la función cardiovascular comprometida de muchas personas con anorexia nerviosa.

15

Los profesionales del cuidado de la salud deben estar enterados de los riesgos de las drogas que prolongan el intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) (por ejemplo, anti-sicóticos, antidepresivos tricíclicos, antibióticos macrólidos, y algunas antihistaminas). En pacientes con anorexia nerviosa en riesgo de complicaciones cardiacas, la prescripción de las drogas con efectos colaterales que pueden comprometer el funcionamiento cardiaco, se deben evitar. Si la prescripción de medicamento que puede comprometer el funcionamiento cardiaco es esencial, se debe tener un monitoreo ECG.

20

25

Todos los pacientes con un diagnóstico de anorexia nerviosa deben tener una alerta colocada en su registro de prescripción en relación al riesgo de los efectos colaterales.

5 En la mayoría de los pacientes con anorexia nerviosa, un promedio semanal de ganancia de peso de 0.5-1 kg en configuraciones de pacientes internos y 0.5 kg en configuraciones de pacientes externos debe ser el objetivo del tratamiento. Esto requiere aproximadamente 3,500 a 7,000 calorías extra a la semana.

10

Un monitoreo físico regular, y en algunos casos el tratamiento con un suplemento multi-vitamínico/multi-mineral en forma oral, se recomienda para las personas con anorexia nerviosa durante tanto el reestablecimiento de peso del paciente interno como el paciente externo.

15

La nutrición parenteral total no se debe utilizar para personas con anorexia nerviosa, a menos que exista una disfunción gastrointestinal significativa.

Las mujeres embarazadas con habitual

20

cuidado prenatal intensivo para asegurar la nutrición prenatal y el desarrollo fetal adecuados.

2. Tratamiento de la Bulimia Nerviosa Típica

25

Como una alternativa o una primera etapa adicional a utilizar un programa de auto-ayuda basado en evidencia, a los adultos con bulimia nerviosa se les puede ofrecer un tratamiento con una droga antidepresiva.

Los pacientes se deben informar de que las drogas antidepresivas pueden reducir la frecuencia de la comida exagerada de alimentos y la purga, pero los efectos a largo plazo son desconocidos. Cualquiera de los efectos benéficos será rápidamente evidente.

5

Los inhibidores de retoma de serotonina selectivos (SSRI) (específicamente fluoxetina) son las drogas de primera elección para el tratamiento de bulimia nerviosa en términos de aceptabilidad, tolerabilidad, y reducción de los síntomas. Para las personas con bulimia nerviosa, la dosis efectiva de fluoxetina es mayor que para la depresión (60 mg diariamente). Ninguna droga, diferente a los antidepresivos, se recomienda para el tratamiento de bulimia nerviosa.

10

3. Tratamiento Típico de Desorden por Ingesta Exagerada de Alimentos

15

Como una primera etapa alternativa o adicional a utilizar un programa de auto-ayuda basado en evidencia, se debe dar consideración a ofrecer un ensayo de una droga antidepresiva SSRI a pacientes con afección por ingesta exagerada de alimentos.

20

Los pacientes con afecciones por ingesta exagerada de alimentos se les debe informar que los SSRI pueden reducir la ingesta exagerada de alimentos, pero se desconocen los efectos a largo plazo. El tratamiento con droga antidepresiva puede ser un tratamiento suficiente para un subconjunto de pacientes limitados.

25

i i. Colocar a un Paciente en un Estado de Abstinencia

Un paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al inhibir activamente la regulación hacia arriba de los neuroesteroides endógenos y/o originar la regulación hacia abajo de los neuroesteroides endógenos. Como se describió previamente, esta etapa de tratamiento se puede lograr al a) evitar las actividades que induzcan estrés, b) evitar las actividades que mejoren la producción de neuroesteroide, c) evitar los niveles de progesterona elevados en un paciente, d) modular activamente los niveles de progesterona de la mujer, o e) modular activamente los niveles de progesterona de hombre o mujer a través de la administración de un inhibidor neuroesteroide.

10

c. ADMINISTRACIÓN DE UN COMPUESTO DE LA CLASE DE COMPUESTOS QUE MODULAN LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR GABA_A

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_A, tal como flumazenil, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

15

d. OPCIONES DE TRATAMIENTO ADICIONAL

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se pueden administrar opciones de tratamiento adicionales, como se describió anteriormente en la metodología de tratamiento general.

20

e. FASE DE POST-TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO

25

Una vez que el protocolo de tratamiento se ha administrado, se administra un protocolo de post-tratamiento, como se describe anteriormente en la metodología de tratamiento general.

5 f. EJEMPLO DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO 1 ANOREXIA,
BULIMIA, O DESORDEN POR ALIMENTACIÓN EXAGERADA

Mujer, 26, bajo criterios DSM-IV, se ha diagnosticado por tener un desorden de alimentación, y más específicamente, episodios anoréxicos y bulímicos.

10

Preparación del Paciente: En una modalidad, seis semanas antes del tratamiento programado, a la paciente se le administra contraceptivos orales. Una semana antes del tratamiento programado, se termina la administración de contraceptivos orales. Tres días antes del tratamiento programado, se instruye a la paciente no involucrarse en ninguna s actividad que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia
15 que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

En otra modalidad, el protocolo de tratamiento de la presente invención se inicia cuando los niveles de progesterona son bajos en una paciente mujer.

20 Preferiblemente, esta ventana de tiempo inicia el día de la menstruación y dura durante aproximadamente diez días. La ventana de tiempo ideal de los niveles de progesterona mínimos se ha descrito en detalle anteriormente. El médico tratante responsable debe examinar cada paciente individualmente y determinar, utilizando pruebas de diagnóstico adecuadas y la historia del paciente, cuando está la
25 ventana de tiempo de progesterona baja óptima para ese paciente particular. Así el protocolo subrayado aquí es de ejemplo.

Día 1 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones de ansiedad
5 subjetivas. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de
10 infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

Día 3 de Tratamiento: La paciente mujer se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelos, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a un tasa de
15 por lo menos 2.5 mg/día.

Al paciente se le instruye entonces a regresar al centro de tratamiento en 28 días. De nuevo, el médico tratante debe asegurarse de que el paciente esté en una ventana de tiempo de progesterona mínima.

20

Día 28+1 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad de menos de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas
25 de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 28+2 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad de menos de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a 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. Al paciente mujer se le 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

g. EJEMPLO 2 DE TRATAMIENTO HIPOTÉTICO – BULIMIA NERVIOSA

Mujer, 26, bajo criterios DSM-IV, se ha diagnosticado por tener un desorden de alimentación, y más específicamente, episodios bulímicos. Ella está habitualmente bajo tratamiento y tomando 60 mg/día de clorhidrato de fluoxetina, administrado en la mañana.

Preparación del Paciente: Dieciseis semanas antes del tratamiento programado, se le aconseja al paciente reducir la dosis de fluoxetina a 30 mg/día durante cuatro semanas. Doce semanas antes del tratamiento programado, la dosis se disminuye adicionalmente a 10 mg/día durante cuatro semanas. Ocho semanas antes del
5 tratamiento programado, al paciente se le aconseja detener todos los medicamentos, incluyendo la fluoxetina.

Preparación Adicional del Paciente: En una modalidad, seis semanas antes del tratamiento programado, al paciente mujer se le administran contraceptivos orales.
10 Una semana antes del tratamiento programado, la administración oral de los contraceptivos se termina. Tres días antes del tratamiento programado, al paciente se le instruye no involucrarse en ninguna actividad que induzca estrés o ingerir ninguna sustancia que probablemente incrementaría la producción de neuroesteroide.

15

En otra modalidad, el protocolo de tratamiento de la presente invención se inicia cuando los niveles de progesterona son bajos en una paciente mujer. Preferiblemente, esta ventana de tiempo inicia el día de la menstruación y dura durante aproximadamente diez días. La ventana de tiempo ideal de los niveles de
20 progesterona mínimos se ha descrito en detalle anteriormente. El médico tratante responsable debe examinar cada paciente individualmente y determinar, utilizando pruebas de diagnóstico adecuadas y la historia del paciente, cuando está la ventana de tiempo de progesterona baja óptima para ese paciente particular. Así el protocolo subrayado aquí es de ejemplo.

25

Día 1 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad menor de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión

sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no estando limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión

5 sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Día 2 de Tratamiento: Al paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

10 Día 3 de Tratamiento: La paciente mujer se evalúa para determinar si es necesario un tercer día de tratamiento. Si ella continua reportando sensaciones de ansiedad o anhelo, se le administra de nuevo flumazenil, por vía de infusión, a una tasa de por lo menos 2.5 mg/día.

15 Al paciente se le instruye entonces a regresar al centro de tratamiento en 28 días. De nuevo, el médico tratante debe asegurarse de que el paciente esté en una ventana de tiempo de progesterona mínima.

Día 28+1 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía

20 de infusión, en una cantidad de menos de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardiaca, la presión sanguínea, y los

25 reportes subjetivos del paciente.

Día 28+2 de Tratamiento: A la paciente mujer se le administra flumazenil, por vía de infusión, en una cantidad de menos de 15 mg/día. La tasa cardiaca y la presión

sanguínea del paciente se monitorean, junto con la evaluación cualitativa propia del paciente de su salud, incluyendo, pero no limitado a, sensaciones subjetivas de ansiedad. La dosis y la tasa total son modificadas por el médico responsable con base en una evaluación de la tasa cardíaca, la presión sanguínea, y los reportes subjetivos del paciente.

Post-tratamiento: Luego de completar la fase de tratamiento, al paciente se le prescribe un régimen de post-tratamiento a 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. Al paciente mujer se le 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 las sensaciones de ansiedad regresan, se le programa repetir por lo menos un día, y hasta tres días, el tratamiento de flumazenil.

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 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 COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
ANALGÉSICOS (SUPRESORES DE DOLOR)	OPIASEOS		
		ALFENTANIL ALFENTA (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. 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. 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 Administrada sublingualmente como una dosis diaria simple en el rango de 12 a 16 mg/día.
		BUPRENORFINA	

263

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		BUTORFANOL	Buprenorfina también se suministra transdérmicamente en 25,50, y 75 mcg/hora 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 Adultos: 15 a 60 mg cada 4 a 6 horas (dosis de adulto usual, 30 mg). 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. 200mg (oral) de codeína es aproximadamente igual a 30 mg (oral) de morfina.
		CODEINON Ver Hidrocodona para detalles.	
		PROPOXIFENO (DARVOCET)	Acetaminofen (Tilenol) y propoxifeno. 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. 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)

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA EJEMPLO	DOSIS
		FENTANIL	Ruta de administración: parche, inyectado, transmucosa oral. El parche usualmente se cambia cada 72 horas o dirigido por un médico. 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 oxiconona oral diariamente, o por lo menos 8 mg de hidromorfona oral diariamente, o una dosis de analgésico de otro opioide.
		HIDROCODONA 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. 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 Levometail Acetato Clorhidrato, también conocido como Levo-alfa-acetilmetail o Levacetilmetail (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.

270

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		METADONA	Ésta 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
		SULFATO 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
		OXIMORFONA	Tabletas de larga acción están disponibles para tomar cada 12 horas. 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.

22

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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 cannabinoides, 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

272

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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. Para problemas con el sueño: Adultos 40 a 160 miligramos (mg) a la hora de acostarse 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. 10.00000
		BUTABARBITAL	Butabarbital Oral se utiliza para tratar los siguiente: Ansiedad Severa, Agente Adicional para Inducir la Anestesia, Sueño Problemático Anormal 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

273

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

CLASE DE DROGA	CLASE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		BUTALBITAL 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 LAS COMBINACIONES COMUNES INCLUYEN: • Butalbital y acetaminofen • Butalbital, acetaminofen, y cafeína • Butalbital y aspirina • Butalbital, aspirina, y cafeína
		BUTOBARBITAL (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 (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. 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 COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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. 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%. 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. 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): Pre-operativa: 1 a 3 mg/kg Dosis Oral de Adulto: Sedante durante el día: 30 a 120 mg diariamente en 2 a 3 dosis divididas. Hipnótico a tiempo de acostarse: 100 a 320 mg Anticonvulsionante: 50 a 100 mg 2 a 3 veces al día

275

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		PRIMIDONA	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. 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. 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. 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.
		SECOBARBITAL	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.

276

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE 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. 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. 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 (Lotusate®, también denominado ácido 5-allyl-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 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.

277

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			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. 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 discontinúa. 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.
		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			

278

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS 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: Oral (para ansiedad o tensión nerviosa): Inicio: 0.25 mg a 0.5 mg 3 veces al día. Máximo: 4 mg en 24 horas. 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. Para alivio de afecciones de ansiedad de servidor y síntomas de ansiedad: 20 mg o 25 mg, 3 o 4 veces al día. 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.

279

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

CLASE DE DROGA	CLASE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			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. 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. 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.

280

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA EJEMPLO	DOSIS
			El tratamiento se debe descontinuar 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: INICIO: 15 mg/diariamente INCREMENTOS: Según se necesite 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. 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. Conjuntamente para el Alivio de los Espasmos Musculares del Esqueleto: 2 mg a 10 mg, 3 o 4 veces al día. Conjuntamente en Afecciones Convulsivas: 2 mg a 10 mg, 2 a 4 veces al día. 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. 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. 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.

22

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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): 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. 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. 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. 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.

282

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

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. 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. 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. 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. 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.

283

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCION

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. 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.
		NIMETAZEPAN	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. Síndromes de ansiedad severa, agitación, o ansiedad asociada con la depresión: 15 a 30 mg, 3 o 4 veces al día. Pacientes más viejos con ansiedad, tensión, irritabilidad, y agitación: Dosis inicial – 10 mg, 3 veces al día. Si es necesario, incrementar de manera cauta a 15 mg, 3 o 4 veces al día. En alcohólicos con inebriación aguda, tremulosidad, o ansiedad a la abstinencia: 15 a 30 mg, 3 o 4 veces al día.

202

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS 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. 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.

28

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
HORMONAS/ CONTRACEPTIVOS	ESTRÓGENOS Incluyen: etinil estradiol y mestranol. PROGESTERONES incluyen: Noretinodrel, Noretindrona, Noretindrona Acetato, Norgestimato, Desogestrel, Etindiol Diacetato, Norgestrel, Levonorgestrel, Drospirenona.	Ver otras columnas	Información de Dosificación General de Contraceptivos que Contienen Hormona: Contraceptivos 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. USO: Partiendo en el inicio del paquete de píldora, tomar una cada día a aproximadamente el mismo tiempo cada día para incrementar la eficacia. CUANDO SE INICIA: Los siguientes regimenes se pueden utilizar cuando se inicia primero en las píldoras de control de la natalidad: • Tomar una píldora cada día, partiendo del quinto día después del inicio de l menstruación y continuando durante 21 a 28 días. • Iniciando las píldoras en el primer día del periodo menstrual. • Iniciando el primer Sábado después de que inicia el periodo menstrual. 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 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.

208

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			UN RECIPIENTE DE 91 DÍAS DE PILDORA: 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. 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. 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. Píldoras Bifásicas: Jenest, Mircette, Necon 10/11, Nelova 10/11, y Orto-Novum 10/11. Las Píldoras Biofásicas típicamente contienen dos diferentes dosis de progesterona. La dosis de progesterona se incrementa aproximadamente media vía a través del ciclo Píldoras Trifásicas: Ciclessa, Estrostep, Orto-Novum 7777, Orto Tr Ciclen, Orto Tri-Ciclen LO, Tri-Levlen, TRI-Norinil, Trifasil, Trivora 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. 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 ciclos menstruales (solamente 1 período cada 3 meses) Parche Anticonceptivo Tópico; Norelgestromin/etinil estradiol (Ortho Evra)

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			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 período 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 período libre de parche al día 7. Contraceptivos con Solo Progesterona, Inyectables de Larga Acción: Medroxiprogesterona acetato (Depo-Provera) 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. A diferencia de las píldoras, la inyección trabaja directamente. Píldoras de Solo Progesterona: Noretindrona (Nor-QD) 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. Anillo Vaginal: Etonogestrel/etenil estradiol (NuvaRing) 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 período 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.

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
TRANQUILIZANTES HIPNÓTICOS SEDATIVOS ANSIOLÍTICOS SIN 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) 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. Niños (de más de 20 lb): 12.5 a 25 mg tres o cuatro veces diariamente 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. 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.

289

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	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 (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.
ESTIMULANTES			Geriátricos: 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.
		CAFEÍNA	La Cafeína Oral se utiliza para tratar lo siguiente: Ausencia de Respiración en Recién Nacidos La Cafeína Oral también se puede utilizar para tratar: Somnolencia, Energía baja 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. Citrato de Cafeína: Dosis de Carga – 20 mg/kg 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.

29

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	DE CLASE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			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) Tratamiento Inicial: Hasta 12 Semanas: 6-16 cartuchos/día 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 OTC			
		DEXTROMETORFAN	Ahora la prescripción solamente en los Estados Unidos. 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 Gama-hidroxibutirato	Se ha utilizado como un anestésico general, y un hipnótico en el tratamiento de insomnio. 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. 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.

29

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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 Fenciclidina	No disponible para uso medicinal.
MEDICINAS HERBALES		RAIZ DE VALERIANA (Valeriana officinalis, Valerianaceae)	Dosificación no regulada/aprobada por la FDA. 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 Salvinorin A es el constituyente psicotrópico activo principal de la planta de Salvia divinorum (Salvia de diviner, menta Mexicana)	N.A. 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. 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 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.

292

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA EJEMPLO	DOSIS
			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). 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 Extracto líquido 2-4 mL (1:1 en alcohol al 25%) tres veces al día Tintura 2-4 mL (1:10 en alcohol al 45%) tres veces al día
DROGAS ANTIDEPRESIVAS			
		CITALOPRAM HBR (CELEXA)	Celexa (citalopram HBr) se indica para el tratamiento de la depresión. 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.
		ESCITALOPRAM OXALATO LEXAPRO™	LEXAPRO (escitalopram) se indica para el tratamiento de afección depresiva principal y Afección de Ansiedad Generalizada (GAD). La dosis recomendada de LEXAPRO es de 10 mg una vez al día.
		CLORHIDRTO DE FLUOXETINA	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.

293

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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). 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.

294

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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. 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. 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 Cimbalta se indica para el tratamiento de afecciones depresivas principales (MDD) y dolor asociado con neuropatía periférica diabética. Afección Depresiva Principal: Cimbalta se debe administrar a una dosis total de 40 mg/día. Dolor Neuropático Periférico Diabético: Cimbalta 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 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.

298

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		TRANILCIPROMINA (Parnato)	Para el tratamiento de un Episodio Depresivo Principal Sin Melancolía. 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. La dosis de partida recomendada para el REMERON® (mirtazapina) Tabletas es de 15 mg/día, hasta un máximo de 45 mg/día.
		CLORHIDRATO 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	EI 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 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. EI WELLBUTRIN se debe discontinuar en pacientes que no demuestran una respuesta adecuada después del período apropiado de tratamiento a 45° mg/día. 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. Fobia Social: La dosis recomendada es de 600 mg diariamente en 2 o 3 dosis divididas. Una dosis simple de 300 mg de moclobemida inhibe 80% de monoamina oxidaza A (MAO-A) y 30% de monoamina oxidaza B (MAO-B),

296

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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	FINASTERIDE	La dosis recomendada es de 1mg oralmente una vez por día. Se puede administrar con o sin comidas. Una dosis alternativa de 5mg oralmente una vez por día también esta incluida. Se puede administrar con o sin comidas. 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. En estudios clínicos, las dosis simples de finasteride hasta de 400mg y dosis múltiples de finasteride hasta de 80mg/día durante tres meses no dio como resultado reacciones adversas.
		DUTASTERIDO	La dosis terapéutica recomendada de dutasterida es de 0.5mg tomada oralmente una vez por día. Las farmacocinéticas dla dutasterida no han sido investigadas en sujetos de menos de 18 años de edad. No se requiere un ajuste de dosis en personas mayores. En estudios involuntarios, la dosis simple de dutasterida hasta de 40mh (80 veces en la dosis terapéutica) durante 7 días se ha administrado sin preocupaciones de seguridad significativa.

292

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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. Bayas: Una dosis de uno o dos gramos de bayas molidas, secadas totalmente diariamente se han tomado por la boca. Tintura. Una dosis de dos a cuatro mililitros (1:4) tres veces al día se ha tomado por un mes. 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. 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. 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 ^{to} al 22 nd día del ciclo menstrual. 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 COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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). La dosis recomendada para adultos es de 50-200mg por día dividido entre 2-3 dosis.
CLASES DE COMUESTOS QUE MODULAN SELECTIVAMENTE LOS RECEPTORES GABA _A			
		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.

289

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS 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> 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 (diluida 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.

300

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS 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: Flavonoles, incluyendo Quercetina, Kaempferol, Miricetina, Isorhamnetina Flavonas, incluyendo Luteolina, Apigenina Flavononas, incluyendo Hesperetina, Naringenina,	

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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	

302

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
		Antocianidinas, incluyendo Cianidica, Delfinidina, Malvidina, Pelargonidina, Peonidina, Petunidina	
DOPAMINA AGONISTAS	ERGOT ALCALOIDES		La dosis de bromocriptina será diferente para diferentes pacientes. <i>Siguiendo las ordenes 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. <i>También, el numero de dosis que usted toma cada día el momento de tragar, este tiempo dependen del problema medico para el cual usted este tomando bromocriptina.</i> 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.

303

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			Los adolescentes de menos de 15 años de edad y los niños- uso y dosis se deben determinar por su doctor. 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. 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. 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 metilfendiatto viene en tableta de 5mg, 10mg y 20mg. ADULTOS Tabletas: Administrar en dosis divididas, 2 o 3 veces al día, preferiblemente 30 a 45 minutos antes de las comidas. 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.

304

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			PARA NIÑOS, LAS DOSIS SE DEBEN INICIAR CON INCREMENTOS. Días 1-3: Una tableta de 5mg por día. Días 4-6: Dos tabletas de 5mg por día. Agregar una píldora cada cuarto día hasta que la dosis de 20mg por día se logre. 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. 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.

300

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

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 narcolexia 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. 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.

TABLA 1 – LISTA DE EJEMPLO DE COMOUESTOS FARMACOLÓGICOS Y DOSIS SUGERIDAS PARA USO CON LA PRESENTE INVENCIÓN

CLASE DE DROGA	CLASE DE DROGA SECUNDARIA	LISTA DE DROGA DE EJEMPLO	DOSIS
			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.

308

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Uso de un modulador de expresión de receptor GABAA en la elaboración de un medicamento para tratar una afección de ansiedad, afección obsesiva compulsiva y afección de alimentación.
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 una afección por ansiedad, afección obsesiva compulsiva o afección de alimentación.
6. El uso de la reivindicación 5 en donde el inhibidor de la producción de neuroesteroide es un inhibidor de 5- α -reductasa.
7. El uso de la reivindicación 6 en donde el inhibidor de 5- α -reductasa es finasteride.



8. El uso de la reivindicación 7 en donde el finasteride se administra en aproximadamente 5mg/día 5- α -reductasa.
9. Un método para tratar una afección de ansiedad, afección obsesiva compulsiva o afección de alimenta que comprende la etapa de administrar un compuesto que modula la expresión de receptor GABA_A.
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 taza 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 taza 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.

310

16. El método de la reivindicación 10 en donde el flumazenil se administra una taza 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 finasteride.
20. El método de la reivindicación 19 en donde el finasteride se administra en una cantidad terapéuticamente efectiva.
21. El método de la reivindicación 20 en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva de finasteride es 5mg/día.
22. Un método para tratar una afección de ansiedad que comprende las etapas de:
Evaluar un paciente para compatibilidad en tratamiento;
Preparar un paciente para el tratamiento; y

Administrar un compuesto que modula la expresión del receptor GABAA al paciente.

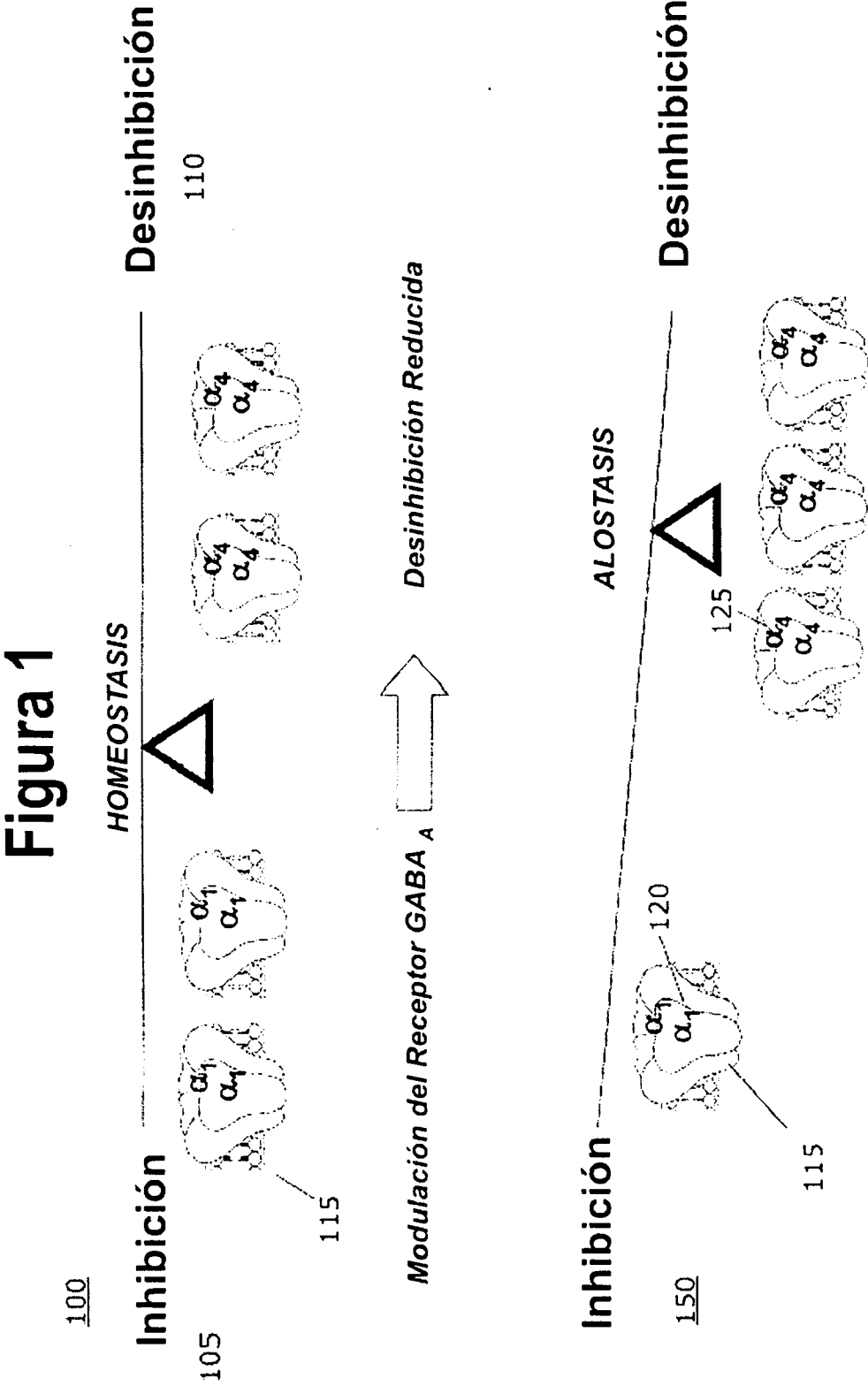
23. El método de la reivindicación 22 en donde la etapa de preparar el paciente para el tratamiento incluye retirar al paciente de tratamiento habitual.

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 mujer y el paciente mujer se puede colocar en un estado de abstinencia al modular activamente el ciclo de progesterona del paciente con contraceptivos.

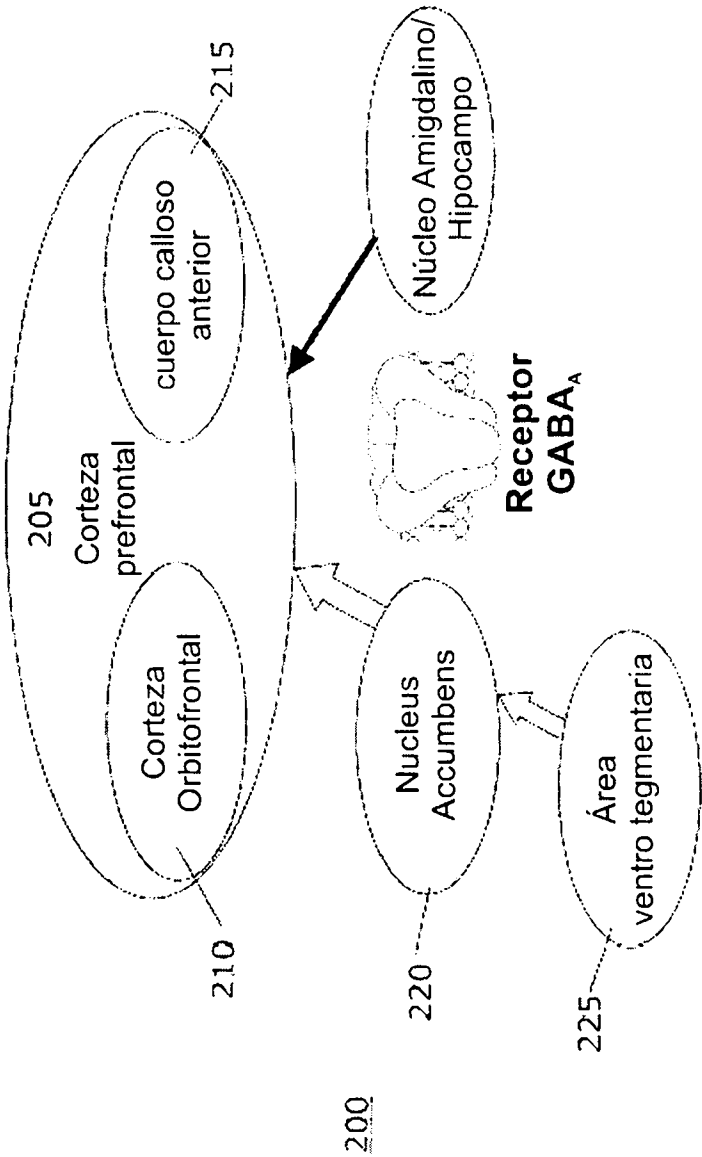
26. El método de la reivindicación 24 en donde el paciente se puede colocar en un estado de abstinencia al administrar un inhibidor de la producción de neuroesteroide.

3/2



3/3

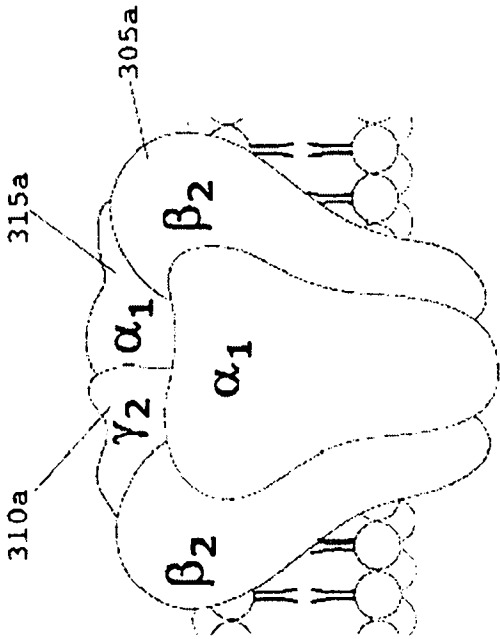
Figura 2



3/4

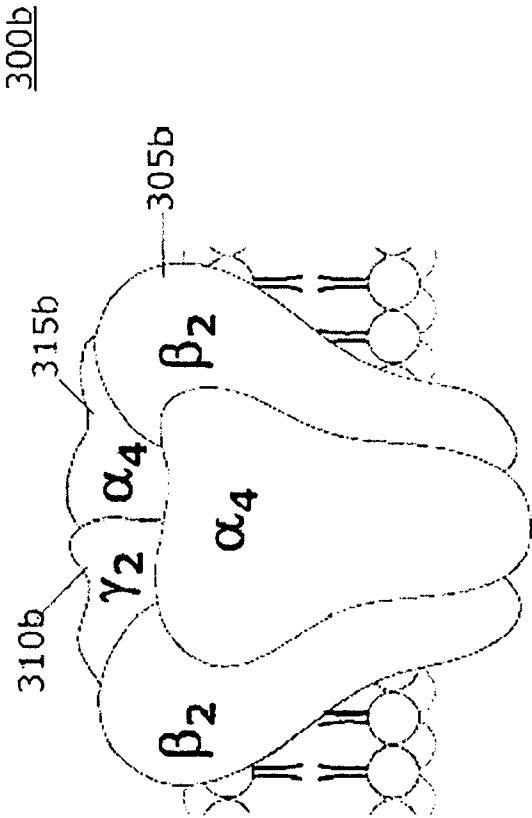
Figura 3a

300a



3/5

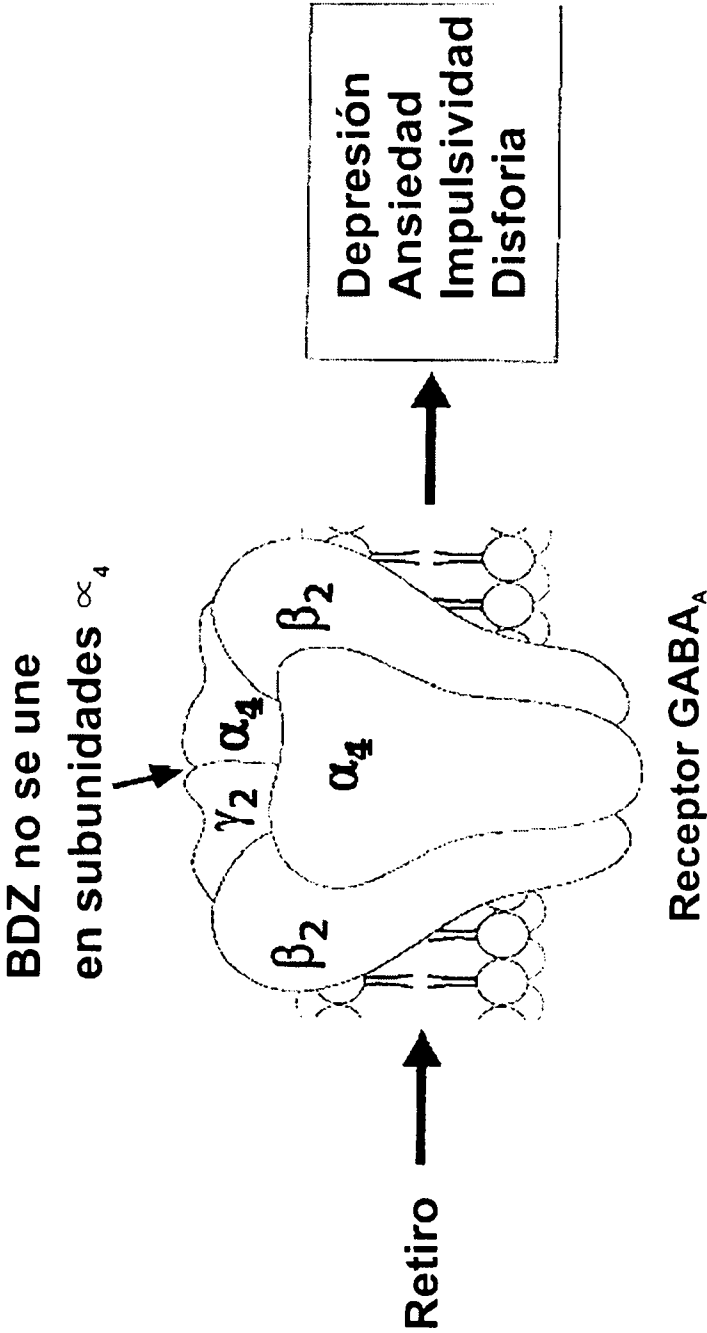
Figura 3b



3/6

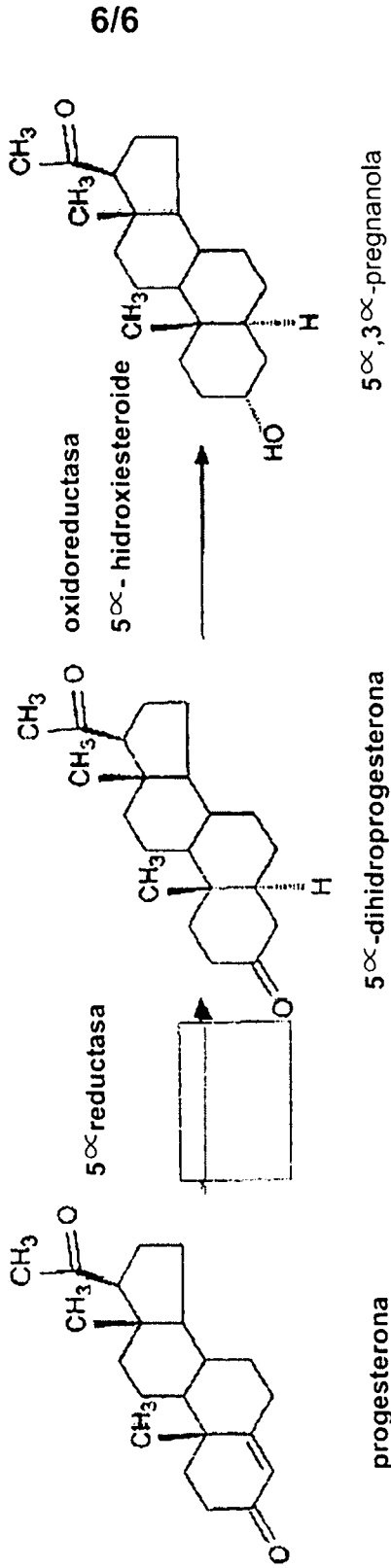
5/6

Figura 3c



3/7

Figura 4



318

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/13152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A01N 33/02(2006.01),43/42(2006.01);A61K 31/135(2006.01),31/44(2006.01)

USPC: 514/649,287

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/649,287

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 5,51,2590 A (GEORGE et al) 30 April 1996 SEE ENTIRE DOCUMENT.	1,2, 9-11 ----- 3, 4, 12-16, 20-26
X --- Y	Pub NO. 2001/0020002 A1 (LEDERMAN et al.) 06 September 2001 see entire document.t	5-7 ----- 8, 17-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 April 2007 (01.04.2007)

Date of mailing of the international search report

27 APR 2007

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Sreenivasan Padmanabhan

Telephone No. (571)272-0700

[Signature]

3/17

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 07-117771 (22) Fecha de solicitud: 17-07-2007 (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 60/669,033 07/04/2005 US 60/728,979 21/10/2005 US 60/729,013 21/10/2005 US		(51) Int Cl: A61K 031/137 (71) Solicitante(s) HYTHIAM INC (72) Inventor(es) SANJAY SABNANI DONALD WESSON (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/11/2007 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 07/04/2006 No. de solicitud PCT/US2006/013152		(87) Publicación internacional Fecha: 19/10/2006 N° publicación: WO 2006/110580 A2	
(54) Titulo: METODOS PARA TRATAR AFECCIONES RELACIONADAS CON LA ANSIEDAD			

Reivindicación(es):

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.

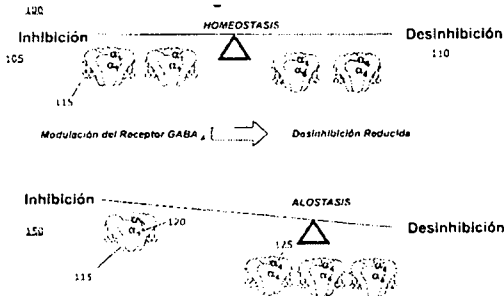
4. El uso de la reivindicación 2 en donde el flumazenil se administra entre 1.5 y 2.5 mg/día.

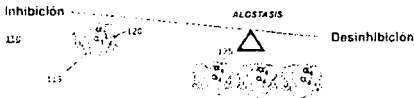
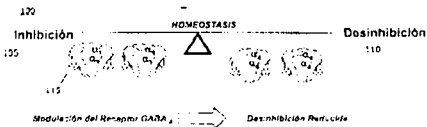
5. Uso de un inhibidor de producción de neuroesteroide en la elaboración de un medicamento para tratar adicción a antidepresivos, opioides, nicotina o marihuana.

6. El uso de la reivindicación 5 en donde el inhibidor de la producción de neuroesteroide es un inhibidor de 5-α-reductasa.
7. El uso de la reivindicación 6 en donde el inhibidor de 5-α-reductasa es finasterida.

8. El uso de la reivindicación 7 en donde el finasterida se administra en aproximadamente 5mg/día5-α-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_A.





100

Inhibición

HOMEOSTASIS

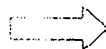
Desinhibición

105

110

115

Modulación del Receptor GABA_A



Desinhibición Reducida

Inhibición

ALOSTASIS

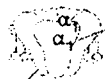
Desinhibición

150

115

120

125



100

Inhibición

HOMEOSTASIS

Desinhibición

105

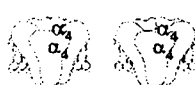
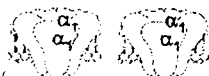
110

115

Modulación del Receptor GABA_A



Desinhibición Reducida



Inhibición

ALOSTASIS

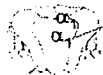
Desinhibición

150

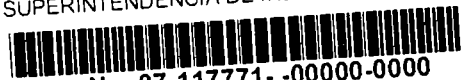
115

120

125



321
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-117771-00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:02:29 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 321

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 86,455
FECHA : OCTUBRE 22 DE 2007

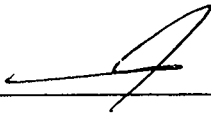
***** CONSIGNACION *****

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. _____

COLO. 13898-841-004-7



No. 07-117771- -00000-0000

Fecha: 2007-11-07 17:02:29 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 321

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA [☒]

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 []

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
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia