



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT 20/5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

07-121975

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USP DE MODULADORES SELECTIVOS DEL CANAL CLORURO PARA TRATAR
ABUSO DE ALCOHOL Y/O SUSTANCIAS ESTIMULANTES

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/55

A61P25/32 A61P25/34
A61P25/30

71. SOLICITANTE

HYTHIAM INC

DOMICILIO

LOS ANGELES, CALIFORNIA 90025, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

22. BOGOTÁ, D. C.,

C.C. 438.019 de Usaquén

19/11/2007

SS

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 07-121975-00000-0000**Fecha: 2007-11-19 16:41:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210**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. Juan Jose LEGARDA IBAÑEZ**
Avenida Fuentelarreina 8,
Madrid,
España**5****PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/US2006/013155Fecha: 07 de abril de 2006Publicación Internacional No. WO 2006/115743 A3Fecha: 2 de noviembre de 2006**6****Título (54)****USO DE MODULARES SELECTIVOS DEL CANAL CLORURO PARA TRATAR
ABUSO DE ALCOHOL Y/O SUSTANCIAS ESTIMULANTES****7****Clasificación Internacional (51)** A61K 031/055A61P25/32 // A61P25/34
A61P25/30.**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

21 de abril de 2005

(31) Número de Solicitud

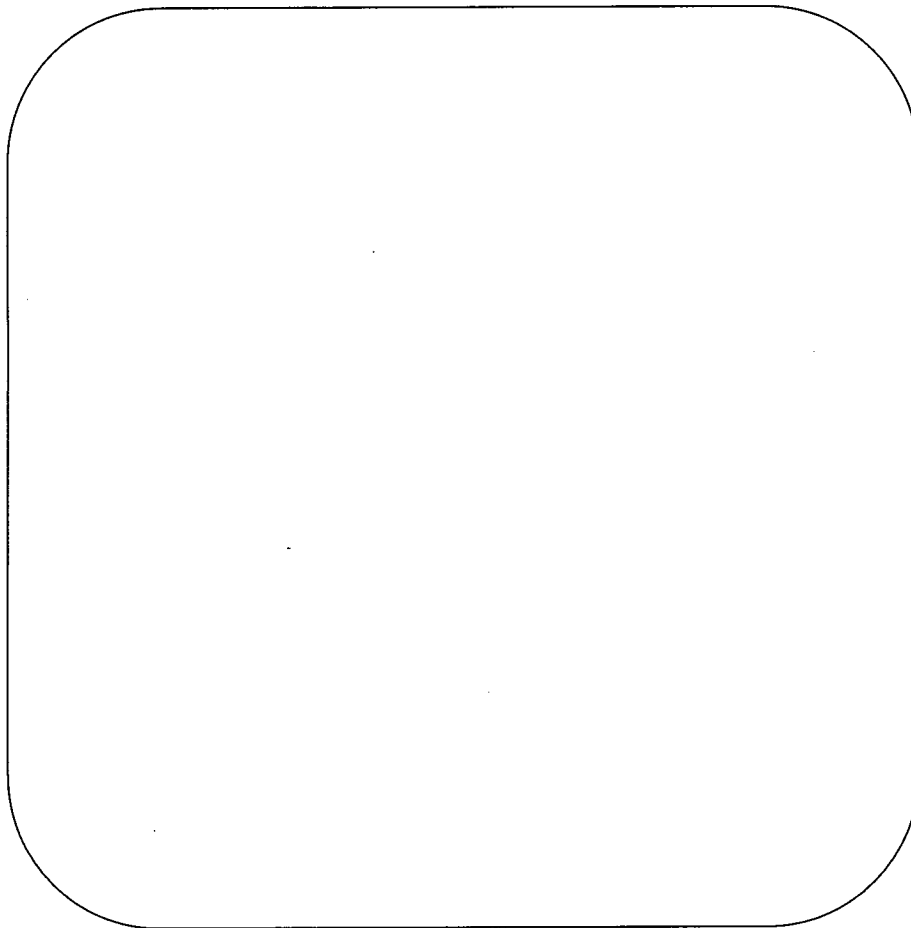
11/111,435**9****Comprobante de pago No.:** 07-91,014**Fecha:** 7 de noviembre de 2007

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 2006/115743 A3

Descripción:

Páginas 61 en el idioma original

Páginas 99 en español

Reivindicaciones: Número (s) 30

Figuras: Número (s) 6

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
2 November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/115743 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/013155

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
11/111,435 21 April 2005 (21.04.2005) 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) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LEGARDA IBANEZ, Juan Jose [ES/ES]; Avenida Fuentelarreina 8, Madrid (ES).

(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:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
28 June 2007

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.

(54) Title: USE OF SELECTIVE CHLORIDE CHANNEL MODULATORS TO TREAT ALCOHOL AND/OR STIMULANT SUBSTANCE ABUSE

(57) Abstract: The invention relates to methods of and treatments for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that directly or indirectly selectively modulates GABAA chloride channel activity to treat alcohol and/or stimulant substance abuse. The present invention also relates to methods of, and protocols for, relieving symptoms associated with alcohol and/or stimulant substance abuse in a comprehensive treatment plan. More specifically, the present invention relates to the use of a selective chloride channel modulator, such as flumazenil, to treat alcohol and/or psychostimulant dependency, the withdrawal symptoms associated therewith, and the cravings associated therewith.

WO 2006/115743 A3

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*

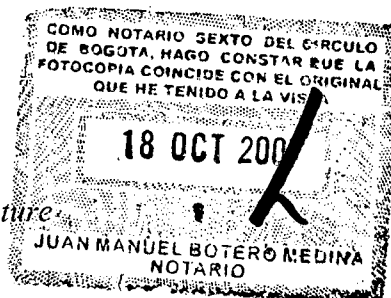
6. *the day of* 28 October, 2003

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, enseñanzas, 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 Consúl 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, enseñanzas, 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, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licences of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, interim granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits

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

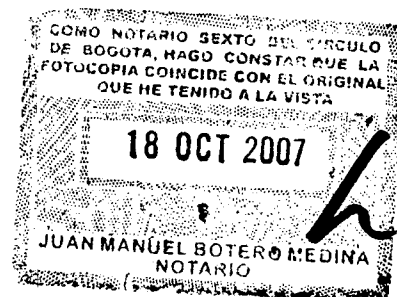
instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

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

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

Firma
Signature

Chuck Timpe



8

STATE OF CALIFORNIA
COUNTY OF LOS ANGELES

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

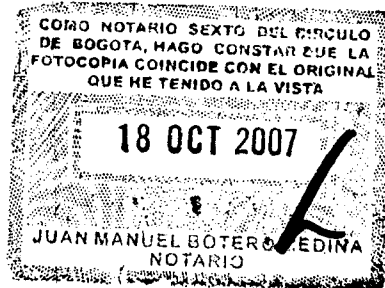


IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed the seal of the County Clerk of said County of Los Angeles at my office in said County this OCT 28 2003 day of 20

CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk

By J. Baker
Deputy J. Baker

R1287A 12/0



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 of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

Document Date: OCTOBER 23, 2003 Number of Pages: 2

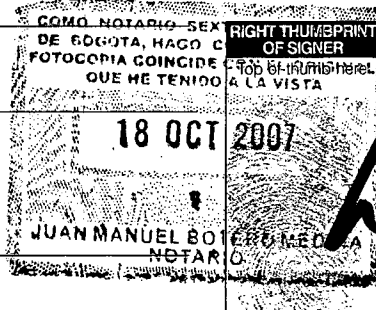
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

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*

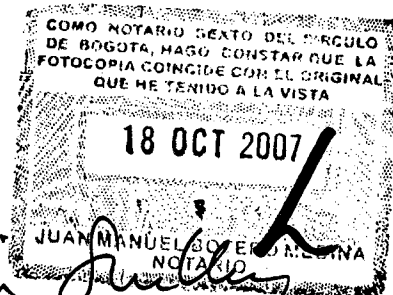
6. *the day of 28 October, 2003*

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

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

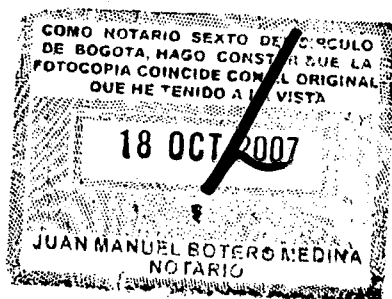
whose name is subscribed to the annexed DOCUMENT
was at the time of signing the same a NOTARY PUBLIC
duly qualified and authorized by law to execute said instrument, and full faith and credit are due to all
of said OFFICER's official acts as such. And I do further certify, that I am well acquainted with 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 OCT 28 2003
this _____ day of _____

CONNY B. McCORMACK, Registrar-Recorder/County Clerk

By J. Baker
Deputy J. Baker

R1287A 12/99



CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of LOS ANGELES

SS.

On OCTOBER 27, 2003 before me, FRANCISCO JULIAN CHAVARRA

Date

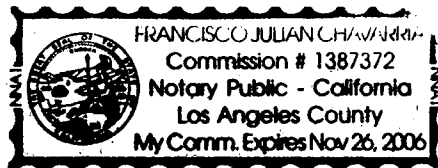
Name and Title of Officer (e.g., "Jane Doe, Notary Public")

personally appeared CHARLES ROBERT TIMPE

Name(s) of Signer(s)

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

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



WITNESS my hand and official seal.

[Signature]
Signature of Notary Public

OPTIONAL

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

Description of Attached Document

Title or Type of Document: CERTIFICATE OF CHIEF FINANCIAL OFFICER

Document Date: OCTOBER 27, 2003 Number of Pages: 1

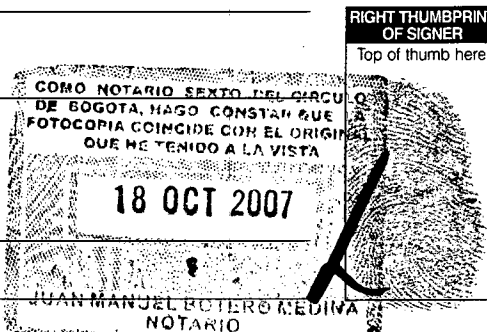
Signer(s) Other Than Named Above: N/A

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: _____

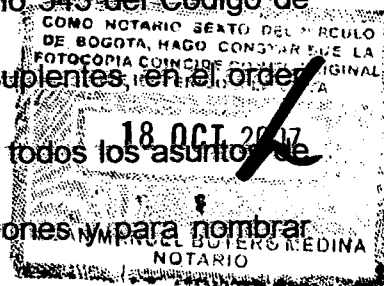
Signer Is Representing: _____



14

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

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



15

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

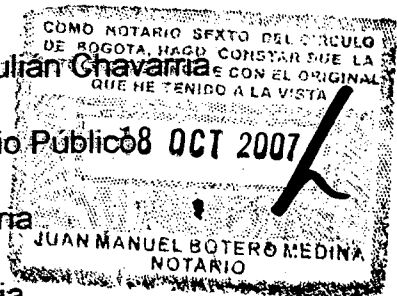
(Firmado) Francisco Julián Chavarria

Firma del Notario Público 08 OCT 2007

(SELLO NOTARIAL A TINTA) Francisco Julián Chavarria

Comisión # 1387372 Notario Público – California

Condado de Los Angeles



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

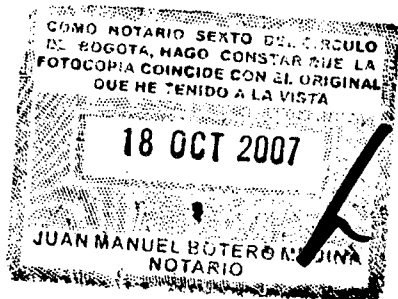
REPRESENTANTE LEGAL

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:

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

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE LOS ANGELES

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

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

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

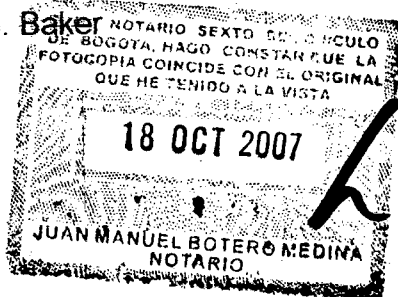
Por J. Baker Delegado (Firmado) J. Baker

APOSTILLA

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA



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

18

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

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

CERTIFICADA

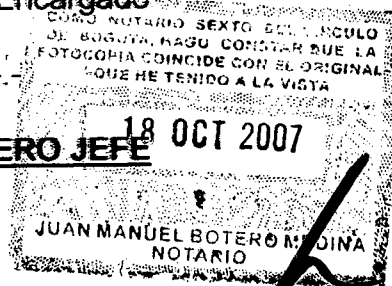
5. en Los Angeles, California
6. el 28 de Octubre, 2003,
7. por el Secretario de Estado, Encargado del Estado de California.
8. Número LA171242
9. Sello/estampilla de la Secretaria de Estado de California
10. Firma (Firmado) KEVIN SHELLEY Secretario de Estado

Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado

CERTIFICADO DE FUNCIONARIO FINANCIERO JEFE

El suscrito por el presente certifica lo siguiente:

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



[Handwritten signature]
INTERPRETE OFICIAL NO. 8023270
JULIA AGUILERA DE PIEDRABITA
INTERPRETE OFICIAL
CES NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

- 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 mí, 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)),

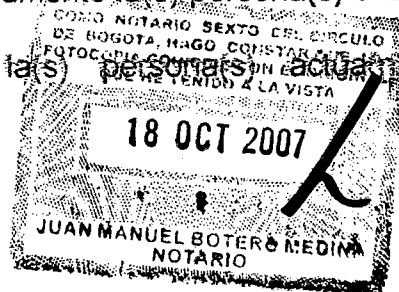
a quien(es) conozco personalmente o

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) actual
suscribió(eron) el instrumento.

DA FE mi firma y sello oficial.

Firma: (Firmado) Francisco Julián Chavarria

Firma del Notario Público,



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

Estampe el Sello Oficial Arriba

OPCIONAL

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

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: CERTIFICADO DE FUNCIONARIO FINANCIERO JEFE

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

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

Facultad(es) Reivindicadas por el Firmante

Nombre del Firmante: CHUCK TIMPE _____

INDIVIDUO

FUNCIONARIO CORPORATIVO (CARGO(S))

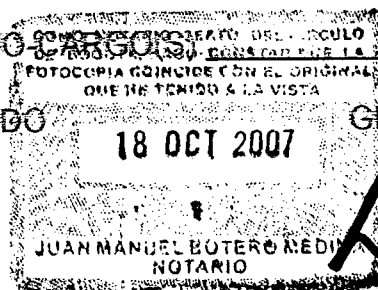
SOCIO--

APODERADO

SÍNDICO

CUSTODIO

LIMITADO



GENERAL

COPIA OFICIAL NO. 2003/270
JILDA ANNEGA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
CALLE No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

OTRO: _____

EL FIRMANTE REPRESENTA:

(en blanco)

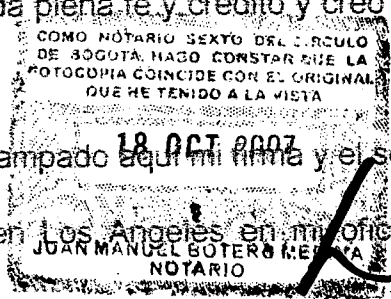
(Sello Redondo en Relieve) 1999 Asociación Nacional de Notarios 9350 De Soto Ave,
P.O. Box 2402, Chatsworth, CA 91313-2402 www.nationalnotary.org Prod. No. 5907 Pedido:
Llamar a Línea Gratuita 1-800-876-6827.

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,

COMPROBACION OFICIAL NO. 2003/270
MILDA A. HILDA DE PIENPARITA
INTERPRETE OFICIAL
345 No. 323 DEL MID. DE JUSTICIA

Encargado J. Baker

SELLO REDONDO EN RELIEVE

ESTADO DE CALIFORNIA

SECRETARIA DE ESTADO

APOSTILLA

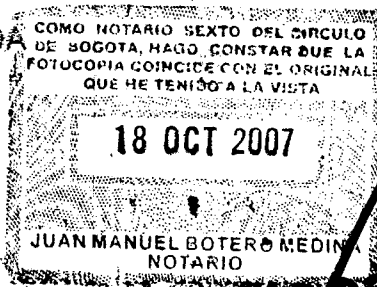
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

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

CERTIFICADA



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

[Handwritten signature]

COMISION OFICIAL NO. 2003/270
JUAN AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
LES NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

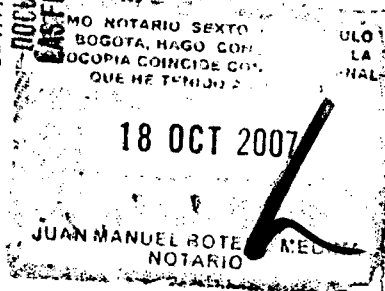
[Handwritten signature]
COMISION OFICIAL NO. 2003/270
JUAN AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
LES NO. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

502198

Hilda Ariza

CUYA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DESEMPA
LAS FUNCIONES INDICADAS



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 NOV 21 A 11:58

cll

JEFE DE LEGALIZACIONES
CARTAJE DE BOGOTA D.C.

10. Firma

(Firmado) KEVIN SHELLEY Secretario Estado

Por (Firmado) Homer O. Santos, Encargado

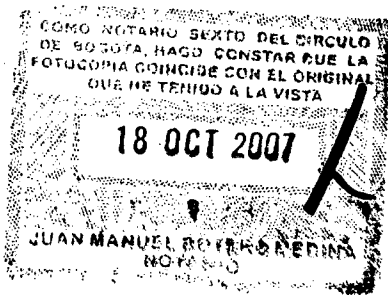
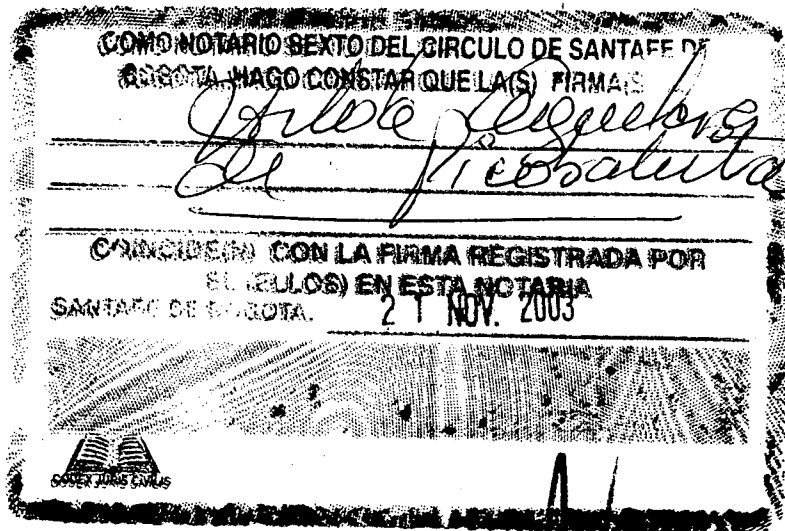
ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.

Santafé de Bogotá, 18 de Noviembre, 2003

Hilda Giraldo
2003/270
TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 2003/270
HILDA AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
RES No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

Caracteres 8,810

Coto-13698-841-001-3



5 **USE OF SELECTIVE CHLORIDE CHANNEL MODULATORS**
 TO TREAT ALCOHOL AND/OR STIMULANT SUBSTANCE ABUSE

10 **FIELD OF THE INVENTION**

 The invention relates to methods of, and methodologies for, using pharmaceutical compositions from a class of compounds that directly or indirectly selectively modulates GABA_A chloride channel activity to treat alcohol and/or psychostimulant substance abuse, including, but not limited to, the various physical and psychological states that manifest an individual's impaired control over substance use, addiction, continued substance use despite harm, compulsive substance use, cravings, psychological dependence, physical dependence, tolerance, a maladaptive pattern of substance use, preoccupation with substance use, and/or the prevalence of withdrawal symptoms upon cessation of use. The present invention also relates to methods of, and systems for, relieving symptoms associated with said alcohol and stimulant substance abuse in a comprehensive treatment plan. More specifically, the present invention relates to the use of a compound, such as flumazenil, to treat alcohol and/or psychostimulant substance abuse, the withdrawal symptoms associated therewith, and the cravings associated therewith.

25

BACKGROUND OF THE INVENTION

 Alcohol and stimulant substance abuse disorders have a devastating economic and societal impact on the United States population. Alcohol and stimulant substance dependency is a multi-factorial neurological disease. The use of such drugs impacts an array of neurotransmission circuits in the brain, with a suggested final common pathway of activation of the mesolimbic reward circuit that is mediated via enhanced dopamine release. Over time, repeated exposure to these drugs causes modification of the neurotransmission circuits and adaptations in post-receptor signaling cascades. The effects of this neuronal modification are

26

two-fold. First, a reduction in the ability of natural rewards to activate the reward pathways leads to depressed motivation and mood, and increased compulsion to take more drugs. Second, there is a production of long-lasting memories related to the drug experience that, when stimulated by stressful events or exposure to drug-associated or mood-associated cues, act to stimulate cravings for the drug.

For many individuals, an innate neurochemical anomaly renders them susceptible to substance dependency or addictive behavior, even before any long-term effects of alcohol on neurological processing are evident. It is clear, however, that excessive drinking over time can lead to the impairment of brain function and result in structural brain changes in frontal and prefrontal areas of the brain, which are associated with cognition. Impaired cognition and judgment can therefore become permanent.

Alcohol affects the mesolimbic dopamine circuit by modifying the activity of two key receptors in the dopamine circuit, the GABA_A receptor and NMDA receptor. GABA (gamma-aminobutyric acid) is a neurotransmitter that is a predominant inhibitory transmitter in areas of the brain such as the cortex and basal ganglia. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor is a ligand-gated ionic channel activated by and involved in the release of the neurotransmitter glutamate, which is an important excitatory transmitter in the brain. The positive affect on the mesolimbic dopamine circuit creates a self-reinforcing cycle of neuropathophysiological reward that drives individuals to become alcohol dependent. Alcohol increases chloride channel ion flow, relative to the post-synaptic chloride channel at rest, by engaging a GABA_A receptor site. Benzodiazepines have a similar affect.

Acute exposure to alcohol results in the up regulation of NMDA and down regulation of the GABA-ergic system. Repeated exposure results in cross-tolerance and cross-dependence between alcohol and benzodiazepines. Consequently, an alcohol dependent person experiences stress, a down regulation of GABA_A and an increase in the severity of withdrawal symptoms when he or she attempts to withdraw.

Therefore, when an alcoholic attempts to initiate abstinence or stop consuming alcohol, he or she may experience withdrawal symptoms, including cravings, which often result in a failure to stop consuming alcohol. Traditional alcohol withdrawal symptoms include anxiety, tremors, difficulty sleeping, elevated pulse and blood pressure, nausea, and vomiting. In some cases, withdrawal symptoms may be more severe and result in complications, including seizures, hallucinosis, hallucinations with severe tremors (or "delirium tremens", DTs) and difficulty regulating body temperature. These complications may often be fatal. In an exemplary case,

27

withdrawal symptoms begin appearing 6 to 12 hours after a prior consumption of alcohol. Alcohol withdrawal syndrome may occur 6 to 48 hours after a prior consumption of alcohol.

Psychostimulants are a class of central nervous system stimulants and include cocaine, crack cocaine, ephedrine, amphetamines, such as dextroamphetamine (commonly referred to as amphetamine), methamphetamine, and phenmetrazine, methylenedioxymphetamine (MDA), and methylenedioxymphetamine (MDMA or "ecstasy"), and analogs thereof. Amphetamine-like drugs are classified as indirect action agonists of noradrenergic, dopaminergic, and serotonergic synapses which result from inhibiting both neurotransmitters reuptake and the enzyme monoamine oxidase (MAO). They are competitive inhibitors of noradrenaline and dopamine transport and, in high doses, also inhibit serotonin reuptake. They cause non-calcium dependent dopamine and noradrenaline release.

Stimulants affect a number of neurological circuits, including dopaminergic, beta-adrenergic, serotonergic, glutamatergic, GABAergic circuits, and ultimately results in impaired dopamine function. GABA_A functionality is eventually impaired.

At lower doses, stimulants result in a feeling of euphoria, an increase in energy, a decrease in fatigue, and an increase in mental acuity. As dosing increases, a person starts to experience tremors, emotional instability, restlessness, irritability, and feelings of paranoia and panic. At higher doses, a person experiences intense anxiety, paranoia, hallucinations, hypertension, tachycardia, hyperthermia, respiratory depression, heart failure, and seizures.

Traditional withdrawal symptoms for those trying to end their abuse of psychostimulants include: depressed mood, fatigue, vivid and unpleasant dreams, difficulty sleeping or excessive sleeping, increased appetite, anxiety, and agitation. Cravings for the psychostimulant are particularly pronounced and may recur for many months, if not years. A return of "normal" mood and the ability to experience pleasure may take a significant amount of time due to the depletion or modification of neurotransmitters.

Alcohol and psychostimulant substance abuse are often associated with changes in food selection and intake that lead to calorie and protein malnutrition and disruption of energy expenditure. The resulting malnutrition is related to deficient food intake, malabsorption, increased protein turnover, liver disease, intensity of drug addiction, anorexia, and poor food and drink consumption. Furthermore, the disturbance of social and familial links can itself result in poor nutrition. Malnutrition, in turn, is associated with impairment of immune function. Therefore, restoration and maintenance of normal physiological function can be regarded as an important objective when treating substance dependencies. Effective treatment of alcohol

28
substance abuse should address the neurological, nutritional, and psychosocial disturbances that both cause and exacerbate the abuse.

The customary treatment of alcohol dependency includes the administration of vitamin B and C complexes, benzodiazepines (to calm agitation and blunt withdrawal symptoms), and, sometimes, disulfiram (to prevent alcohol use). The traditional medical detoxifications involve replacing alcohol with substances pharmacologically similar to alcohol in order to reduce withdrawal agitation. Detoxification can take 3-5 days, involves sedation with potentially dependence forming drugs, and is generally uncomfortable for the patient.

Traditional treatments for managing withdrawal and craving for alcohol and/or psychostimulants (such as cocaine) may include the administration of benzodiazepines (e.g. lorazepam) if agitation or anxiety is present, antidepressants to treat persistent depression and dopamine-agonists to increase brain dopamine. These treatments, however, have limited success and have high dropout rates. Dropout can refer to several different types of treatment events related to the premature cessation of treatment, including times when patients dropout during treatment and when patients relapse following treatment.

A review of the various pharmacological treatments existing for the treatment of alcohol dependency can be found in A Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids, produced by the Work Group on Substance Use Disorders of the American Psychiatric Association and published in Am. J. Psychiatry 152:11, November 1995 Supplement. An updated review of the treatment of alcohol dependency was created by Mayo-Smith et al., JAMA Jul. 9, 1997, Vol. 278, No. 2, who conclude by indicating that the benzodiazepines (alprazolam, diazepam, halazepam, lorazepam or oxazepam) are agents suitable for the treatment of alcohol dependency, whereas beta-blockers (propranolol), neuroleptics (chlorpromazine and promazine), clonidine and carbamazepine, may be used in coadjuvant therapy, but their use is not recommended as a monotherapy. A benzodiazepine is any of a group of chemically similar psychotropic drugs with potent hypnotic and sedative action, used predominantly as anti-anxiety (anxiolytic) and sleep-inducing drugs. Side effects of these drugs may include impairment of psychomotor performance; amnesia; euphoria; dependence; and rebound (i.e., the return of symptoms) transiently worse than before treatment, upon discontinuation of the drug.

In certain conventional uses, flumazenil, an imidazobenzodiazepine derivative, antagonizes the actions of benzodiazepines on the central nervous system. In conventional doses, flumazenil [ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazol[1,5-a] [1,4]benzodiazepine-3-carboxylate] therefore acts as a benzodiazepine antagonist which selectively blocks the effects

29

exerted on the central nervous system via the benzodiazepine receptors. This active principle is indicated to neutralize the central sedative effect of the benzodiazepines; consequently, it is conventionally used in anesthesia to end the general anesthesia induced and maintained with benzodiazepines in hospitalized patients, or to stop the sedation produced with benzodiazepines in patients undergoing brief diagnostic or therapeutic procedures on an inpatient or outpatient basis.

Some clinical studies have examined the role of flumazenil in the reversal of alcohol withdrawal syndrome. Gerra et al., 1991, *Current Therapeutic Research*, Vol. 50, 1, pp 62-66, describe the administration to 11 selected alcoholics (who did not have cirrhosis, metabolic disorders, convulsions, addictions to other substances or psychiatric disorders) of 2 mg/day of flumazenil divided into 4 doses (0.5 mg), intravenously (IV) via a continuous drip, in saline solution, every 6 hours for 48 hours. The use of 0.5 mg of flumazenil is based on the presentation of pharmaceutical preparations that contain said active principle but not on studies performed in humans concerning the level of occupation of the receptors involved. The flumazenil was administered at the rate of 0.5 mg of flumazenil every 6 hours (i.e., 0.08 mg/hour of flumazenil). The tests performed by Gerra et al. present some characteristics that are far from the actual circumstances, for example, the tests were performed on a small sample (11 individuals) of select patients not representative of the pathology considered since it is relatively customary that these patients may have cirrhosis, metabolic disorders, addictions to other substances (cocaine, heroin, etc.) and/or psychiatric disorders. Moreover, Gerra et al. do not present data concerning the evaluation of dependency or craving either before or after administration of the drug. Most importantly, however, Gerra et al. discloses the administration of very small quantities of flumazenil over long periods of time, which was not particularly effective at treating alcohol dependency.

Nutt et al. [*Alcohol & Alcoholism*, 1993, Suppl. 2, pp 337-341. Pergamon Press Ltd.; *Neuropsychopharmacology*, 1994, Vol. 10, 35, part 1, Suppl., p. 85f) describe the administration to 8 alcoholics in the acute withdrawal phase of 2 mg of flumazenil, by IV, for 1 minute. The results obtained after the administration of flumazenil were not completely satisfactory since in some cases, there was an immediate worsening of the withdrawal symptoms, especially of sweats and anxiety. In other cases, the withdrawal symptoms disappeared but returned a few hours later. Since flumazenil is metabolized and eliminated very rapidly, the IV administration of a relatively high dose of flumazenil in a single dose of 2 mg, for 1 minute, has several disadvantages since such dosing triggers undesired side effects, and the bulk of flumazenil administered yields no pharmacological response and results in unnecessary expense.

30
Moreover, the results obtained by Gerra et al. and by Nutt et al. are not conclusive since in some cases, no significant changes were observed in either the blood pressure or the heart rate of patients after the administration of flumazenil, an immediate worsening of the withdrawal symptoms was observed, especially sweats and anxiety, and the tests were performed using a very small non-representative patient sample.

In two articles by Sheryl S. Moy (Skipper Bowles Center for Alcohol Studies, Department of Psychiatry and UNC Neuroscience Center), investigators disclose the use of flumazenil to block anxiety created by ethanol withdrawal in rats. According to Moy et al. (2000), in rat models of the ethanol withdrawal syndrome, flumazenil can reverse anxiogenic withdrawal effects such as inhibition during a social interaction test (File et al. 1989, 1992) and reduced open arm exploration on an elevated plus maze (Moy et al. 1997). Further in Moy et al. (2000) and Uzbay et al. (1995) it was reported that flumazenil could prevent the agitation and stereotyped behavior induced by withdrawal from long-term ethanol exposure in rats. Doses, however, were provided for rat models and cannot be readily translated to human dosage levels. Moreover, the prior art teaches the use of flumazenil in a conventional benzodiazepine treatment model, which requires the substitution of ethanol usage with large quantities of benzodiazepine to alleviate withdrawal symptoms.

However, all disclosed uses of flumazenil in the treatment of alcohol withdrawal and addiction have relied on either the single administration of large quantities of flumazenil or ongoing administrations of very low quantities of flumazenil over long periods of time. Moreover, the disclosed administrative regimens has not applied the use of flumazenil, or a class of compounds represented by flumazenil, for treating psychostimulant substance abuse at all. Furthermore, conventional treatments for alcohol and/or psychostimulant dependency have had limited success and often have undesirable side effects. New approaches are needed that can improve treatment outcomes and reduce the risk of relapse. Thus, an improved treatment methodology for treating alcohol and/or psychostimulant substance abuse is desirable.

In addition, conventional treatments for controlling withdrawal symptoms and cravings for alcohol and/or psychostimulants have had limited success and often have undesirable side effects. Thus, an improved treatment methodology for controlling cravings and withdrawal symptoms caused by alcohol and/or psychostimulant substance abuse would be desirable.

It would also be desirable to have an improved methodology and protocol for treating alcohol and/or psychostimulant substance abuse, which results in reduced patient dropout rates.

SUMMARY OF THE INVENTION

31

The present invention is directed towards various methods and protocols for the treatment of alcohol and/or psychostimulant substance abuse based on safe and effective administration of a class of compounds that directly or indirectly selectively modulates GABA_A chloride channel activity, such as, but not limited to flumazenil, and which requires a short period of time to effectively eradicate symptoms of alcohol and/or psychostimulant substance abuse. As defined herein, the class of compounds that selectively modulates GABA_A chloride channel activity (referred to herein as Selective Chloride Channel Modulators) is intended to cover the selective modulation of chloride channel activity and does not encompass full agonists of the GABA_A receptor, such as fluoxetine benzodiazepenes. Additionally, as defined herein, the term substance abuse is used to refer to the various physical and psychological states that manifest an individual's impaired control over alcohol and/or stimulant substance use, continued alcohol and/or stimulant substance use despite harm, addiction, compulsive alcohol and/or stimulant substance use, cravings, psychological dependence, physical dependence, tolerance, a maladaptive pattern of alcohol and/or stimulant substance use, preoccupation with alcohol and/or stimulant substance use, and/or the prevalence of withdrawal symptoms upon cessation of use.

It is another object of the present invention to provide for methods and protocols for the treatment of alcohol and/or psychostimulant substance abuse that includes administration, to a patient in need of said treatment, of a therapeutically effective quantity of a compound that directly or indirectly selectively modulates chloride channel activity, administered in multiple doses at a predetermined rate, until said therapeutically effective quantity to treat alcohol and/or psychostimulant substance abuse has been reached.

It is another object of the present invention to provide for methods and protocols that reduce cravings and withdrawal symptoms from addiction to alcohol and/or psychostimulants that includes administration, to a patient in need of said treatment, of a therapeutically effective quantity of a compound that directly or indirectly selectively modulates chloride channel activity, administered in multiple doses at a predetermined rate, until said therapeutically effective quantity administration reduces cravings and withdrawal symptoms from addiction to alcohol and/or psychostimulants.

It is another object of the present invention to provide a methodology for controlling cravings, reducing withdrawal symptoms and treating addiction to alcohol and/or psychostimulants. It is yet another object of the present invention to administer a compound that directly or indirectly selectively modulates chloride channel activity, such as, but not limited to flumazenil, in a therapeutically effective quantity so as to control cravings and withdrawal

32

symptoms. In addition, the methodology according to the invention also results in improved cognitive function.

It is yet another object of the present invention to provide a methodology and protocol for reducing patient dropout rates for those patients undergoing treatment for alcohol and/or psychostimulant addiction. The invention includes the administration of a compound that directly or indirectly selectively modulates chloride channel activity in a therapeutically effective quantity resulting in higher patient recovery rates compared to conventional treatments. This, in turn, results in lower patient dropout rates.

Optionally, it is another object of the present invention to provide for administration of therapeutically effective amounts of flumazenil in multiple doses at a predetermined rate which results in significantly lower patient dropout rates and fewer side effects in the patient.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

These and other features and advantages of the present invention will be appreciated, as they become better understood by reference to the following Detailed Description when considered in connection with the accompanying drawings, wherein:

Figure 1 is a flowchart depicting various pre-treatment, co-treatment, and post-treatment phases of an exemplary methodology for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that directly or indirectly selectively modulate GABA_A chloride channel activity to treat alcohol and/or psychostimulant substance abuse;

Figure 2 is a flowchart illustrating a first embodiment of an exemplary methodology to treat alcohol substance abuse;

Figure 3 is a flowchart illustrating a second embodiment of an exemplary methodology to treat alcohol substance abuse;

Figure 4 is a flowchart illustrating a third embodiment of an exemplary methodology to treat alcohol substance abuse;

Figure 5 is a flowchart illustrating a first embodiment of an exemplary methodology to treat stimulant substance abuse; and

Figure 6 is a flowchart illustrating a second embodiment of an exemplary methodology to treat stimulant substance abuse.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention is directed towards methods and protocols for the treatment of alcohol and/or psychostimulant substance abuse based on safe and effective administration of a

33

~~class of compounds that directly or indirectly~~ selectively modulates chloride channel activity, such as, but not limited to flumazenil, and which requires a short period of time to effectively eradicate symptoms of alcohol and/or psychostimulant substance abuse.

5 The present invention provides for a comprehensive treatment approach for managing the recovery process for alcohol and/or stimulant substance abuse. The methodology of the present invention is also designed to reduce inpatient treatment time (2-3 days), improve treatment completion rates, reduce cravings, and decrease patient relapse rates versus current alcohol and/or stimulant abuse treatment options.

10 As used in this description, the term substance abuse is used to refer to the various physical and psychological states that manifest an individual's impaired control over alcohol and/or stimulant substance use, continued alcohol and/or stimulant substance use despite harm, compulsive alcohol and/or stimulant substance use, and/or cravings. The term is intended to include psychological dependence, physical dependence, tolerance, a maladaptive pattern of alcohol and/or stimulant substance use, preoccupation with alcohol and/or stimulant substance
15 use, and/or the prevalence of withdrawal symptoms upon cessation of use.

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
20 compositions.

In particular, the term drug is used to refer to a class of compounds that directly or indirectly selectively modulates chloride channel activity ("Selective Chloride Channel Modulators"), e.g. chloride ion flow across the channel, with respect to GABA_A receptors in the brain. One of ordinary skill in the art would appreciate that, as defined herein, the term Selective
25 Chloride Channel Modulators is intended to cover the selective modulation of chloride channel activity and does not encompass full agonists of the GABA_A receptor, such as benzodiazepenes.

In one embodiment, the Selective Chloride Channel Modulators comprises a partial allosteric modulator that acts with high affinity but low potency at GABA_A receptor sites. The partial allosteric modulators of the present invention are capable of engaging a GABA_A receptor
30 site based upon a conformational compatibility with the GABA_A receptor site. In one embodiment, the partial allosteric modulators of the present invention are capable of displacing, modifying, or otherwise limiting the affects of endogenous benzodiazepine inverse agonists by preventing their engagement with a GABA_A receptor site. In another embodiment, the partial

allos~~teric~~ modulators of the present invention have a mild inverse agonist affect on the GABA_A receptor due to a high affinity and low potency.

In another embodiment, the Selective Chloride Channel Modulators comprises a partial allosteric modulator that acts to reset GABA_A receptivity and thereby increase receptivity and chloride channel ion flow without requiring alcohol.

In another embodiment, the Selective Chloride Channel Modulators comprise a composition that functions as a partial agonist of the GABA_A receptor by displacing, modifying or otherwise limiting the affects of endogenous benzodiazepine inverse agonists, such as diazepam binding inhibitor (DBI), and that functions as an inverse agonist of the GABA_A receptor if not in the presence of an endogenous benzodiazepine inverse agonist.

In another embodiment, Selective Chloride Channel Modulators comprise a composition that functions as a partial agonist of the GABA_A receptor by displacing, modifying or otherwise limiting the affects of benzodiazepine inverse agonists, such as diazepam binding inhibitor (DBI), and that has substantially no affect on the GABA_A receptor in the absence of a benzodiazepine inverse agonist.

In another embodiment, Selective Chloride Channel Modulators 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 in 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, Selective Chloride Channel Modulators comprise flumazenil and carboxylic acids, esters, acyl chlorides, acid anhydrides, amides, nitriles, alkyls, alkanes, cycloalkanes, alkenes, alcohols, aldehydes, ketones, benzenes, phenyls, and salts thereof.

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.

It should be appreciated that the administration of a Selective Chloride Channel Modulator may be achieved through any appropriate route of administration, for example, orally, inhaled, rectally, sublingually, buccally, transdermally, nasally, or parenterally, for which it will be formulated using the appropriate excipients for the form of administration. In one embodiment, the Selective Chloride Channel Modulator is administered intravenously (IV). In another embodiment, the Selective Chloride Channel Modulator is administered using an infusion pump. In another embodiment, the Selective Chloride Channel Modulator is

35

administered using a syringe pump that provides the continuous, or physician-controlled, delivery of the drug. In another embodiment, the Selective Chloride Channel Modulator is administered from pre-filled syringes that automatically deliver a predetermined dose over an infusion period.

5 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 devices and a display to deliver
10 information to users. In one embodiment, specific protocol steps are stored in said memory and compared against patient data to determine which protocol steps should be applied in accordance with the patient data. Results of the comparison are communicated to a user via a network and other computing devices or display. The methodologies of the present invention are therefore accessed, tailored, and communicated as a software program operating on any hardware
15 platform.

Reference will now be made in detail to specific embodiments of the invention. While the invention will be described in conjunction with specific embodiments, it is not intended to limit the invention to one embodiment.

20 **1. Introduction to An Exemplary Methodology**

Referring to Figure 1, the treatment methodology of the present invention 100 is a system consisting of multiple components administered on a pre-admittance, inpatient, outpatient, and post-discharge basis for the treatment of alcohol dependence. The methodology is designed to reduce cravings associated with and following alcohol withdrawal, and to help the dependent
25 patient maintain abstinence and reduce harmful behavior during outpatient and follow-up care. The methodology will largely be described with reference to the alcohol dependence methodology in this section, but is not limited to such methodology. A separate methodology may be administered for psychostimulant, or combined alcohol and psychostimulant, dependence. Additionally, separate methodologies may be catered to outpatient vs. inpatient
30 treatment settings.

As shown in Figure 1, the treatment methodology 100 for alcohol dependence has multiple phases and components that, in combination, provide a comprehensive and integrated neurological, physiological, and psychosocial approach for the alcohol-dependent patient. Each component has been selected to address specific effects of chronic alcohol consumption and the

36

corresponding symptoms of alcohol withdrawal, with the objective of restoring a balance in neurological circuits. The methodology does not address the specific physical injury, such as liver damage, that is often associated with alcohol dependence. It is, therefore, essential that each patient be assessed and the appropriate treatments be instituted to address physical injury, with due consideration for the potential interaction of any drugs used for this treatment with those used for the dependency treatment.

While the present methodology can be applied to any patient, it is preferred that the patient be equal to or greater than eighteen years old. It is also preferred that the patient meet at least a portion of the DSM IV criteria for substance dependence on stimulants or alcohol. The DSM IV criteria is known to those of ordinary skill in the art and can be described as a maladaptive pattern of alcohol and/or stimulant substance use, leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by any of the following, occurring at any time in the same 12-month period:

(1) Tolerance, as defined by either of the following:

- a. A need for markedly increased amounts of the substance to achieve intoxication or desired effect.
- b. Markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance.

(2) Withdrawal, as manifested by either of the following:

- a. The characteristic withdrawal syndrome for the substance.
- b. The same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms.

(3) The substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended (loss of control).

(4) There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use (loss of control).

(5) A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects (preoccupation).

(6) Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of substance use (continuation despite adverse consequences).

(7) The substance use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance (adverse consequences).

37

~~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 alcohol or stimulant dependence where the patient has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, require immediate professional evaluation and treatment, has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, render the client unable to work successfully with the methodology or with the staff administering the treatment, has current benzodiazepine and other sedative-hypnotic-anxiolytic use (urine toxicology must be negative) or is taking anti-psychotic medication(s).

Similarly, it is preferred not to treat a patient on an inpatient basis for alcohol dependence where the patient has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, require immediate professional evaluation and treatment, has current medical or psychiatric problems that, per the screening physician, render the client unable to work successfully with the methodology or is currently taking tricyclic anti-depressants or benzodiazepines.

Patients admitted for the methodology for alcohol (and/or psychostimulant) dependence are initially treated with medications for 2 days of neurostabilization (which may include detoxification) along with nutritional supplements to ensure their supply does not limit the body's ability to restore an appropriate metabolic balance (such as physiological amino acid and protein turnover). Subsequent patient management includes maintenance pharmacotherapy with protocol components, combined with optional (but recommended) psychosocial and/or behavioral therapies, which are described in detail below. The combined effects of pharmacotherapy and psychosocial support are designed to minimize withdrawal symptoms, help prevent relapse, and reduce cravings for the dependent substance. Ongoing psychosocial and/or behavioral treatment is tailored to optimize the probability of long-term recovery.

2. Exemplary Methodology Components (100)

Referring back to Figure 1, the exemplary treatment methodology 100 of the present invention comprises pre-treatment, co-treatment, and post-treatment phases further comprising various components of an exemplary methodology for using pharmaceutical compositions from a class of compounds that directly or indirectly selectively modulate GABA_A chloride channel activity to treat addiction to alcohol and/or psychostimulants. As described herein, reference will be made to specific components of the individual phases of the treatment methodology 100. It should be noted, however, that the individual components comprising each phase of the methodology – pre-treatment, co-treatment, and post-treatment – may be performed in different

38

orders and should be determined on a per-patient basis. Thus, any reference to administering the individual components of the phases of methodology 100 in a particular order is exemplary and it should be understood to one of ordinary skill in the art that the administration of methodology 100 may vary depending on the assessed needs of the patient.

5

a. Pre-Treatment (110)

Referring back to Figure 1, prior to admittance into the treatment program of the present invention, each patient should undergo a pre-treatment analysis 110. The pre-treatment analysis 110 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 110 may be administered to prepare a patient for admittance into the treatment methodology 100 of the present invention. The pre-treatment phase typically includes, but is not limited to a complete physical examination 110a, a complete psychological examination 110b, a CIWA Assessment 110c, and a determination of required medications 110d. The components of the pre-treatment phase of the methodology 100 of the present invention are described in greater detail below.

15

i. Complete Physical Examination (110a)

Before starting the treatment, it is preferred that patient undergo a complete medical examination. The patient is preferably monitored to obtain a complete blood count, a biochemical profile [for example, creatinine, glucose, blood urea nitrogen (BUN), cholesterol (HDL and LDL), triglycerides, alkaline phosphatase, LDH (lactic dehydrogenase) and total proteins], hepatic function tests [GOT, GPT, GGT, bilirubin], electrocardiogram and, if need be, pregnancy test and x-ray examination. Exclusion criteria is 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 flumazenil or another Selective Chloride Channel Modulator if being used.

20

25

ii. Complete Psychological Examination (110b)

Before starting the treatment, it is also preferred that patient undergo a complete psychological medical examination.

30

39

iii. Withdrawal Symptomatology (110c)

Before and after the administration of the Selective Chloride Channel Modulator, the withdrawal symptomatology should be measured using the CIWA-A evaluation (Adinoff et al.,
5 Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), as well as heart rate and blood pressure.

iv. Determination of Required Medications (110d)

The physician in charge should make a determination, prior to treatment, if a patient diagnosed with any symptom or disorder, other than alcohol or psychostimulant addiction,
10 should receive medication for this disorder. For example, a patient diagnosed with arterial hypertension should be prescribed with the appropriate medication or continue with any existing medication.

b. During Treatment (120)

15 Referring back to Figure 1, if a patient is admitted into the treatment program of the present invention, the patient will then begin the during treatment phase 120 of the treatment methodology 100 of the present invention. During treatment, a patient will preferably be administered pharmaceutical compositions 120a, adhere to a prescribed diet 120b, maintain an exercise regimen 120c, and attend inpatient therapy sessions 120d. The exemplary components
20 of the during treatment phase of the treatment methodology 100 are described in greater detail below, but are not limited to such options.

i. Pharmaceutical Compositions (120a)

Various pharmaceutical compounds may be administered during treatment with a
25 benzodiazepine antagonist as with the methodology of the present invention. These are listed below.

1. Selective Chloride Channel Modulator

In one embodiment, the Selective Chloride Channel Modulator flumazenil is used
30 because it functions to effectively regulate GABA_A receptor activity and minimize the severity of conventional withdrawal symptoms. The use of flumazenil may normalize shifts in neuronal GABA_A activity and subsequent dopamine malfunctions resulting from chronic exposure to ethanol. Specifically, when used in accordance with the novel invention presented herein,

40
flumazenil is anxiolytic, thereby ameliorating an important withdrawal symptom, and decreases cravings.

2. Gabapentin

a. *Use of 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 disorder. Gabapentin compliments flumazenil in helping normalize GABA and glutamate transmission, thus enhancing GABA tone.

Gabapentin was originally designed as a structural analog of GABA. It likely operates as a calcium N-channel blocker. Gabapentin also exhibits post-synaptic effects modulating NMDA-mediated transmission by 1) reducing NMDA/Glutamatergic tone and 2) indirectly helping compensate for reduced GABAergic tone due to upregulated NMDA activity in the withdrawn state. Gabapentin provides for an improved quality and quantity of sleep and an improved anxiety state. As a result of its above-mentioned qualities, gabapentin decreases withdrawal symptoms.

b. *Key Pharmacologic Safety Considerations for the Use of Gabapentin*

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, 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.

3. Hydroxyzine HCl

Hydroxyzine, an H1 histamine receptor antagonist, is indicated for treatment of generalized anxiety disorder and for use in the management of withdrawal from substance dependence during both the initial phase of inpatient treatment and post-discharge care (as

41
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 that, 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 might be synergistically enhanced with the administration of hydroxyzine. Exemplary drugs include pharmacological compositions having the trade names Atarax and Vistaril.

4. Vitamin B

a. *Fortified vitamin B complex*

Chronic alcohol consumption depletes the levels of several vitamins, particularly the B vitamins (also known as the stress vitamins). These vitamins are required by the body to convert food into energy, maintain the integrity of tissues such as the skin and liver, and combat physical or emotional stress. Administration of vitamin B complex as part of the management of the alcohol-dependent patient may help to ameliorate the risk of Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit. The present invention preferably includes the provision of a nutritional supplement of fortified vitamin B-complex (thiamine – B1, riboflavin – B2, niacin – B3, pyridoxine – B6, folic acid – B9, cyanocobalamin – B12, pantothenic acid, and biotin) to patients daily during stabilization with the methodology and post-discharge for as long as medically beneficial.

b. *IV Vitamin B Supplement*

Alcohol abusers tend to have poor nutritional status, exacerbated by poor diet, gastritis, duodenitis, frequent vomiting, physical illness, and weight loss. Thus, there is a need for parenteral vitamins. Thiamine absorption from oral treatment tends to vary; alcohol in the gut interferes with absorption. Thus, there is a potentially large thiamine deficiency in alcohol dependence. Oral dosing is unlikely to meet maintenance requirements. Thiamine decreases sodium transport in alcohol dependence. In addition, it is a catalyzer of key metabolic actions of GABA.

5. Protein Supplement Drink

Chronic alcohol consumption increases the body's overall rate of metabolism, and alcohol-dependent subjects often have reduced skeletal muscle synthesis and skeletal muscle mass. Alcohol reduces protein synthesis in a range of tissues, including but not limited to skeletal muscle. This can lead to a net loss of protein from and impaired function in important organs and tissues such as the heart, liver and kidneys. To counteract these effects, a protein supplement drink is preferably provided daily to the patient during inpatient stabilization with the methodology. In addition, the increased levels of serum amino acids (such tyrosine and tryptophan) provide the substrate to help re-establish alcohol- and withdrawal-induced alterations in levels of neurotransmitters such as dopamine and serotonin.

6. Glutamine

Glutamine is the most abundant amino acid in the body and is an essential nutrient for actively replicating cells, such as those of the immune system. Glutamine is also a precursor for both glutamate and GABA. In skeletal muscle glutamine is the most abundant amino acid and its depletion is associated with loss of muscle mass, a process that can be reversed by glutamine supplementation.

Alcohol has direct effects on the innate immune system. Alcohol predisposes dependent patients to infections and sepsis by blunting the initial response to pathogens. Withdrawing alcohol does not immediately reverse this effect. Glutamine, given as a nutritional supplement, is an important part of the methodology. Glutamine supplementation provides an immediate supply of fuel to the immune system, possibly enhancing immune function. Glutamine supplementation helps to restore the plasma and muscle levels of glutamine, which may help reverse the loss of protein typically seen in alcohol-dependent patients.

ii. Diet (120b)

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

iii. Exercise (120c)

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

iv. Inpatient Therapy (120d)

~~A structured program for cognitive-behavior therapy~~ is preferably implemented in the methodology. Individual psychotherapy is focused on a plurality of interventions, such as cognitive restructuring, work therapy, prevention of relapse, and stress reduction aimed at rehabilitating the social, family, work, personal and leisure life of the patient.

5

c. Post-Treatment (130)

Referring back to Figure 1, after a patient successfully completes the during treatment phase of the methodology of the present invention 100, each patient will be prescribed a post-treatment regimen 130 to follow, which includes, but is not limited to, the administration of pharmaceutical compositions 130a, a CIWA assessment 130b, outpatient therapy 130c, a diet program 130d, and an exercise regimen 130e. The components of the post-treatment phase of the methodology of the present invention 100 are described in greater detail below.

10

i. Pharmaceutical Compositions (130a)

15

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

20

1. Vitamin B

a. Fortified vitamin B complex

Chronic alcohol consumption depletes the levels of several vitamins, particularly the B vitamins (also known as the stress vitamins). These vitamins are required by the body to convert food into energy, maintain the integrity of tissues such as the skin and liver, and combat physical or emotional stress. Administration of vitamin B complex as part of the management of the alcohol-dependent patient may help to ameliorate the risk of Wernicke-Korsakoff syndrome and alcoholism-induced cognitive deficit. The present invention preferably includes the provision of a nutritional supplement of fortified vitamin B-complex (thiamine – B1, riboflavin – B2, niacin – B3, pyridoxine – B6, folic acid – B9, cyanocobalamin – B12, pantothenic acid, and biotin) to patients daily during stabilization with the methodology and post-discharge for as long as medically beneficial.

25

30

b. IV Vitamin B Supplement

AA

~~Alcohol abusers tend to have~~ poor nutritional status, exacerbated by poor diet, gastritis, duodenitis, frequent vomiting, physical illness, and weight loss. Thus, there is a need for parenteral vitamins. Thiamine absorption from oral treatment tends to vary; alcohol in the gut interferes with absorption. Thus, there is a potentially large thiamine deficiency in alcohol dependence. Oral dosing is unlikely to meet maintenance requirements. Thiamine decreases sodium transport in alcohol dependence. In addition, it is a catalyzer of key metabolic actions of GABA.

2. Piracetam

Piracetam is a CNS (central nervous system) stimulant with no known toxicity or addictive properties. Piracetam is used as a supplement to improve cognitive functioning in patients suffering from alcohol withdrawal. Piracetam is preferably prescribed in the following dosages for this methodology: 3 grams every morning for one week, followed by 800 mg twice daily for one month.

3. Fluoxetine

Fluoxetine hydrochloride is an antidepressant for oral administration; it is chemically unrelated to tricyclic, tetracyclic, or other available antidepressant agents. It is designated ($\pm$)-N-methyl-3-phenyl-3-[(a,a,a-trifluoro-*p*-tolyl)-oxy]propylamine hydrochloride. As part of this methodology, it is used to treat symptoms of anxiety and depression associated with alcohol and/or psychostimulant dependence. The suggested dosage is 10 to 20 mg of fluoxetine every morning for two months, but may be increased or decreased on a per patient basis.

4. Clomethiazole

The suggested dosage of clomethiazole (or chlormethiazole) is about 200 mg, and more specifically about 192 mg, in both the morning and evening for 1 week and eliminated during the second week.

5. Disulfiram

Disulfiram, an inhibitor of aldehyde dehydrogenase in the liver, increases blood acetaldehyde concentrations and subsequently induces symptoms of acetaldehyde syndrome, including (but not limited to) vomiting, weakness, confusion, vasodilation in the head, and throbbing headache. This agent is used in the methodology for six months post-discharge to induce aversive associations with alcohol consumption, thus helping to sustain the recovery

45

~~Alcohol abusers tend to have~~ poor nutritional status, exacerbated by poor diet, gastritis, duodenitis, frequent vomiting, physical illness, and weight loss. Thus, there is a need for parenteral vitamins. Thiamine absorption from oral treatment tends to vary; alcohol in the gut interferes with absorption. Thus, there is a potentially large thiamine deficiency in alcohol dependence. Oral dosing is unlikely to meet maintenance requirements. Thiamine decreases sodium transport in alcohol dependence. In addition, it is a catalyzer of key metabolic actions of GABA.

2. Piracetam

Piracetam is a CNS (central nervous system) stimulant with no known toxicity or addictive properties. Piracetam is used as a supplement to improve cognitive functioning in patients suffering from alcohol withdrawal. Piracetam is preferably prescribed in the following dosages for this methodology: 3 grams every morning for one week, followed by 800 mg twice daily for one month.

3. Fluoxetine

Fluoxetine hydrochloride is an antidepressant for oral administration; it is chemically unrelated to tricyclic, tetracyclic, or other available antidepressant agents. It is designated ($\pm$)-N-methyl-3-phenyl-3-[(a,a,a-trifluoro-*p*-tolyl)-oxy]propylamine hydrochloride. As part of this methodology, it is used to treat symptoms of anxiety and depression associated with alcohol and/or psychostimulant dependence. The suggested dosage is 10 to 20 mg of fluoxetine every morning for two months, but may be increased or decreased on a per patient basis.

4. Clomethiazole

The suggested dosage of clomethiazole (or chlormethiazole) is about 200 mg, and more specifically about 192 mg, in both the morning and evening for 1 week and eliminated during the second week.

5. Disulfiram

Disulfiram, an inhibitor of aldehyde dehydrogenase in the liver, increases blood acetaldehyde concentrations and subsequently induces symptoms of acetaldehyde syndrome, including (but not limited to) vomiting, weakness, confusion, vasodilation in the head, and throbbing headache. This agent is used in the methodology for six months post-discharge to induce aversive associations with alcohol consumption, thus helping to sustain the recovery

process. In one embodiment, the dosage is 250 mg every morning as long as medically beneficial.

6. Gabapentin

a. *Use of Gabapentin*

Gabapentin is an anxiolytic and anticonvulsant medication typically prescribed to patients suffering from epilepsy (effectively lowers brain glutamate concentrations) and can be used in the treatment of anxiety disorders such as social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder. Gabapentin compliments flumazenil in helping normalize GABA and glutamate transmission, thus enhancing GABA tone.

Gabapentin was originally designed as a structural analog of GABA. It likely operates as a calcium N-channel blocker. Gabapentin also exhibits post-synaptic effects modulating NMDA-mediated transmission by 1) reducing NMDA/Glutamatergic tone and 2) indirectly helping compensate for reduced GABAergic tone due to upregulated NMDA activity in the withdrawn state. Gabapentin can provide for an improved quality and quantity of sleep and an improved anxiety state. As a result of its above-mentioned qualities, gabapentin decreases withdrawal symptoms.

b. *Key Pharmacologic Safety Considerations for the Use of Gabapentin*

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, 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.

7. Other Drugs

Optionally, after the final Selective Chloride Channel Modulator administration, non-stimulant drugs can be administered. Specifically, after the final flumazenil treatment, non-benzodiazepine, barbiturate drugs or drugs with a direct chloride channel effect can be administered.

4A

ii. Withdrawal Symptomatology (130b)

Before and after the administration of flumazenil, the withdrawal symptomatology should be measured using the CIWA-A evaluation (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), as well as heart rate and blood pressure.

5

iii. Outpatient Therapy (130c)

Psychotherapy/behavioral therapy and counseling may be critical for the success of alcohol and/or stimulant substance-dependency treatment when adopting a pharmacological approach. Thus, the methodology also provides for a maintenance program that includes medications and incentives for the patient to continue with their recovery process through continuing care programs. The methodology is not considered a replacement for behavioral therapy and is not a cure. Due to the complexity of alcohol and/or stimulant substance dependence, patients benefit most from a combination of pharmacologic and behavioral interventions.

As part of the treatment program, patients are preferably instructed to attend the outpatient treatment center for 9 months with decreasing frequency [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 preferably implemented. Individual and family psychotherapy is focused on a plurality of interventions, including cognitive restructuring, work therapy, prevention of relapse, and stress reduction, aimed at rehabilitating the social, family, work, personal and leisure life of the patient.

iv. Diet (130d)

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

v. Exercise (130e)

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

3. Methodology Embodiments

Reference will now be made in detail to specific embodiments and examples of the methods and protocols of the present invention. While the invention will be described in

28

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.

5 In one specific embodiment, the present invention relates to the use of a therapeutically effective quantity of a drug, namely a Selective Chloride Channel Modulator, such as, but not limited to, flumazenil, in a methodology for treatment of alcohol and/or psychostimulant dependency. More specifically, the invention relates to the use of 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
10 maintained in the patient, thereby significantly reducing cravings for alcohol. The methodology of the present invention also provides for the administration of flumazenil without significant side effects.

Thus, in one embodiment, a method is provided for the treatment of alcohol and/or psychostimulant abuse that includes the administration to a patient in need of said treatment of a
15 therapeutically effective quantity of flumazenil between 0.5 mg/day and 10 mg/day, specifically between 1.0 and 3.0 mg/day, and even more specifically between 1.5 and 2.5 mg/day, broken down into multiple doses of flumazenil between 0.2 and 0.3 mg and intended for administration during predetermined time periods or intervals, until said therapeutically effective quantity of flumazenil to treat alcohol and/or psychostimulant dependency has been reached. In one
20 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 amount, and the time interval between the individual doses can range in amount, provided that the total dose delivered is in the range of 0.5 mg/day and 10.0 mg/day and the individual doses
25 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 intervals, can be between 0.1 and 0.3 mg, or fractions thereof, keeping in mind the total drug delivered is preferably less than 10.0 mg/day. The present invention therefore provides for the
30 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 addressing anesthesia, conscious sedation, or benzodiazepine overdose. Further, Romazicon, a brand name for flumazenil as marketed and sold by Roche, is expressly indicated to complicate the management of withdrawal syndromes

49

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 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
5 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, relative to the present invention, this dosing regimen either fails to maintain a presence of flumazenil in the bloodstream for extended periods of time (over a 12 to 24 hour period) or
10 presents excessive amounts of flumazenil at any given time. Moreover, such conventional uses of flumazenil are not directed toward the treatment of alcohol or stimulant dependence.

In the treatment methodology of the present invention, flumazenil can be safely administered to patients in small quantities, applied in multiple doses during predetermined time periods/intervals, until a therapeutically effective quantity of flumazenil to treat alcohol and/or
15 psychostimulant dependency has been reached. Thus, it is possible to administer flumazenil in smaller doses to obtain the desired therapeutic response, reducing the risk of secondary effects in the patient (as a result of reducing the quantity of drug administered per dose applied).

In addition, the administration method of the present invention provides a better use of flumazenil to treat the symptoms of alcohol and/or psychostimulant withdrawal and to reduce the
20 unnecessary consumption of said drug, thereby increasing convenience and the quality of life of the patient and reducing cost, to treat alcohol and/or psychostimulant dependency in a very short period of time.

The method for the treatment of alcohol dependency provided by this invention is applicable to any patient who, when the treatment is to begin, has no acute or uncompensated
25 illness, or is not taking medication contraindicated with the Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil. In general, the method of treatment of alcohol and/or psychostimulant dependency provided by this invention begins with a complete medical and psychological examination, as described in detail above. Before and after administration of flumazenil, the symptoms of alcohol withdrawal, heart rate, and blood pressure are evaluated. If
30 the patient presents with mild to moderate anxiety, it is possible to administer an appropriate therapeutic agent, for example, clomethiazole, before administration of flumazenil, as described above.

Once inpatient treatment has concluded, as part of the therapeutic program, the patient must continue pharmacological treatment and continue sessions with his therapist to evaluate his

progress. The treatment is supplemented by a semi-structured therapy regime to monitor the cognitive behavior of the patient. According to another embodiment, alcohol dependent patients may be treated on an outpatient basis for 48 hours.

While references above have been made to inpatient treatment, it should be appreciated that an outpatient treatment regimen is possible, provided that the patient criteria is met, as previously described. It should further be appreciated that in both outpatient and inpatient treatment methodologies, Clinical Inventory Withdrawal Assessments (CIWA-Ar) should be utilized for assessment of withdrawal.

For example, for inpatient alcohol dependency treatment, the following CIWA evaluation guide can be used:

Table 1 - Inpatient Alcohol CIWA-Ar Evaluation Guide

Pre-admission Screening	CIWA-Ar	Transfer to appropriate medical facility for detoxification if score is ≥ 15 , and/or if acute medical or psychiatric problems are present.
Day 1 (a.m. of potential admission)	CIWA-Ar	Transfer to appropriate medical facility for detoxification if score is ≥ 15 , and/or if acute medical or psychiatric problems are present.
Day 1 Pre-infusion	CIWA-Ar	Track CIWA-Ar scores to determine direction and potential acceleration of scores.
Day 1 Post-infusion	CIWA-Ar	Track CIWA-Ar scores to determine direction and potential acceleration of scores.
Day 1 9pm ¹	CIWA-Ar	Day 3 required if CIWA ≥ 10
Day 2 Pre-infusion ¹	CIWA-Ar	Day 3 required if CIWA ≥ 10
Day 2 Post-infusion ¹	CIWA-Ar	Day 3 required if CIWA ≥ 6 . Also can serve as discharge evaluation.

¹ A patient meeting any one of these scores requires a 3rd treatment.

For outpatient alcohol dependency treatment, the following CIWA evaluation guide can be used:

Table 2 - Outpatient Alcohol CIWA-Ar Evaluation Guide

Screening	CIWA-Ar	Recommend in-patient treatment if score is ≥ 6 but not greater than 15. Transfer to appropriate medical facility for detoxification if score is ≥ 15 , and/or if acute medical or psychiatric problems are present.
Day 1 (a.m. of potential admission)	CIWA-Ar	Transfer to appropriate medical facility for detoxification if score is ≥ 15 , and/or if acute medical or psychiatric problems are present.
Day 1 Post-infusion	CIWA-Ar	Daily discharge criteria requires a CIWA-Ar score of less than 6.

Day 2 Post-infusion	CIWA-Ar	Daily discharge criteria requires a CIWA-Ar score of less than 6.
---------------------	---------	---

Now referring to Figure 2, in a first exemplary methodology 200 for treating alcohol withdrawal, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen 210, which may include a complete physical examination 210a, a complete psychological examination 210b, a CIWA assessment 210c, and determination of required medications 210d.

On day 1 220a of treatment phase 220, the patient receives pharmaceutical compositions 221a, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine twice daily plus or minus 25 mg as may be required. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and a protein supplement drink daily in the morning.

On day 2 220b of treatment, the patient receives pharmaceutical compositions 221b, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine twice daily plus or minus 25 mg as may be required. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and a protein supplement drink daily in the morning.

Also during treatment, the patient may be prescribed a diet plan 222, exercise regiment 223, and inpatient therapy 224.

In the post-treatment phase 230 after discharge, for one week, the patient receives various pharmaceutical compositions 230a, including 50 mg of hydroxyzine at bedtime or for sleep and, for a subsequent week, the patient receives 25 mg of hydroxine at bedtime or for sleep. For two weeks, the patient also receives glutamine titrated up to 1500 mg per day and fortified vitamin B complex daily. The patient may also receive additional post-treatment options, including a CIWA Assessment 230b, outpatient therapy 230c, and a diet and exercise regimen 230d, 230e.

Referring now to Figure 3, in a second exemplary methodology for treating alcohol withdrawal 300, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen 310, which may include a complete physical examination 310a, a complete psychological examination 310b, a CIWA assessment 310c, and a determination of required medications 310d.

On day 1 330a of treatment phase 330, the patient receives various pharmaceutical compositions 321a, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine during the day and 50 mg of hydroxyzine at bedtime or in the evening. The patient further receives IV Vitamin B Complex and oral Gabapentin at a dose of 300 mg.

52

On day 12330b of treatment phase 330, the patient receives various pharmaceutical compositions 321b, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine during the day and 50 mg of hydroxyzine at bed or in the evening. The patient further receives IV Vitamin B Complex and oral Gabapentin at a dose of 300 mg in the afternoon and evening or at bedtime.

In addition, during treatment phase 320, a patient may be prescribed a diet plan 322, an exercise regimen 323, and inpatient therapy 324.

After discharge, for days one and two of post-treatment phase 330, the patient receives pharmaceutical compositions 330a, including 50 mg of hydroxyzine at bedtime or in the evening. For 30 days, the patient receives Gabapentin at a dose of 900 mg in the afternoon and evening or at bedtime then titrating down to 0. For one week, the patient also receives vitamin B 100 daily. The patient may also optionally receive a CIWA assessment 330b, outpatient therapy 330c, a diet plan 330d, and an exercise regiment 330e.

Referring now to Figure 4, in a third exemplary methodology for treating alcohol withdrawal 400, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen 410, which may include a complete physical examination 410a, a complete psychological examination 410b, a CIWA assessment 410c, and a determination of required medications 410d.

During treatment phase 420, the patient undergoes a pre-treatment procedure 421 that includes a CIWA assessment and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg. On day one 422a of treatment phase 420, a first infusion 423a is administered to the patient. The first infusion includes vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B complex and 2 mg of flumazenil over a period of 2 hours. After the first infusion, the patient undergoes a post-treatment procedure 424, typically in the late afternoon to evening that includes a CIWA assessment, the administration of Gabapentin at a dose of 300 mg, and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg in the evening or bedtime.

On day two 422b of treatment phase 420, a patient undergoes a pre-treatment procedure 421 that includes a CIWA assessment and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg. A second infusion 423b is then administered to the patient. The second infusion includes vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B complex and 2 mg of flumazenil over a period of 2 hours. After the second infusion, the patient undergoes a post-treatment procedure 424, typically in the late afternoon to evening that includes a CIWA assessment, the administration of Gabapentin at a dose of 300 mg, and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg in the evening or bedtime.

During treatment phase 420 may also optionally include a diet plan 425, an exercise regimen 426, and inpatient therapy 427.

After discharge, the patient is monitored based on the CIWA assessment 430b and the patient's medical condition. Optionally, prior to discharge, the patient undergoes a third day 422c of treatment 420 that is similar to day 2 422b, if warranted by the patient's medical condition and/or CIWA assessment.

At discharge, in post-treatment phase 430, the patient is given pharmaceutical compositions 430a, which include 50 mg of hydroxyzine on days 1 and 2 at bedtime. The patient is also given gabapentin in the following amounts: 300 mg on day 1; 600mg on day 2; and on days 3-30, 900 mg titrated down to zero. The patient is also given an Oral Vitamin B 100 complex daily for one week. Optionally, the patient may be prescribed outpatient therapy 430c, a diet plan 430d, and an exercise regimen 430e.

Referring now to Figure 5, in a first exemplary methodology for treating stimulant withdrawal 500, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen 510. Pre-treatment regimen 510 may include a complete physical examination 510a, a complete psychological examination 510b, a CIWA assessment 510c, and a determination of required medications 510d.

On day 1 520a, day 2 520b and day 3 520c of treatment phase 520, the patient receives pharmaceutical compositions 521, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine twice daily plus or minus 25 mg as may be required. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and a protein supplement drink daily in the morning.

This treatment regimen 520, preferably day 1 520a and day 2 520b only, is repeated after three weeks 522. During both phases of the treatment phase 520, the patient may be prescribed a diet plan 523, an exercise regimen 524, and inpatient therapy 525.

In post-treatment phase 530, after discharge, the patient receives pharmaceutical compositions 530a, which include 50 mg of hydroxyzine at bedtime or for sleep for one week and, for a subsequent week, 25 mg of hydroxyzine at bedtime or for sleep. For two weeks, the patient also receives glutamine titrated up to 1500 mg per day and fortified vitamin B complex daily. The patient further receives Gabapentin titrated up to 1200 mg per day for six months. This regimen is interrupted for a second round of treatments 522, as described above, after three weeks have elapsed from the first round of treatments and restarted thereafter.

Now referring to Figure 6, in a second exemplary methodology for treating stimulant withdrawal 600, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen 610. Pre-

54

treatment regimen 610 may include a complete physical examination 610a, a complete psychological examination 610b, a CIWA assessment 610c, and a determination of required medications 610d.

5 On day 1 620a, day 2 620b and day 3 620c of treatment phase 620, the patient receives pharmaceutical compositions 621, including flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and Gabapentin at a dose of 300mg.

10 This treatment regimen 620, preferably day 1 620a and day 2 620b only, is repeated after three weeks 622. During both phases of the treatment phase 620, the patient may be prescribed a diet plan 623, an exercise regimen 624, and inpatient therapy 625.

15 In post-treatment phase 630, after discharge, the patient receives pharmaceutical compositions 630a, which include gabapentin titrated up to 400 mg per day for 30 days, decreasing to 0. The patient also receives fortified vitamin B 100 complex daily and a plurality of amino acid supplements. This regimen is interrupted for a second round of treatments, as described above, after three weeks have elapsed from the first round of treatments and restarted thereafter. During post-treatment 630, the patient may also undergo CIWA assessment 630b as needed, outpatient therapy 630c, a diet plan 630d, and an exercise regimen 630e.

20 In another exemplary methodology, a patient is treated on an inpatient basis for alcohol dependence. Preferably, in this treatment methodology, the interval between treatment episodes, implemented in a series, should be no less than 12 hours and no greater the 24 hours. Depending on a patient's progress with the treatments, he or she may require an additional treatment requiring that would take place on day three of his/her inpatient stay, as described above in an exemplary CIWA-Ar Evaluation Guide.

25 On day one, the patient is administered 50 mg of hydroxyzine HCL 50 p.o., unless otherwise contraindicated. After at least one-hour, the Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, is administered. Prior to Selective Chloride Channel Modulator infusion, two infusion bags are prepared. The first infusion bag comprises 500 cc ½ normal saline (NS) to which thiamine, pyridoxine and other vitamin components are added and the second infusion bag
30 comprises 500 cc ½ NS for clearing the line and for subsequent Selective Chloride Channel Modulator administration. 100 mg of thiamine, 25 mg of pyridoxine, and 5cc of MVI is preferably added to the first infusion bag. The first infusion bag is administered to the patient at 125 cc/hr (NTE 150 cc/hour) by placing the IV in the antecubital fossa. The IV line should further include the use of a stopcock for clearing of the line and subsequent administration of the

Selective Chloride Channel Modulator. Using the stopcock, the line should be washed out with the ½ NS until no further color is seen in the line going to the patient.

Once the line is washed, the Selective Chloride Channel Modulator administration can be initiated. Where the Selective Chloride Channel Modulator is flumazenil, a total dose of 2 mg is given at each treatment episode. The medication should be given by IV bolus as follows: a) 0.1 mg every 3 minutes for two doses, b) 0.2 mg every 3 minutes for two doses; and c) 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given. If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. In one embodiment, the total dose of flumazenil administration is 4 mg for alcohol dependence (two treatment episodes) and 6 mg for patients requiring an additional treatment (e.g. on inpatient day # 3). Parameters of flumazenil administration could be modified in some cases. Quantities can be higher than the 2 mg dose or can be higher than 0.3 mg per administration. Additionally, time periods between administrations can be increased or decreased slightly. Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can be reinitiated once the line is cleared with ½ NS. The patient should be monitored for 3 hours post flumazenil administration during which time repeat CIWA-Ar assessments should be performed.

Provided in Tables 3 and 4 below are further details on this specific methodology example.

Table 3 Alcohol Dependence Treatment Methodology During 2 Day In-Patient Stay

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge medications
30 minutes	Negative Urine toxicology. Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring for AWS MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for one Week Gabapentin: Begin day following discharge 900mg po hs for 30 days then titrate down to 0 days 31-37 ((600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days) Fortified Vitamin B Complex: 100mg po for one Week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring Gabapentin 600 mg po	
3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring		May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	
Bedtime	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep		If day 3 needed: See inpatient alcohol CIWA-Ar Evaluation Guide to determine need for 3 rd day. If 3 rd day needed, refer to Table 4 below	

57

**Table 4- Alcohol Dependence Treatment
Methodology During 3 day In-Patient Stay**

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3 (Discharge)	Post-discharge medications
30 mins.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring for AWS MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring for AWS MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for one week Gabapentin: Begin day following discharge 900 mg po hs for 30 days then titrate down to 0 days 31-37 ((600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days) Fortified Vitamin B Complex: 100mg po for One Week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring Gabapentin 900 mg po	
3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring				Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	

58

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3 (Discharge)	Post-discharge medications
Bedtime	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep	Bedtime	Gabapentin 600 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep			

In another exemplary methodology, a patient is treated on an outpatient basis for alcohol dependence. Preferably, in this treatment methodology, the interval between treatment episodes, implemented in a series, should be no less than 12 hours and no greater the 24 hours.

- 5 On day one, the patient is administered 50 mg of hydroxyzine HCL 50 p.o., unless otherwise contraindicated. After at least one-hour, the Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, is administered. Prior to Selective Chloride Channel Modulator infusion, two infusion bags are prepared. The first infusion bag comprises 500 cc ½ normal saline (NS) to which thiamine, pyridoxine and other vitamin components are added and the second infusion bag
- 10 comprises 500 cc ½ NS for clearing the line and for subsequent Selective Chloride Channel Modulator administration. 100 mg of thiamine, 25 mg of pyridoxine, and 5cc of MVI is preferably added to the first infusion bag. The first infusion bag is administered to the patient at 125 cc/hr (NTE 150 cc/hour) by placing the IV in the antecubital fossa. The IV line should further include the use of a stopcock for clearing of the line and subsequent administration of the
- 15 Selective Chloride Channel Modulator. Using the stopcock, the line should be washed out with the ½ NS until no further color is seen in the line going to the patient.

- Once the line is washed, the Selective Chloride Channel Modulator administration can be initiated. Where the Selective Chloride Channel Modulator is flumazenil, a total dose of 2 mg is given at each treatment episode. The medication should be given by IV bolus as follows: a) 0.1
- 20 mg every 3 minutes for two doses, b) 0.2 mg every 3 minutes for two doses; and c) 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given. If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. In one embodiment, the total dose of flumazenil administration is 4 mg for alcohol dependence (two
- 25 treatment episodes). Parameters of flumazenil administration could be modified in some cases.

- Quantities can be higher than the 5 mg dose or can be higher than 0.3 mg per administration. Additionally, time periods between administrations can be increased or decreased slightly. Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can be reinitiated once the line is cleared with ½ NS. The patient should be monitored for 3 hours post flumazenil administration
- 5 during which time repeat CIWA-Ar assessments should be performed.

Provided in Table 5 below are further details on this specific methodology example.

Table 5 - Alcohol Dependence Treatment Methodology

During 2 Day Out-Patient Stay

Day 1 Time	Day 1	Day 2 Time	Day 2	Final discharge medications
30 mins.	Negative Urine toxicology. Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for One Week Gabapentin: Begin day following final discharge 900mg po hs for 30 days then titrate down to 0 days 31-37 ((600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days) Fortified Vitamin B Complex: 100mg po for One Week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring Gabapentin 600 mg po	
3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring		May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	

Day 1 Time	Day 1	Day 2 Time	Day 2	Final discharge medications
	May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and scheduled time for day 2 treatment			
Bedtime	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep			

In another exemplary methodology, a patient is treated on an inpatient or outpatient basis for stimulant dependence. Preferably, in this treatment methodology, the interval between treatment episodes, implemented in a series, should be no less than 12 hours and no greater than 24 hours.

On day one, the patient is administered 50 mg of hydroxyzine HCL 50 p.o., unless otherwise contraindicated. After at least one-hour, the Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, is administered. Prior to Selective Chloride Channel Modulator infusion, two infusion bags are prepared. The first infusion bag comprises 500 cc ½ normal saline (NS) to which thiamine, pyridoxine and other vitamin components are added and the second infusion bag comprises 500 cc ½ NS for clearing the line and for subsequent Selective Chloride Channel Modulator administration. 100 mg of thiamine, 25 mg of pyridoxine, and 5cc of MVI is preferably added to the first infusion bag. The first infusion bag is administered to the patient at 125 cc/hr (NTE 150 cc/hour) by placing the IV in the antecubital fossa. The IV line should further include the use of a stopcock for clearing of the line and subsequent administration of the Selective Chloride Channel Modulator. Using the stopcock, the line should be washed out with the ½ NS until no further color is seen in the line going to the patient.

Once the line is washed, the Selective Chloride Channel Modulator administration can be initiated. Where the Selective Chloride Channel Modulator is flumazenil, a total dose of 2 mg is given at each treatment episode. The medication should be given by IV bolus as follows: a) 0.1 mg every 3 minutes for two doses, b) 0.2 mg every 3 minutes for two doses; and c) 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given. If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. In one embodiment, the total dose of flumazenil administration is 6 mg for the first treatment cycle

(three treatment episodes) and 4 mg for the second treatment cycle (two treatment episodes). Parameters of flumazenil administration could be modified in some cases. Quantities can be higher than the 2 mg dose or can be higher than 0.3 mg per administration. Additionally, time periods between administrations can be increased or decreased slightly. Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can be reinitiated once the line is cleared with ½ NS. The patient should be monitored for 3 hours post flumazenil administration during which time repeat CIWA-Ar assessments should be performed.

Provided in Tables 6 and 7 below are further details on this specific methodology example.

10

Table 6 - Stimulant Dependence Treatment Methodology
Cycle 1 - During 3 day In-Patient/Out-Patient Stay

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3	Post-discharge medications
30 mins.	Negative Urine toxicology. Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for one week Gabapentin: Begin day following discharge 900mg po hs for 2 days and days 3 to evening before treatment cycle 2 1200mg po hs Fortified Vitamin B Complex: 100mg po for One Week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring	

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3	Post-discharge medications
			Gabapentin 600 mg po		Gabapentin 600 mg po	
3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring				Discharge w/ medication instruction and continuing care recommend.	
Bedtime	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep					

Table 7 - Stimulant Dependence Treatment Methodology

Cycle 2 - During 2 day In-Patient/Out-Patient Stay

5

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge medications
30 mins.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Gabapentin: Continue 1200mg po hs for one week then titrate down to 0 days 8-16 (900mg for 3 days, 600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days)
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	

63

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge medications
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring	
3 hours	MVI/12, Thiamine, Pyridoxine IV NTE 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring			
Bedtime	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep	Bedtime	Gabapentin 600 mg po no later than 21:00 hrs. Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep	

In another exemplary methodology, a patient is treated on an inpatient or outpatient basis for stimulant abuse or on an inpatient or outpatient basis for stimulant and alcohol abuse.

After a patient has been properly screened and admitted to a treatment facility for inpatient treatment, a patient undergoes a first treatment cycle which comprises a series of treatments over a period of three days. On the first day, the patient is administered hydroxyzine and a selective chloride channel modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion. A medical practitioner records the time of hydroxyzine HCL administration and all subsequent medication administrations.

Two infusion bags are prepared. A first infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution to which thiamine and multivitamin components are added, and a second infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution for clearing of the line following flumazenil administration. To the first infusion bag is added thiamine 250 mg and a 5cc MVI vial. An IV is

64

~~inserted using a stopcock for clearing~~ of the line following each dose of flumazenil and subsequent administration of flumazenil. A heparin-lock may be placed in patients admitted on an in-patient status. The intravenous vitamin infusion is administered at a rate between 200 and 250 cc/hour. A medical practitioner preferably obtains and records the patient's pulse, blood pressure and respiratory rate before infusion and every 3-5 minutes following flumazenil administration.

The medical practitioner should use the stopcock, stop the flow of vitamins and washout out the line going to the patient with the Ringer's Lactate Solution until no further color is seen in the line going to the patient. Flumazenil should then be administered, as described below, clearing the line with the Ringer's Lactate Solution after each dose of flumazenil.

In a freely flowing intravenous infusion, flumazenil should be administered via IV over about 1 minute as follows:

- 0.1 mg every 3 minutes for two doses.
- 0.2 mg every 3 minutes for two doses.
- 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given.

If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. The standard total dose of flumazenil administration is 6 mg for the first treatment cycle and 4 mg for second treatment cycle giving a total dose of 10 mg.

Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can continue. The patient is to be medically monitored for three hours post flumazenil administration. During the monitoring process, CIWA-Ar assessment should be repeated if treating for combination stimulant and alcohol dependence.

At bedtime, the patient is administered gabapentin 300 mg orally and hydroxyzine HCL at bedtime if a medical practitioner determines a patient needs it for sleep.

On the second day, the patient is administered, as detailed above, hydroxyzine and flumazenil. At bedtime, the patient is administered gabapentin 600 mg p.o and hydroxyzine HCL 50 mg orally if needed for sleep.

On the third day, the patient is administered, as detailed above, hydroxyzine and flumazenil. The patient is instructed to take 900 mg of gabapentin at bedtime and hydroxyzine HCL 50 mg orally if needed for sleep. Thereafter, the patient is instructed to take 1200 mg of gabapentin at bedtime if needed and hydroxyzine HCL 50 mg orally if needed for sleep. Before discharge, patients are prescribed the following medication: hydroxyzine HCL (50 mg p.o. hs for one week), gabapentin (beginning the day following the first treatment cycle, 1200 mg is to be

65
taken at bedtime for until the next treatment cycle and continued at 1200 mg for one week following the second treatment cycle and then tapered to zero), multivitamin (once daily p.o. for one month), and thiamine (250 mg p.o. daily for one month).

After a period of time, preferably between 21 and 28 days, the patient is reassessed in a second treatment cycle. In one embodiment, patients who cannot engage in treatment a pre-designated period, such as 28 days, the patient will be restarted on the first treatment cycle. The reassessment is conducted using CIWA-Ar in cases where the patient is being treated for a combination of stimulant and alcohol dependence. If appropriate, the patient is then instructed to gabapentin 1200 mg per day is continued through this second treatment cycle.

10 In a case where a patient is being treated on an out-patient basis, after a patient has been properly screened, a patient undergoes a first treatment cycle which comprises a series of treatments over a period of three days. On the first day, the patient is administered hydroxyzine and a Selective Chloride Channel Modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion in a
15 manner as described above. After completing the infusion, the patient is administered gabapentin 300 mg orally and the CIWA-Ar assessment is repeated if treating for a combination of stimulant and alcohol dependence. The patient may be released when the CIWA-AR score is < 6. The patient is provided with 50 mg hydroxyzine HCL and instructions to take before bedtime if needed for sleep.

20 On the second day, the patient is administered hydroxyzine and a Selective Chloride Channel Modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion in a manner as described above. After completing the infusion, the patient is administered gabapentin 600 mg p.o. and the CIWA-Ar assessment is repeated if treating for a combination of stimulant and alcohol
25 dependence. The patient may be released when the CIWA-AR score is < 6. The patient is provided with 50 mg hydroxyzine HCL and instructions to take before bedtime if needed for sleep.

On the third day, the patient is administered hydroxyzine and a Selective Chloride Channel Modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered
30 hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion in a manner as described above. After completing the infusion, the patient is administered gabapentin 900 mg p.o. and the CIWA-Ar assessment is repeated if treating for a combination of stimulant and alcohol dependence. The patient may be released when the CIWA-AR score is < 6.

At the end of the third day of treatment, patients are prescribed the following medication: hydroxyzine HCL (50 mg p.o. hs for one week), gabapentin (beginning the day following the first treatment cycle, 1200 mg is to be taken at bedtime for until the next treatment cycle and continued at 1200 mg for one week following the second treatment cycle and then tapered to zero), multivitamin (once daily p.o. for one month), and thiamine (250 mg p.o. daily for one month).

After a period of time, preferably between 21 and 28 days, the patient is reassessed in a second treatment cycle. In one embodiment, patients who cannot engage in treatment a pre-designated period, such as 28 days, the patient will be restarted on the first treatment cycle. The reassessment is conducted using CIWA-Ar in cases where the patient is being treated for a combination of stimulant and alcohol dependence.

Provided in Tables 8 and 9 below are further details on this specific methodology example.

Table 8 – Procedures during Treatment Cycle 1

Day 1 Time	Day 1 (Admission)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3 (Discharge)	Post-discharge medications
30 min.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	30 min.	Negative Urine toxicology (out-patient only)	30 min.	Negative Urine toxicology (out-patient only)	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for one Week Gabapentin 300mg day 1, 600 mg day 2, 900 mg day 3, 1200 mg days 4-30, 900 mg days 31-33, 600 mg days 34-36, and 300 mg days 37-39 Multivitamin and Thiamine 100 mg: po for one month
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 200-250 cc/hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 200-250 cc/ hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 200-250 cc/hr.	
30 min.	Flumazenil IVP per admin. schedule (cumulative dose of 2 mg)	30 min.	Flumazenil IVP per administration schedule (cumulative dose of 2 mg)	30 min.	Flumazenil IVP per admin. schedule (cumulative dose of 2 mg)	

67

Day 1 Time	Day 1 (Admission)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3 (Discharge)	Post-discharge medications
3 hours	Complete MVI/12, Thiamine, IV 150cc-200 cc/hr. Continue Observation & Monitoring	3 hours	Complete MVI/12, Thiamine, IV 150cc-200 cc/hr. Continue Observation & Monitoring	3 hours	Complete MVI/12, Thiamine, IV 150cc-200 cc/hr. Continue Observation & Monitoring Gabapentin 900 mg po	
Bed-time	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep	Bed-time	Gabapentin 600 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep		Discharge w/ medication, continuing care recommendations and appointment for treatment cycle 2	

Table 9 - Procedures during Treatment Cycle 2

Day 1 Time	Day 1 (Admission)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge medications
30 min.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	30 min.	Negative Urine toxicology (screen out-patient only)	Gabapentin 300mg day 1, 600 mg day 2, 900 mg day 3, 1200 mg days 4-30, 900 mg days 31-33, 600 mg days 34-36, and 300 mg days 37-39
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 200 - 260 cc/hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 200 - 250 cc/hr.	
30 min.	Flumazenil IVP per administration schedule (cumulative dose of 2 mg)	30 min.	Flumazenil IVP per administration schedule (cumulative dose of 2 mg)	

Day 1 Time	Day 1 (Admission)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge medications
3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 200-250 cc/hr. Continue Observation & Monitoring	3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 200 - 250 cc/hr. Continue Observation & Monitoring	
Bed- time	Gabapentin 1200 mg po no later than 21:00 hrs.		Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	

In another exemplary methodology, a patient is treated on an inpatient basis for alcohol abuse. After a patient has been properly screened and admitted to a treatment facility for inpatient treatment, a patient undergoes a first treatment cycle, which comprises a series of treatments over a period of two to three days. Preferably the interval between treatment episodes should be no less than 12 hours and no greater than 30 hours.

On the first day, the patient is administered hydroxyzine and a Selective Chloride Channel Modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion. A medical practitioner records the time of hydroxyzine HCL administration and all subsequent medication administrations.

Two infusion bags are prepared. A first infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution to which thiamine and multivitamin components are added, and a second infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution for clearing of the line following flumazenil administration. To the first infusion bag is added thiamine 100 mg and a 5cc MVI vial. An IV is inserted using a stopcock for clearing of the line following each dose of flumazenil and subsequent administration of flumazenil. A heparin-lock may be placed in patients admitted on an in-patient status. The intravenous vitamin infusion is administered at a rate between 150 and 200 cc/hour. A medical practitioner preferably obtains and records the patient's pulse, blood pressure and respiratory rate before infusion and every 3-5 minutes following flumazenil administration.

The medical practitioner should use the stopcock, stop the flow of vitamins and washout the line going to the patient with the Ringer's Lactate Solution until no further color is seen in the line going to the patient. Flumazenil should then be administered, as described below, clearing the line with the Ringer's Lactate Solution after each dose of flumazenil.

69

In a freely-flowing intravenous infusion, flumazenil should be administered via IV over about 1 minute as follows:

0.1 mg every 3 minutes for two doses.

0.2 mg every 3 minutes for two doses.

5 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given.

If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. The standard total dose of flumazenil administration is 4 mg for two treatment episodes (treatment days one and two) and 6mg for three treatment episodes (treatment days one, two and three).

Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can continue. The patient is to be medically monitored for three hours post flumazenil administration. During the monitoring process, CIWA-Ar assessment should be repeated.

15 At bedtime, such as around 9 p.m., the patient is administered gabapentin 300 mg p.o. and 50 mg p.o. hs of hydroxyzine HCL. The patient is also assessed with the CIWA-Ar.

On the second day, the patient is administered, as detailed above, hydroxyzine and flumazenil. The patient is administered gabapentin 600 mg p.o prior to discharge and 50 mg p.o. hs hydroxyzine HCL. Depending on a patients' CIWA-Ar score, some patients may need a third day of treatment. If a third treatment episode, i.e. a third day, is required, the patient is administered 600 mg p.o. gabapentin prior to 9 p.m. and 900 mg gabapentin p.o. prior to discharge.

25 At the end of the final day of treatment, patients are prescribed the following medication: hydroxyzine HCL (50 mg p.o. hs for one week), gabapentin (beginning the day following the first treatment cycle, 900 mg p.o. hs for 30 days, 600 mg p.o. hs for days 31-33, and 300 mg p.o. hs for days 34-37), multivitamin (once daily p.o. for one month), and thiamine (100 mg p.o. daily for one month).

30

Table 10 Treatment for Alcohol Dependence**Administration during 2 day in-patient stay**

Day 1 Time	Day 1 (Admission Day)	Day 2 Time	Day 2 (Discharge)	Post-discharge Medications
30 min.	Negative Urine toxicology. Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150cc/hr	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for One week Gabapentin: Begin day following discharge 900mg po hs for 30 days then titrate down to 0 days 31-37 (600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days) Multivitamin and Thiamine 100mg: po for One month
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150cc/hr.	30 min.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	
30 min.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring Gabapentin 600 mg po	
3 hours	MVI/12, Thiamine IV 125cc-150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring		May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	
Bed-time	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep		If day 3 needed: See Table 11	

Table 11 Treatment for Alcohol Dependence During 3 day in-patient stay
(Day 3 required if CIWA ≥ 10 on day 1 or day 2 or CIWA > 6 post infusion on day 2)

Day 1 Time	Day 1 (Admission)	Day 2 Time	Day 2	Day 3 Time	Day 3 (Discharge)	Post-discharge medications
30 min.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150cc/ hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150cc/hr.	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for One Week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po MVI/12, Thiamine, IV 125-150cc/hr.	30 min.	Flumazenil 2 mg IVP per administration schedule	30 min.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	
30 min.	Flumazenil 2 mg IVP per admin. schedule	3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 125cc- 150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring	3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150 cc/hr. (Total vitamin infusion of 250cc - 500cc) Continue Observation & Monitoring Gabapentin 900 mg po	Gabapentin: Begin day following discharge 900 mg po hs for 30 days then taper days 31-37 (600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days)
3 hours	MVI/12, Thiamine, IV 125cc- 150 cc/hr. Continue Observation & Monitoring				Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	Multivitamin and Thiamine 100mg: po for One Month
Bed-time	Gabapentin 300 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep	Bed-time	Gabapentin 600 mg po no later than 21:00 hrs. but after CIWA-Ar assessment Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep			

~~In another exemplary methodology, a patient is treated on an outpatient basis for alcohol abuse. After a patient has been properly screened, a patient undergoes a first treatment cycle, which comprises a series of treatments over a period of two days. Preferably the interval between treatment episodes should be no less than 12 hours and no greater than 30 hours.~~

5 On the first day, the patient is administered hydroxyzine and a Selective Chloride Channel Modulator, preferably flumazenil. In one embodiment, the patient is administered hydroxyzine HCL 50 mg p.o. one hour before flumazenil infusion. A medical practitioner records the time of hydroxyzine HCL administration and all subsequent medication administrations.

10 Two infusion bags are prepared. A first infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution to which thiamine and multivitamin components are added, and a second infusion bag comprises a 500 cc Ringers Lactate Solution for clearing of the line following flumazenil administration. To the first infusion bag is added thiamine 100 mg and a 5cc MVI vial. An IV is inserted using a stopcock for clearing of the line following each dose of flumazenil and
15 subsequent administration of flumazenil. A heparin-lock may be placed in patients admitted on an in-patient status. The intravenous vitamin infusion is administered at a rate between 150 and 200 cc/hour. A medical practitioner preferably obtains and records the patient's pulse, blood pressure and respiratory rate before infusion and every 3-5 minutes following flumazenil administration.

20 The medical practitioner should use the stopcock, stop the flow of vitamins and washout out the line going to the patient with the Ringer's Lactate Solution until no further color is seen in the line going to the patient. Flumazenil should then be administered, as described below, clearing the line with the Ringer's Lactate Solution after each dose of flumazenil.

25 In a freely flowing intravenous infusion, flumazenil should be administered via IV over about 1 minute as follows:

0.1 mg every 3 minutes for two doses.

0.2 mg every 3 minutes for two doses.

0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given.

30 If, when increasing dose or decreasing time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. The standard total dose of flumazenil administration is 4 mg for two treatment episodes (treatment days one and two).

73

Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can continue. The patient is to be medically monitored for three hours post flumazenil administration. During the monitoring process, CIWA-Ar assessment should be repeated.

5 Prior to releasing the patient after treatment cycle one, the patient assessed with the CIWA-Ar and released if the score is less than 6. The patient is administered gabapentin 300 mg p.o. The patient is also instructed to take 50 mg p.o. hs of hydroxyzine HCL before bedtime.

On the second day, the patient is administered, as detailed above, hydroxyzine and flumazenil. The patient is assessed using CIWA-Ar and administered gabapentin 600 mg p.o prior to discharge.

10 At the end of the final day of treatment, patients are prescribed the following medication: hydroxyzine HCL (50 mg p.o. hs for one week), gabapentin (beginning the day following the first treatment cycle, 900 mg p.o. hs for 30 days, 600 mg p.o. hs for days 31-33, and 300 mg p.o. hs for days 34-37), multivitamin (once daily p.o. for one month), and thiamine (100 mg p.o. daily for one month).

15

Table 13 – Treatment for Alcohol Dependence
Administration during 2 day out-patient treatment

Day 1 Time	Day 1	Day 2 Time	Day 2	Final Discharge Medications
30 min.	Negative Urine toxicology Pre-treatment Medical Assessment	30 min.	Negative Urine toxicology	Hydroxyzine HCL: 50mg po hs for one week
1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 125cc-150 cc/hr.	1 hour	Hydroxyzine HCL 50mg po Continue Observation & Monitoring MVI/12, Thiamine, IV 150cc-200 cc/hr	
30 min.	Flumazenil IVP per administration schedule (cumulative dose of 2 mg)	30 min.	Flumazenil IVP per administration schedule (cumulative dose of 2 mg)	

Day 1 Time	Day 1	Day 2 Time	Day 2	Final Discharge Medications
3 hours	Complete MVI/12, Thiamine IV 150cc-200 cc/hr. Continue Observation & Monitoring Gabapentin 300 mg po	3 hours	Complete MVI/12, Thiamine, IV 150cc-200 cc/hr. Continue Observation & Monitoring Gabapentin 600 mg po	Gabapentin: Begin day following discharge 900mg po hs for 30 days then taper to 0 days 31-37 (600 mg for 3 days, 300 mg for 3 days)
Release to accom- panying person	May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and scheduled time for day 2 treatment		May discharge if CIWA-AR < 6 Discharge w/ medication instructions and continuing care recommendations	Multivitamin and Thiamine 100mg: po for One month
Bedtime	Hydroxyzine HCL 50mg po @ bedtime may repeat with 25 mg as needed for sleep			

In another exemplary methodology, a patient is treated for alcohol dependence. Preferably, in this treatment methodology, the interval between treatment episodes, implemented in a series, should be no less than 12 hours and no greater the 24 hours.

- 5 On day one, the patient is administered 50 mg of hydroxyzine HCL 50 p.o., unless otherwise contraindicated. After at least one-hour, the Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, is administered. Prior to Selective Chloride Channel Modulator infusion, two infusion bags are prepared. The first infusion bag comprises 500 cc ½ normal saline (NS) to which thiamine, pyridoxine and other vitamin components are added and the second infusion bag
- 10 comprises 500 cc ½ NS for clearing the line and for subsequent Selective Chloride Channel Modulator administration. 100 mg of thiamine, 25 mg of pyridoxine, and 5cc of MVI is preferably added to the first infusion bag. The first infusion bag is administered to the patient at 125 cc/hr (NTE 150 cc/hour) by placing the IV in the antecubital fossa. The IV line should further include the use of a stopcock for clearing of the line and subsequent administration of the
- 15 Selective Chloride Channel Modulator. Using the stopcock, the line should be washed out with the ½ NS until no further color is seen in the line going to the patient.

- Once the line is washed, the Selective Chloride Channel Modulator administration can be initiated. Where the Selective Chloride Channel Modulator is flumazenil, a total dose of 2 mg is given at each treatment episode. The medication should be given by IV bolus as follows: a) 0.1
- 20 mg every 3 minutes for two doses, b) 0.2 mg every 3 minutes for two doses; and c) 0.3 mg every 2 minutes until the total dose of 2 mg has been given. If, when increasing dose or decreasing

75

time between doses, discomfort of any kind is observed or reported, the drug administration should be returned to the pre-discomfort level or even returned to initial levels. In one embodiment, the total dose of flumazenil administration is 6 mg for the first treatment cycle (three treatment episodes) and 4 mg for the second treatment cycle (two treatment episodes).

- 5 Parameters of flumazenil administration could be modified in some cases. Quantities can be higher than the 2 mg dose or can be higher than 0.3 mg per administration. Additionally, time periods between administrations can be increased or decreased slightly. Once the flumazenil administration is complete, the vitamin infusion can be reinitiated once the line is cleared with $\frac{1}{2}$ NS. The patient should be monitored for 3 hours post flumazenil administration during which
- 10 time repeat CIWA-Ar assessments should be performed.

Provided in Tables 7 and 8 below are further details on this specific methodology example.

- In another embodiment of the present invention, a methodology is provided for the use and administration of a Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, for the
- 15 treatment of cravings for alcohol and stimulants. If administered in accordance with the general methodology described above, a therapeutically effective amount of the compound is maintained in the patient, thereby significantly reducing cravings for alcohol and stimulants. The invention also provides for the administration of flumazenil without significant side effects.

- In another embodiment of the present invention a methodology is provided that relates to
- 20 the use and administration of a therapeutically effective quantity of a Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, for the treatment of cravings of psychostimulants, reducing withdrawal symptoms during detoxification and treating addiction of psychostimulants and with improvement of cognitive ability, mental clarity, and focus. If administered in accordance with the methodology of the present invention, a therapeutically effective amount of the drug is
- 25 maintained in the patient thereby significantly reducing cravings for psychostimulants.

- The invention also provides for the administration of a Selective Chloride Channel Modulator so as to reduce, and in some cases, eliminate withdrawal symptoms and to generally treat addiction to psychostimulants. Preferably, a drug in the class of Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, is administered in multiple dosages for a predetermined time
- 30 period until a therapeutically effective quantity is administered for the reduction of cravings for psychostimulants.

In another embodiment of the present invention a methodology is described for the use and administration of a therapeutically effective quantity of a Selective Chloride Channel Modulator, such as flumazenil, for the reduction in patient dropout rates both during the

administration of the treatment and after the treatment. When administered in accordance with the methodology of the present invention, a therapeutically effective amount of the compound is maintained in the patient, thereby significantly reducing cravings for alcohol and certain stimulants, resulting in lower patient dropout rates. Such dosing also provides for administration of flumazenil with fewer side effects. At these low dosage levels, the treatment is still effective for reducing patient dropout rates while also being therapeutically effective.

The following examples demonstrate the invention and must not be considered to limit the scope thereof.

10 **EXAMPLE 1. Treatment of Patients With Flumazenil in Multiple Dosages at Predetermined Time Periods.**

1.1 Experimental Protocol

64 alcoholics (51 males and 13 females) voluntarily entered a treatment program to discontinue the use of alcohol. The patients were provided the appropriate information and the corresponding informed consent form was obtained from them. The patients were warned not to drink alcohol the morning on which the treatment was to be carried out to enable better evaluation of the withdrawal symptoms. Table 14 summarizes the characteristics of the patients treated associated with alcohol use.

20 **TABLE 14: Characteristics of Patients Associated with Alcohol Use (note: 85% consumed alcohol daily and 39.1% consumed benzodiazepines daily).**

CHARACTERISTICS	MEAN	STANDARD DEVIATION	MINIMUM	MAXIMUM
AGE (YEARS)	42.7	10.2	20	75
AGE AT BEGINNING OF DAILY ALCOHOL USE (YEARS)	24.6	10.2	6	71
DAILY UNITS OF ALCOHOL INTAKE	24.9	15.4	4	73
GAMMA- GLUTAMYL TRANSPEPTIDASE (GGT)	159.1	227.2	12	1,230

77

CHARACTERISTICS	MEAN	STANDARD DEVIATION	MINIMUM	MAXIMUM
CORPUSCULAR VOLUME (RBC)	97.8	6.4	72	111
NUMBER OF PREVIOUS DETOXIFICATIONS	1.6	1.2	0	5

Before starting the treatment, the patients underwent a complete medical and psychological examination. The monitoring of the patients throughout the morning included a complete blood count, a biochemical profile [creatinine, glucose, blood urea nitrogen (BUN), cholesterol (HDL and LDL), triglycerides, alkaline phosphatase, LDH (lactic dehydrogenase) and total proteins], hepatic function tests [GOT, GPT, GGT, bilirubin), electrocardiogram and, if need be, pregnancy test and x-ray examination. The exclusion criteria applied included acute or uncompensated illnesses, as well as the taking of any drug contraindicated with flumazenil. No patient was excluded after the pre-admission interview and the tests performed. Admission of one patient was postponed until his cardiac pathology was checked.

Before and after the administration of flumazenil, the withdrawal symptomatology was measured using the CIWA-A evaluation (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), as well as heart rate and blood pressure. Table 15 presents the treatment protocol followed during hospitalization.

Table 15. Treatment Protocol Followed During Hospitalization.

TIME	DAY OF ADMISSION	DAY 2	DAY 3 (DISCHARGE)
9:00 a.m.		Clomethiazole 192 mg Vitamin B Complex Piracetam 3g (oral) Drink with vitamins, minerals, proteins, and amino acids	Clomethiazole 192 mg Vitamin B Complex Piracetam 3g (oral) Drink with vitamins, minerals, proteins, and amino acids
11:00 a.m.		Flumazenil 2mg per day	
1:00 p.m.	Clomethiazole 192 mg Vitamin B Complex Piracetam 3g (oral)		
4:30 p.m.	Flumazenil 2mg per day		
7:30 p.m.	Vitamin B Complex	Vitamin B Complex Disulfiram 250 mg	
9:30 p.m.	Clomethiazole 384 mg	Clomethiazole 384 mg	

Flumazenil was administered at a dose of 0.2 mg every 3 minutes (up to a total of 2 mg/day). This quantity per dose was established to minimize the adverse side effects associated with withdrawal or interactions with other pharmaceuticals or psychopathologies.

5 Patients who presented marked anxiety were administered an additional dose of 192 mg of clomethiazole 30 minutes before administration of flumazenil.

Before discharge from the hospital, the following medications were prescribed:

- Vitamin B complex: 1 month with one dose during breakfast and one dose during lunch.
- Piracetam, or a medicament that is pharmacologically equivalent, 3 g for 1 week with one dose during breakfast and 800 mg for 1 month with one dose during breakfast and one dose during lunch;
- Fluoxetine 20 mg for 2 months with one dose during breakfast;
- Clomethiazole 192 mg for 1 week with one dose during breakfast and one dose during dinner and a subsequent elimination of dose during the second week;
- 15 • Disulfiram 250 mg with one dose during breakfast.

As part of the treatment program, the patients were instructed to attend the outpatient treatment center for 9 months with decreasing frequency [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].

20 Likewise, a semi-structured follow-up of cognitive behavior therapy was implemented. Individual and family psychotherapy was focused on 4 major interventions (cognitive restructuring, work therapy, prevention of relapse, and stress reduction) aimed at rehabilitating the social, family, work, personal and leisure life of the patient.

25 1.2 Results

Of the 64 patients treated, in 3 cases, the first administration of flumazenil was interrupted and postponed to the following day: one of them, who was obviously intoxicated with alcohol, demonstrated a distressing increase in confusion, another had a significant increase in distal tremors, and the other, who was also addicted to benzodiazepines, demonstrated a significant increase in anxiety. Another group of 3 patients received the first dose of flumazenil under sedation with propofol in the intensive care unit.

Approximately 10% of the patients suffered headache during or immediately following the administration of flumazenil, which disappeared after a few minutes, or after administration of metamizole magnesium.

1.3 Results After the First Administration of Flumazenil

The CIWA-A scoring of 55 patients showed that: 47.3% had a significant reduction (t: -7.713; $p<0.000$); 40.0% experienced no change; and 12.7% had a significant increase (t: 2.511; $p<0.046$) [in the three cases presenting the greatest increase, the treatment was discontinued].

5 The heart rate values of 55 patients showed that: 50.9% had a significant reduction (t: -8.820; $p<0.000$); 40.0% experienced no change; and 9.1% had a significant increase (t: 4.750; $p<0.009$).

The systolic blood pressure values of 53 patients showed that: 47.2% had a significant reduction (t: -9.908; $p<0.000$); 37.7% experienced no change; and 15.1% had a significant increase (t: 4.314; $p<0.004$).

The diastolic blood pressure values of 53 patients showed that: 34% had a significant reduction (t: -9.220; $p<0.000$); 47.2% experienced no change; and 18.9% had a significant increase (t: 5.511; $p<0.000$).

15 1.4 Results After the Second Administration of Flumazenil

The CIWA-A scoring of 58 patients showed that: 36.2% had a significant reduction (t: -5.363; $p<0.000$); 55.2% experienced no change; and 8.6% had a significant increase (t: 4.000; $p<0.016$).

20 The heart rate values of 55 patients showed that: 41.8% had a significant reduction (t: -8.523; $p<0.000$); and 58.2% experienced no change.

The systolic blood pressure values of 56 patients showed that: 28.6 had a significant reduction (t: -7.596; $p<0.000$); 55.4% experienced no change; and 16.1% had a significant increase (t: 4.612; $p<0.002$).

25 The diastolic blood pressure values of 56 patients showed that: 28.6% had a significant reduction (t: -6.325; $p<0.000$); 51.8% experienced no change (n=29); and 19.6% had a significant increase (t: 6.640; $p<0.000$).

Table 16 statistically summarizes the results obtained before and after the treatment (at the end of 18 hours). Table 17 summarizes the follow-up data.

Table 16 Statistical Summary of Results Obtained Before and After Treatment

30

	Mean (M)		No. of Samples		Standard Deviation (SD)		Mean Error		Student's T Factor		Significance	
	BT*	AT**	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT
CIWA-A	4.13	.76	54	54	4.28	1.52	0.58	0.21	6.19		.002	

80

	Mean (M)		No. of Samples		Standard Deviation (SD)		Mean Error		Student's T Factor		Significance	
	BT*	AT**	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT
Systolic Blood Pressure	135.2	126.67	51	51	18.22	13.99	2.55	1.96	5.256		0.0	
Diastolic Blood Pressure	86.27	82.75	51	51	10.76	9.13	1.51	1.28	3.273		.002	
Heart Rate	81.42	75.02	53	53	13.83	9.93	1.9	1.36	4.273		0.0	

* Before Treatment, ** After Treatment

Table 17 Summary of Follow-Up Data

TIME	Month 1	Month 3	Month 6	Month 9
(% N)	67.2/43	34.4/22	18.8/12	12.5/8
Therapy and Disulfiram	95.3%	86.4%	75%	75%
Therapy without Disulfiram	4.5%			12.5%
Dropouts	4.7%	9.1%	25%	12.5%

5 The psychophysiological functions such as appetite and sleep were regained very rapidly during hospitalization. The second day of hospitalization, the patients were permitted to spend a few hours outside the clinic during the afternoon. Some patients had dinner outside the clinic. The most striking result is the spontaneous verbal report from the majority of the patients concerning the absence of anxiety and of the desire to drink alcohol.

10

Example 2. Improved Methodology for the Administration of Flumazenil to Treat Alcohol Dependency

15 Before starting the protocol, the patients underwent a complete medical and psychological examination. The monitoring of the patients included a complete blood count, a biochemical profile [creatinine, glucose, blood urea nitrogen (BUN), cholesterol (HDL and LDL), triglycerides, alkaline phosphatase, LDH (lactic dehydrogenase) and total proteins], hepatic function tests [GOT, GPT, GGT, bilirubin], electrocardiogram and, if need be, pregnancy test and x-ray examination. The exclusion criteria applied included acute or uncompensated

81

illnesses, as well as the taking of any drug contraindicated with flumazenil. No patient was excluded after the pre-admission interview and the tests performed.

In addition, patients diagnosed with a psychotic disorder received anti-psychotic medication. Patients diagnosed with arterial hypertension are prescribed the appropriate medication or instructed to continue with any existing medication.

Patients were then intravenously administered 0.1 mg of flumazenil every 3 minutes for two administrations. If the patient did not experience any discomfort, then the dosage was increased up to 0.3 mg every 2 minutes. The total dosage of flumazenil administered was up to 3.0 mg per day for alcohol dependency over the course of the treatment.

Patients were also administered amino acids, nutrients, and vitamins. Non-addictive sedatives were also administered in order to reduce patient stress and/or discomfort.

Following administration of the protocol, patients underwent 6 to 24 months of outpatient therapy (for the first two months, once a week; the next four months, every two weeks; the next six months, once a month; and the last twelve months, once every two months). Depending on the patient, the outpatient treatment included cognitive behavioral semi-structured follow-up, such as individual and family psychotherapy that may include cognitive restructuring, network therapy, relapse prevention and stress reduction.

Example 3. Improved Methodology for the Administration of Flumazenil to Treat Alcohol Dependency

In accordance with this embodiment of the present invention, as related to such example, a protocol for the treatment of alcohol cravings is described in the table below:

Time	Admission Day	Day 2	Day 3 – Discharge
Pre-Procedure (AM)	Atarax (sedative) – 50mg (1-2 hour pre-procedure). May repeat with 25 mg for anxiety if needed. Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.	Atarax (sedative) – 50mg (1-2 hour pre-procedure). May repeat with 25 mg for anxiety if needed. Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.	Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.
Procedure	Flumazenil 2mg per day	Flumazenil 2mg per day	
Post-Procedure (PM)	Atarax 50mg. at bedtime may repeat with 25 mg. as needed for sleep.	Atarax 50mg. at bedtime may repeat with 25 mg. as needed for sleep.	

82

At discharge, the following may be administered: disulfiram 250 mg., daily for six months; glutamic acid, 500 mg., once daily for one day, twice daily for one day, then three times daily for two weeks; vitamin B complex daily; and Atarax, 50 mg. at bedtime for one week and then 25 mg. at bedtime for a week.

Example 4. Improved Methodology for the Administration of Flumazenil to Treat Cocaine Dependency

Before starting the protocol, the patients underwent a complete medical and psychological examination. The monitoring of the patients included a complete blood count, a biochemical profile [creatinine, glucose, urea, cholesterol (HDL and LDL), triglycerides, alkaline phosphatase, LDH (lactic dehydrogenase) and total proteins], hepatic function tests [GOT, GPT, GGT, bilirubin], electrocardiogram and, if warranted, pregnancy test and x-ray examination. The exclusion criteria applied included acute or uncompensated illnesses, as well as the taking of any drug contraindicated with flumazenil. No patient was excluded after the pre-admission interview and the tests performed.

In addition, patients diagnosed with a psychotic disorder received anti-psychotic medication. Patients diagnosed with arterial hypertension were prescribed with the appropriate medication or instructed to continue with any existing medication.

Patients were administered 0.1 mg of flumazenil every 3 minutes for two administrations. If the patient did not experience any discomfort, the dosage was increased up to 0.3 mg every 2 minutes. The total dosage of flumazenil administered was up to 3 mg per day over the course of the treatment.

Patients were also selectively administered amino acids, nutrients, and vitamins. Non-addictive sedatives were also administered in order to reduce patient stress and/or discomfort. Following administration of the protocol, patients underwent 6 to 24 months of outpatient therapy (for the first two months, once a week; the next four months, every two weeks; the next six months, once a month; and the last twelve months, once every two months). Depending on the patient, the outpatient treatment included cognitive behavioral semi-structured follow-, such as individual and family psychotherapy that may include cognitive restructuring, network therapy, relapse prevention and stress reduction.

Example 5. Improved Methodology for the Administration of Flumazenil to Treat Cocaine Dependency

In accordance with this embodiment of the present invention, as related to such example, a protocol for the treatment of cravings for cocaine is described in the table below:

Time	Admission Day	Day 2	Day 3 – Discharge
Pre-Procedure (AM)	Atarax (sedative) – 50mg (1-2 hour pre-procedure). May repeat with 25 mg for anxiety if needed. Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.	Atarax (sedative) – 50mg (1-2 hour pre-procedure). May repeat with 25 mg for anxiety if needed. Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.	Fortified Vitamin B complex. Protein Drink.
Procedure	Flumazenil 2mg per day	Flumazenil 2mg per day	
Post-Procedure (PM)	Atarax 50mg. at bedtime may repeat with 25 mg. as needed for sleep.	Atarax 50mg. at bedtime may repeat with 25 mg. as needed for sleep.	

At discharge, the following may be administered: Neurontin 400 mg. daily for one day (at morning), then two times daily for one day (morning and bedtime), then three times daily and continuing for six months (decrease by 400 mg. weekly in order to discontinue); glutamic acid, 500 mg., once daily for one day, twice daily for one day, then three times daily for two weeks; vitamin B complex daily; and Atarax, 50 mg. at bedtime for one week and then 25 mg. at bedtime for a week.

Example 6. Enhanced Methodology for the Administration of Flumazenil for the Treatment of Alcohol Withdrawal.

The following example is of an embodiment of an enhanced protocol for the administration of flumazenil for the treatment of alcohol dependency. The enhanced protocol is implemented to concentrate targeting of GABA_A Receptor Ionophore Complex. The embodiment employs a CIWA-based algorithm for 1) triage of patients in need of acute medical detoxification and 2) to provide symptom-based tracking throughout acute phase of the protocol treatment. The enhanced protocol also alleviates withdrawal related sleep disturbance and anxiety. In addition, the enhanced protocol supplies key co-factors that synergistically enhance GABA tone and transmission.

~~In the exemplary enhanced protocol~~ for treating alcohol withdrawal, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen. On day 1 of treatment, the patient receives flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine during the day and 50 mg of hydroxyzine at bedtime or in the evening. The patient further receives fortified vitamin B complex and Gabapentin at a dose of 300 mg.

On day 2 of treatment, the patient receives flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine during the day and 50 mg of hydroxyzine at bed or in the evening. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and Gabapentin at a dose of 300 mg in the afternoon and evening or at bedtime.

After discharge, for days one and two, the patient receives 50 mg of hydroxine at bedtime or in the evening. For 30 days, the patient receives Gabapentin at a dose of 900 mg in the afternoon and evening or at bedtime then titrating down to 0. For one week, the patient also receives vitamin B complex daily.

Example 7. Enhanced Methodology for the Administration of Flumazenil for the Treatment of Alcohol Withdrawal.

In a third exemplary methodology for treating alcohol withdrawal, a patient undergoes a pre-treatment procedure that includes a CIWA assessment and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg. On day one of treatment, a first infusion is administered to the patient. The first infusion includes vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B complex and 2 mg of flumazenil over a period of 2 hours. After the first infusion, the patient undergoes a post-treatment procedure, typically in the late afternoon to evening that includes a CIWA assessment, the administration of Gabapentin at a dose of 300 mg, and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg in the evening or bedtime.

On day two of treatment, a patient undergoes a pre-treatment procedure that includes a CIWA assessment and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg. A second infusion is then administered to the patient. The second infusion includes vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, and vitamin B complex and 2 mg of flumazenil over a period of 2 hours. After the second infusion, the patient undergoes a post-treatment procedure, typically in the late afternoon to evening that includes a CIWA assessment, the administration of Gabapentin at a dose of 300 mg, and the administration of hydroxyzine at a dose of 50 mg in the evening or bedtime.

85

After discharge, the patient is monitored based on the CIWA assessment and the patient's medical condition. Optionally, prior to discharge, the patient undergoes a third day of treatment that is similar to day 2, if warranted by the patient's medical condition and/or CIWA assessment.

At discharge, the patient is given 50 mg of hydroxyzine on days 1 and 2 at bedtime. The patient is also given gabapentin in the following amounts: 300 mg on day 1; 600mg on day 2; and on days 3-30, 900 mg titrated down to zero. The patient is also given an Oral Vitamin B 100 complex daily for one week.

Example 8. Enhanced Methodology for the Administration of Flumazenil for the Treatment of Stimulant Withdrawal.

The following example is of an embodiment of an enhanced methodology for the administration of flumazenil for the treatment of psychostimulant dependency. The enhanced methodology is implemented to concentrate targeting of GABA_A Receptor Ionophore Complex. The embodiment allows for streamlining of nutritional components. In addition, the enhanced methodology also alleviates withdrawal related sleep disturbance and anxiety. The enhanced methodology also supplies key co-factors that synergistically enhance GABA tone and transmission.

In a first exemplary enhanced methodology for treating stimulant withdrawal, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen. On days 1, 2 and 3 of treatment, the patient receives flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine twice daily plus or minus 25 mg as may be required. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and a protein supplement drink daily in the morning. This regimen, preferably days 1 and 2 only, is repeated after three weeks.

After discharge, for one week, the patient receives 50 mg of hydroxyzine at bedtime or for sleep and, for a subsequent week, the patient receives 25 mg of hydroxyzine at bedtime or for sleep. For two weeks, the patient also receives glutamine titrated up to 1500 mg per day and fortified vitamin B complex daily. The patient further receives Gabapentin titrated up to 1200 mg per day for six months. This regimen is interrupted for a second round of treatments, as described above, after three weeks have elapsed from the first round of treatments and restarted thereafter.

86

Example 9. Enhanced Methodology for the Administration of Flumazenil for the Treatment of Stimulant Withdrawal.

5 In a second exemplary methodology for treating stimulant withdrawal, a patient undergoes the aforementioned pre-treatment regimen. On days 1, 2 and 3 of treatment, the patient receives flumazenil via an intravenous infusion, ultimately delivering a total amount of 2 mg per dosing interval. The patient further receives 50 mg of hydroxyzine. The patient further receives fortified vitamin B complex daily and Gabapentin at a dose of 300mg. This regimen, preferably days 1 and 2 only, is repeated after three weeks.

10 After discharge, the patient receives Gabapentin titrated up to 400 mg per day for 30 days, decreasing to 0. The patient also receives fortified vitamin B 100 complex daily and a plurality of amino acid supplements. This regimen is interrupted for a second round of treatments, as described above, after three weeks have elapsed from the first round of treatments and restarted thereafter.

15 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 modified within the scope of the appended claims.

20

87

I claim:

1. The use of a selective chloride channel modulator in the preparation of a medicament for the treatment of alcohol or stimulant substance abuse.
- 5 2. The use of claim 1 wherein the selective chloride channel modulator is flumazenil.
3. The use of claim 2 wherein the flumazenil is administered in an amount between
10 about 1.0 and 3.0 mg/day.
4. The use of claim 2 wherein the flumazenil is administered in an amount between about 1.5 and 2.5 mg/day.
- 15 5. The use of claim 1 wherein the selective chloride channel modulator is a partial allosteric modulator of a GABA_A receptor.
6. The use of claim 5 wherein the partial allosteric modulator acts with high potency but low efficacy at the GABA_A receptor.
- 20 7. The use of claim 5 wherein the partial allosteric modulator resets GABA_A receptor receptivity and increases chloride channel ion flow.
8. The use of claim 1 wherein the selective chloride channel modulator is a partial
25 agonist of a GABA_A receptor.
9. The use of claim 1 wherein the selective chloride channel modulator is at least one of a imidazobenzodiazepine or a derivative of ethyl 8-fluoro-5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4] benzodiazepine-3-carboxylate.
- 30 10. The use of any of claims 1-9 wherein the stimulant substance is selected from cocaine, crack cocaine, ephedrine, amphetamine, dextroamphetamine, phenmetrazine, MDA, MDMA and analogs thereof.

~~PCT/US2006/013155~~ of claims 1-9 wherein the stimulant substance is methamphetamine.

12. A method for the treatment of alcohol or stimulant substance abuse comprising the steps of:

evaluating a patient with a pretreatment regime;
administering a therapeutically effective amount of a selective chloride channel modulator;

monitoring said patient during treatment;
prescribing said patient a therapeutic compound in addition to said selective chloride channel modulator; and,
prescribing said patient an outpatient regime.

13. The method of claim 12 wherein said patient evaluation step comprises at least one of the following: a complete physical examination, a complete psychological examination, a CIWA assessment, or a determination of required medications.

14. The method of claim 12 wherein said selective chloride channel modulator is flumazenil.

15. The method of claim 14 wherein said therapeutically effective amount of flumazenil is between about 1.0 and 3.0 mg/day.

16. The method of claim 14 wherein said therapeutically effective amount of flumazenil is between about 1.5 and 2.5 mg/day.

17. The method of claim 12 wherein said therapeutic compound includes at least one of the following: fortified vitamin B complex, hydroxyzine, or gabapentin.

18. The method of claim 12 wherein said outpatient regime includes at least one of diet, exercise, or cognitive therapy.

19. The method of claim 12 wherein selective chloride channel modulator is a partial allosteric modulator of a GABA_A receptor.

89

20. The method of claim 19 wherein the partial allosteric modulator acts with high potency but low efficacy at said GABA_A receptor.

5 21. The method of claim 19 wherein the partial allosteric modulator resets said GABA_A receptor receptivity and increases chloride channel ion flow.

22. The method of claim 12 wherein the selective chloride channel modulator resets changes in GABA_A subunits.

10

23. The method of claim 12 wherein the selective chloride channel modulator is a partial agonist of a GABA_A receptor.

15 24. The method of claim 12 wherein the selective chloride channel modulator is at least one of a imidazobenzodiazepine or a derivative of ethyl 8-fluoro-5, 6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4] benzodiazepine-3-carboxylate.

25. The method of claim 12 wherein said outpatient regime includes providing a pharmaceutical composition.

20

26. The method of claim 25 wherein said pharmaceutical composition includes at least one of the following: hydroxyzine, glutamine, vitamin B complex, amino acid supplements, or gabapentin.

25 27. The method of claim 12 wherein said steps of: administering a therapeutically effective amount of a selective chloride channel modulator; monitoring said patient during treatment; and, prescribing said patient a therapeutic compound in addition to said selective chloride channel modulator, are repeated after three weeks of initial treatment.

30 28. The method of claim 12 comprising the steps of:
evaluating a patient;
administering a therapeutically effective amount of flumazenil wherein said therapeutically effective amount is less than 3mg/day and is delivered in individual doses no greater than 0.4 mg over a period of no greater than 20 minutes;

90

~~monitoring said patient during treatment;~~

prescribing said patient a therapeutic compound in addition to said selective chloride channel modulator; and

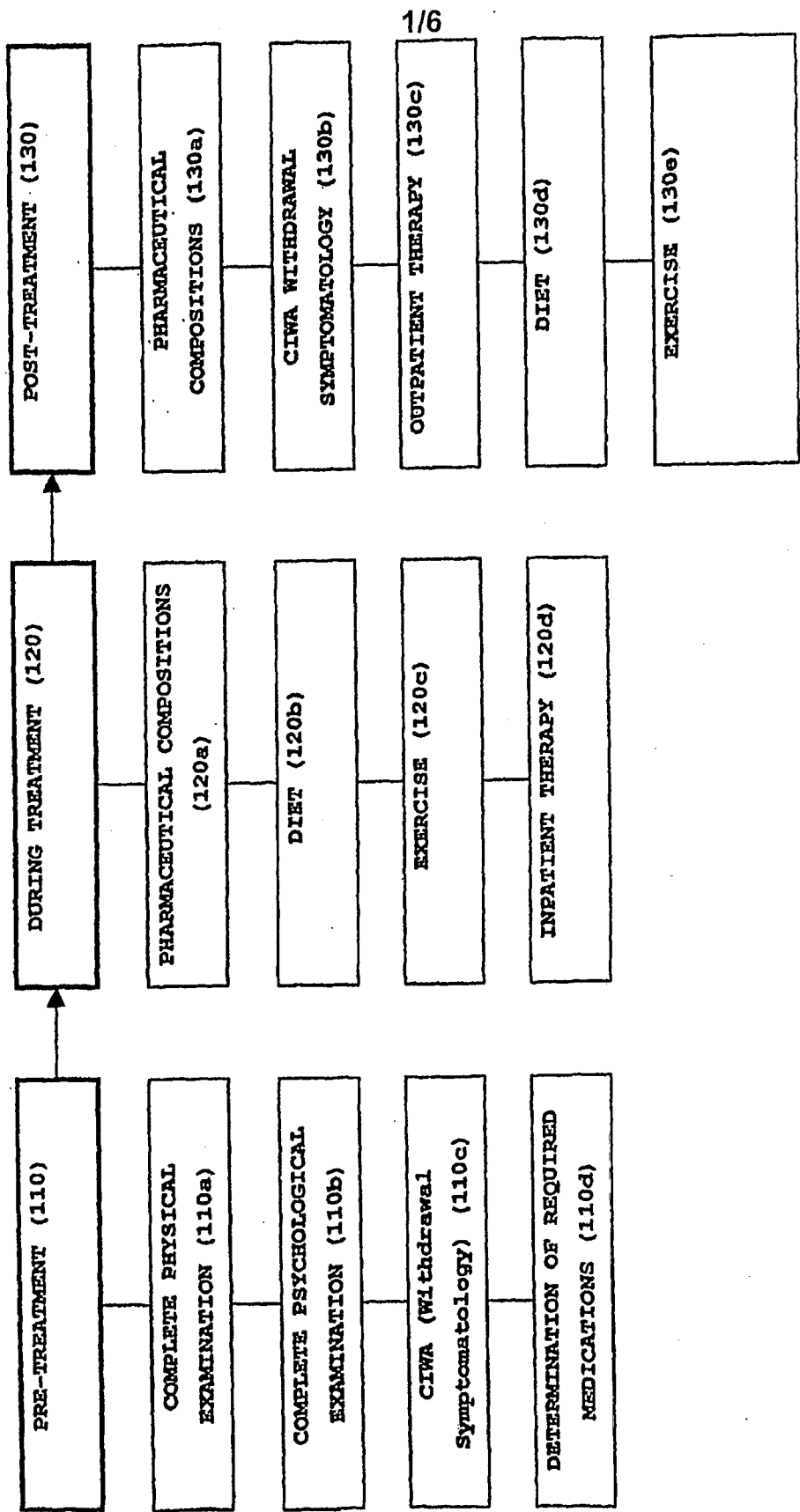
prescribing said patient an outpatient regime.

5

29. The method of any of claims 12-28 wherein the stimulant substance is selected from cocaine, crack cocaine, ephedrine, amphetamine, dextroamphetamine, phenmetrazine, MDA, MDMA and analogs thereof.

10

30. The method of any of claims 12-28 wherein the stimulant substance is methamphetamine.



92

2/6

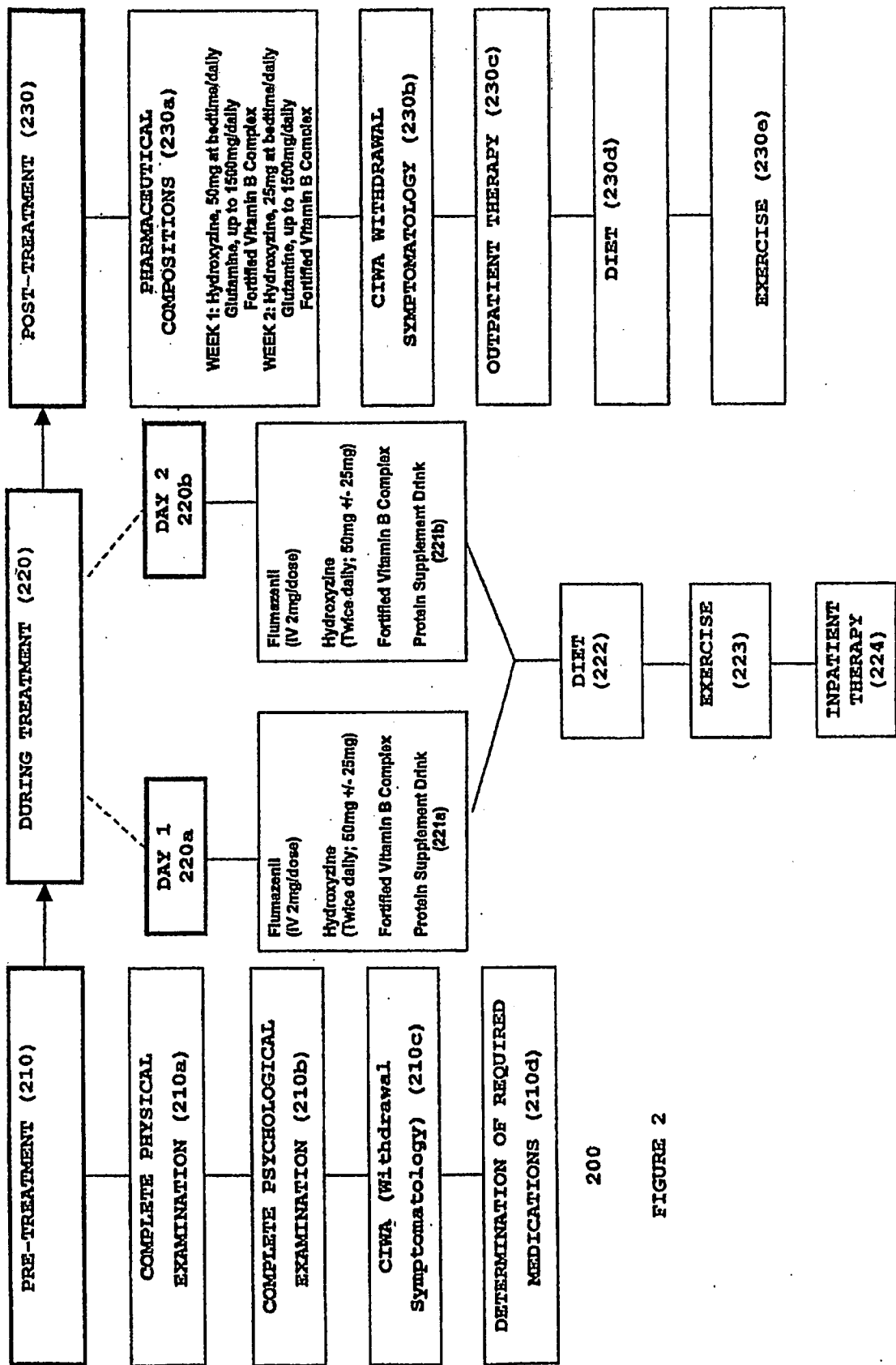


FIGURE 2

93

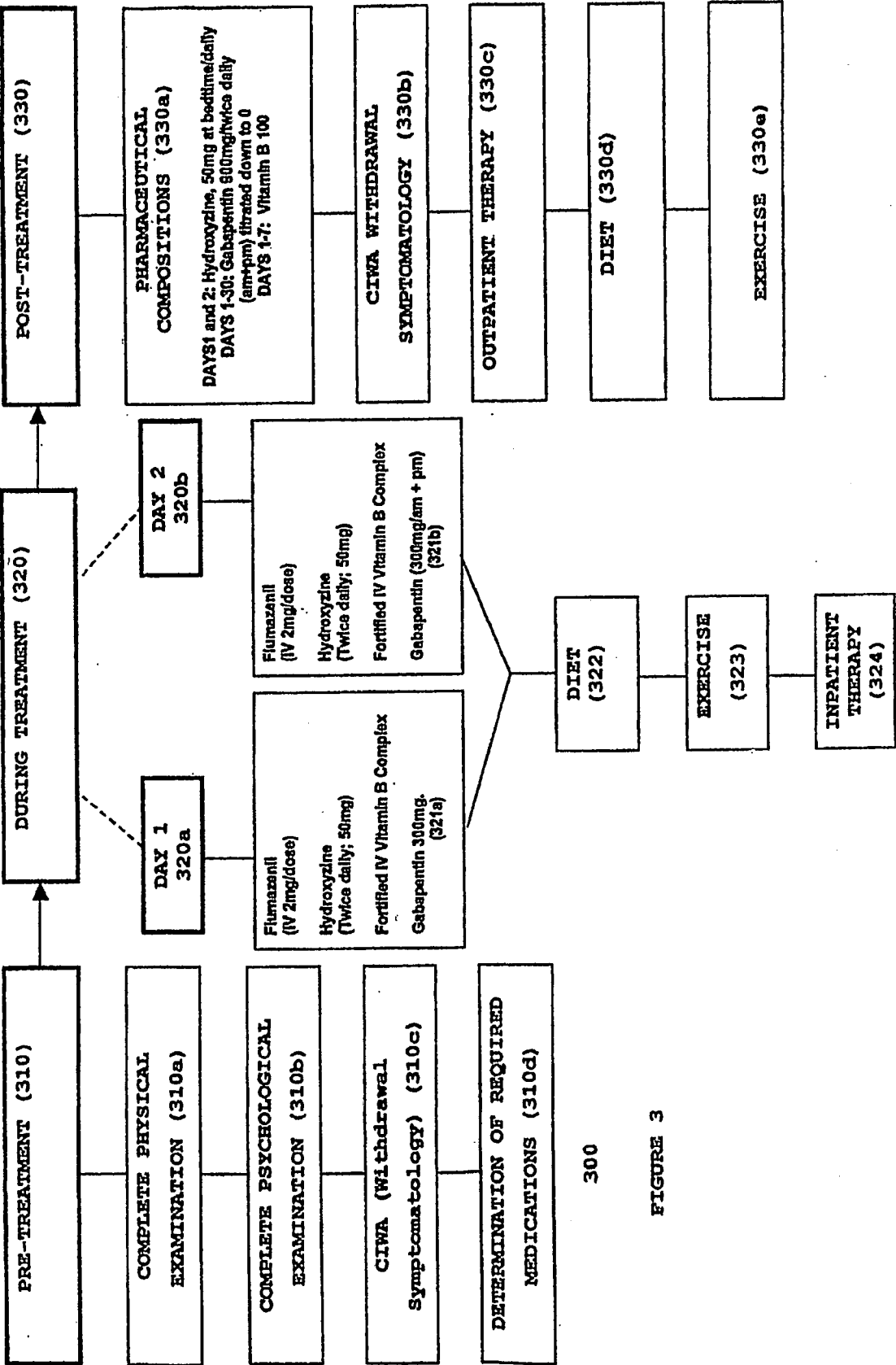
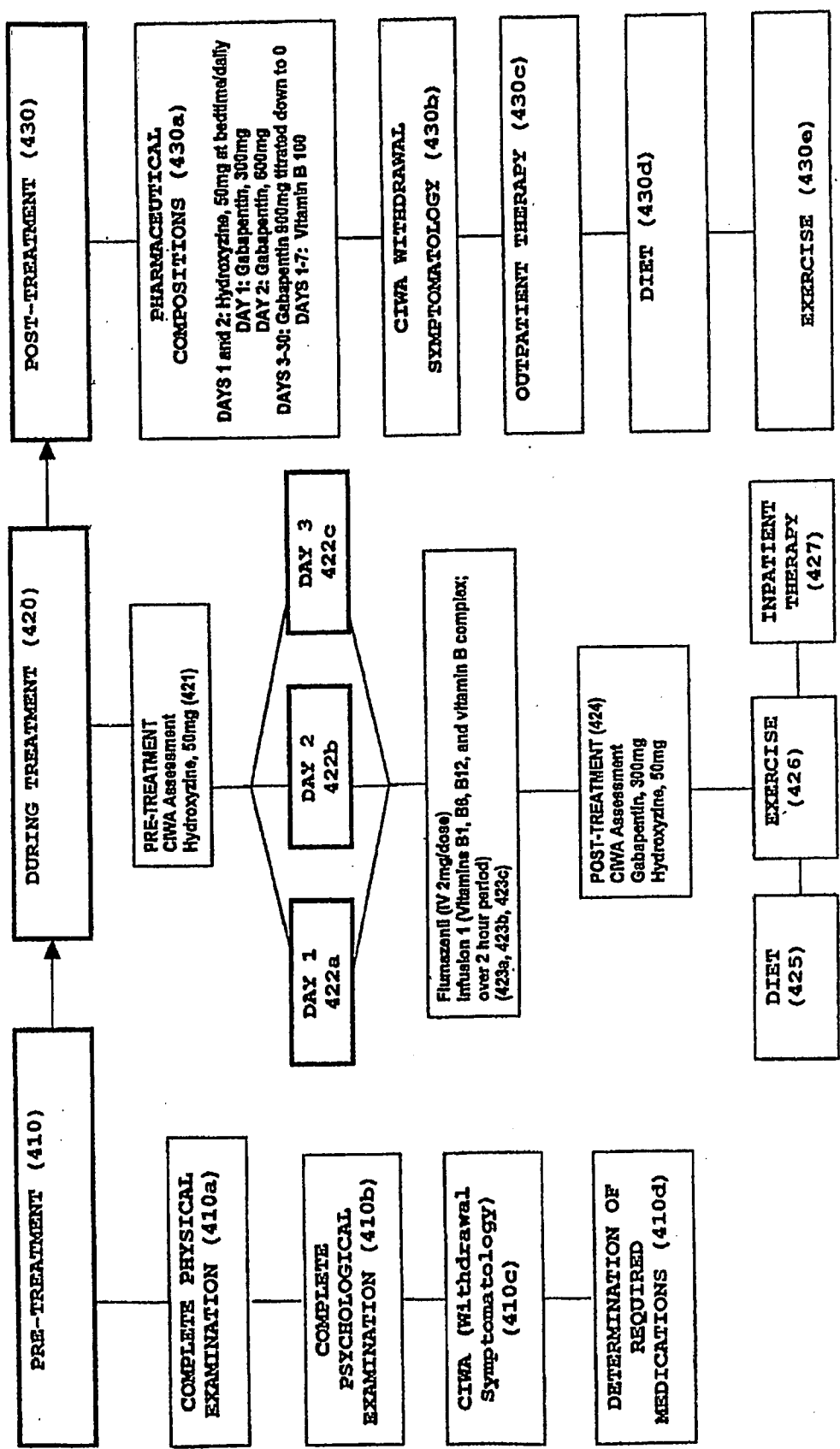


FIGURE 3

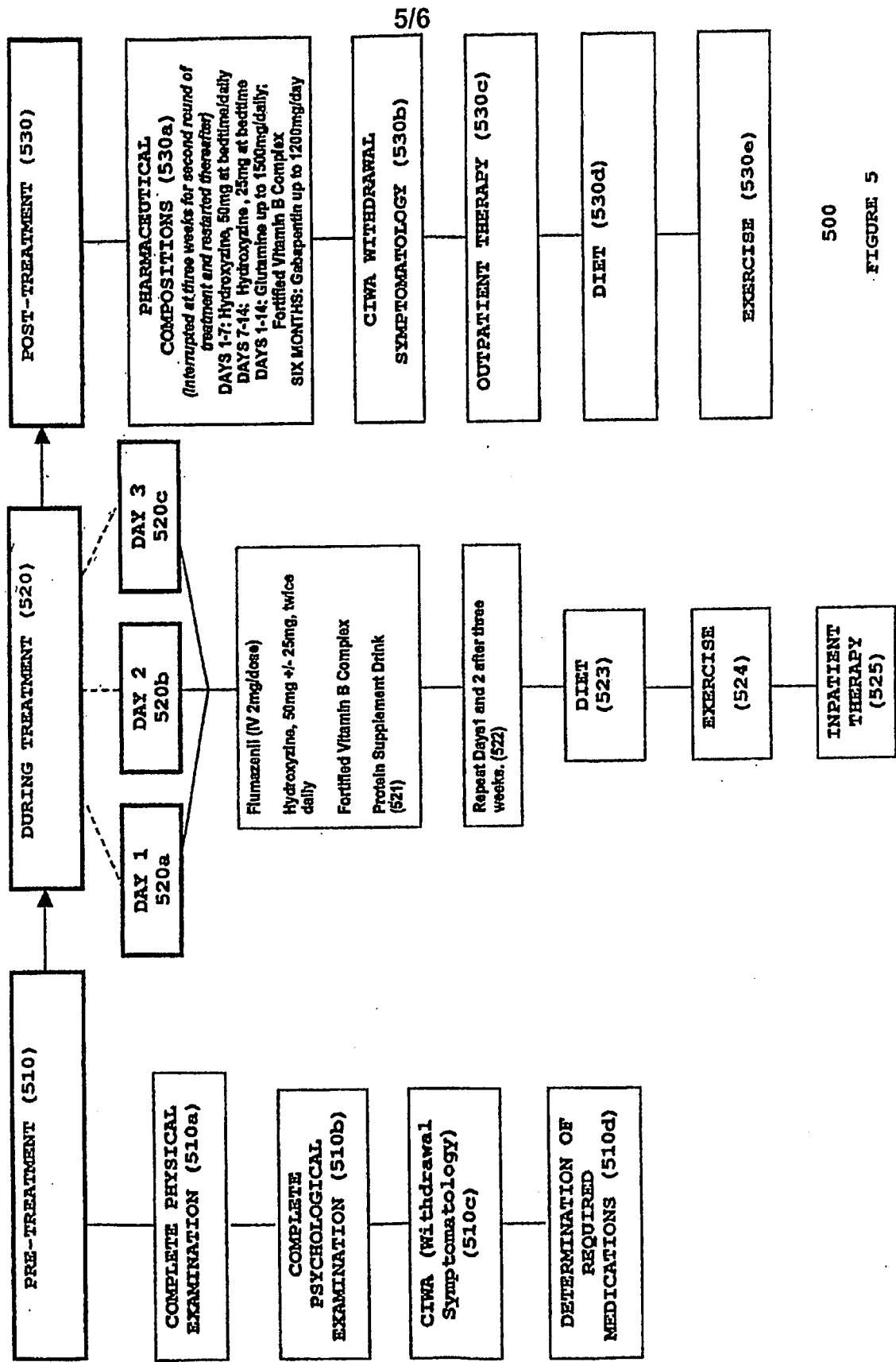
94



400

FIGURE 4

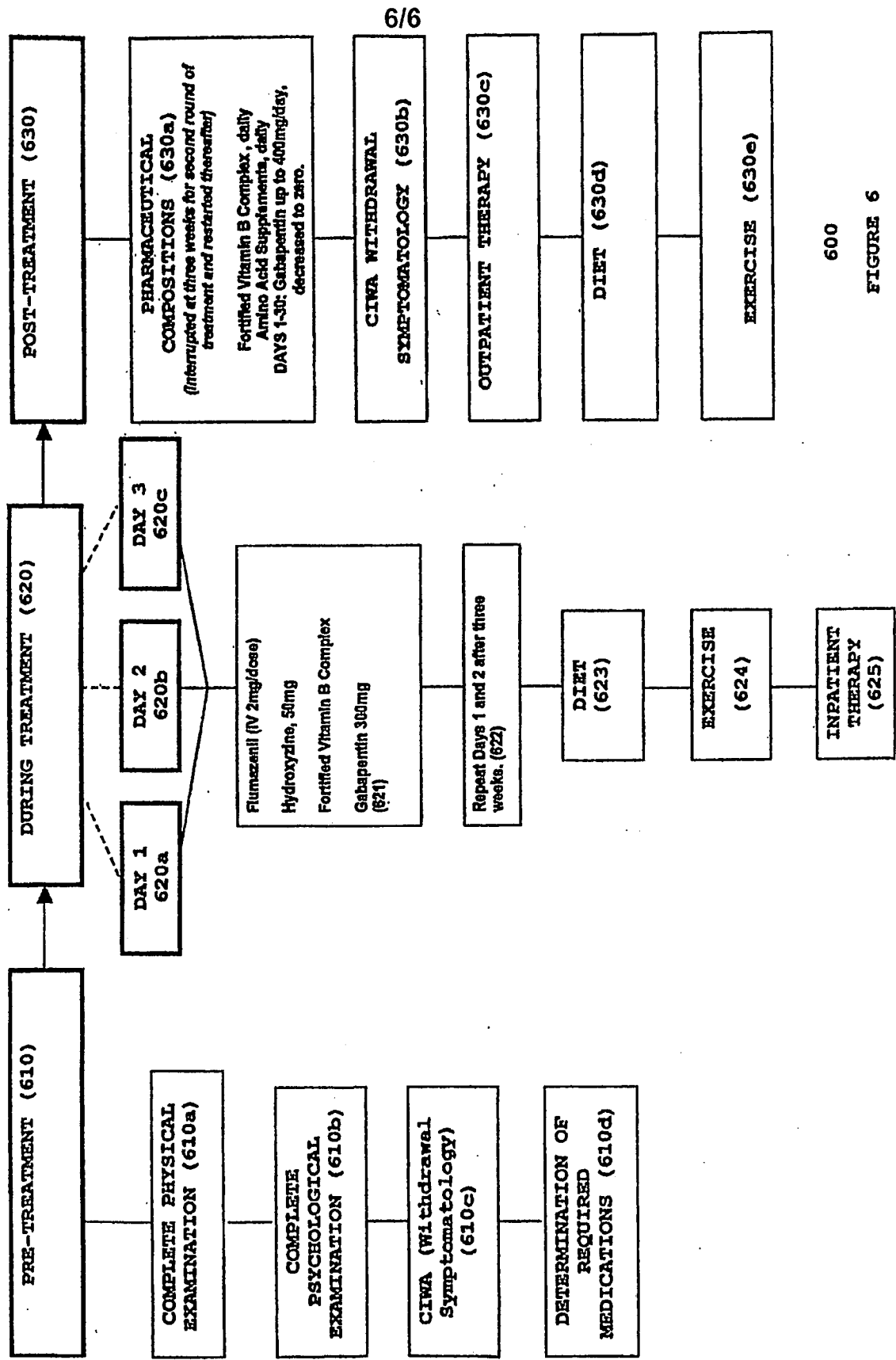
95



500

FIGURE 5

96



600

FIGURE 6

**USO DE MODULADORES SELECTIVOS DEL CANAL CLORURO PARA
TRATAR ABUSO DE ALCOHOL Y/O SUSTANCIAS ESTIMULANTES**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La invención se relaciona con métodos de, y metodologías para, utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que directa o indirectamente modulan de manera selectiva la actividad del canal cloruro GABA_A para tratar abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes, que incluyen, pero

10 no se limitan a, los varios estados físicos y psicológicos que manifiestan un control dañado del individuo sobre el uso de sustancia, adicción, uso continuado de sustancia a pesar del daño, uso compulsivo de sustancia, dependencia, dependencia psicológica, dependencia física, tolerancia, un patrón mal adaptado y el uso de la sustancia, preocupación con el uso de la sustancia, y/o la prevalencia

15 de los síntomas de abstinencia luego de terminar el uso. La presente invención también se relaciona con métodos, y sistemas para, aliviar los síntomas asociados con dicho abuso de alcohol y de sustancias estimulantes en un plan de tratamiento comprensivo. Más específicamente, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto, tal como flumazenil, para tratar abuso de alcohol y/o sustancias

20 estimulantes, los síntomas de abstinencia asociados con éste, y la dependencia asociada con ésta.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25

Las afecciones por abuso de alcohol y de sustancias estimulantes tienen un impacto económico y social devastante sobre la población de los Estados Unidos. La dependencia al alcohol y a las sustancias estimulantes es una enfermedad



neurológica multi-factorial. El uso de tales drogas impacta el arreglo de los circuitos de neurotransmisión en el cerebro, con una senda común final sugerida de activación del circuito de recompensa mesolímbico que es mediada por vía de la liberación de dopamina mejorada. Durante el tiempo, la exposición repetida a estas drogas causa la modificación de los circuitos de neurotransmisión y las adaptaciones en cascadas de señalización post-receptor. Los efectos de esta modificación neuronal son dobles. Primero una reducción en la capacidad de las recompensas naturales para activar las sendas de recompensa que conducen a una motivación y temperamento deprimido, y la compulsión creciente a tomar más drogas. Segundo, existe una producción de recuerdos de largo plazo relacionados con la experiencia con la droga que, cuando es estimulada por eventos tensionantes o la exposición a sugestiones asociadas con la droga o asociadas al temperamento, actúan para estimular la dependencia por la droga.

Para muchos individuos, una anomalía neuroquímica innata los hace susceptibles a la dependencia de la sustancia o al comportamiento adictivo, aún antes de que sean evidentes cualquiera de los efectos a largo plazo del alcohol sobre el procesamiento neurológico. Es claro, sin embargo, que la bebida excesiva durante el tiempo puede conducir al daño de la función cerebral y dar como resultado cambios estructurales del cerebro en las áreas frontal y prefrontal del cerebro, que están asociadas con la cognición. La cognición y juicio dañados pueden por lo tanto ser permanentes.

El alcohol afecta el circuito de la dopamina mesolímbico al modificar la actividad de dos receptores claves en el circuito de dopamina, el receptor GABA_A y el receptor NMDA. El GABA (ácido gama-aminobutírico) es un neurotransmisor que es un transmisor predominantemente inhibitorio en áreas del cerebro tales

99

como la corteza y los ganglios basales. El receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) es un canal iónico con puerta de ligando activado por e involucrado en la liberación del neurotransmisor glutamato, que es un transmisor excitatorio importante en el cerebro. El efecto positivo sobre el circuito de dopamina mesolímbico crea un ciclo de auto-refuerzo de la recompensa neuropatofisiológica que manejan los individuos para volverse dependientes del alcohol. El alcohol incrementa el flujo de ión del canal cloruro, con relación al canal cloruro post-sináptico al descansar, al acoplar el sitio del receptor GABA_A. Las benzodiazepinas tienen un efecto similar.

10 La exposición aguada al alcohol da como resultado una regulación hacia arriba del NMDA y una regulación hacia abajo del sistema GABA-érgico. La exposición repetida da como resultado la tolerancia cruzada y la dependencia cruzada entre alcohol y benzodiazepinas. Consecuentemente, una persona dependiente de alcohol experimenta tensión, una regulación hacia abajo del GABA_A y un incremento en la severidad de los síntomas de abstinencia cuando el o ella intentan retirarse.

Por lo tanto, cuando un alcohólico intenta iniciar abstinencia o detener el consumo de alcohol, el o ella pueden experimentar síntomas de abstinencia, incluyendo dependencia, que a menudo da como resultado una falla para detener el consumo de alcohol. Los síntomas tradicionales de abstinencia de alcohol incluyen ansiedad, temblor, dificultad para dormir, pulso elevado y presión sanguínea, náusea, y vómito. En algunos casos, los síntomas de abstinencia pueden ser más severos y dar como resultado complicaciones, incluyendo convulsiones, alucinosis, alucinaciones con temores severos (o "delirium tremens", DT) y dificultad en regular la temperatura corporal. Estas complicaciones a menudo pueden ser fatales. En un caso de ejemplo, los síntomas de abstinencia

inician su aparición a las 6 a 12 horas después de un consumo previo de alcohol. El síndrome de abstinencia de alcohol puede ocurrir a las 6 a 48 horas después de un consumo previo de alcohol.

5 Los psicoestimulantes son una clase de estimulantes del sistema nervioso central e incluyen la cocaína, la cocaína crack, la efedrina, anfetaminas, tales como dextroanfetamina (comúnmente denominada como anfetamina), metanfetamina, y fenmetracina, metilenodioxianfetamina (MDA), y metilenodioximetanfetamina (MDMA, o "éxtasis"), y análogos de éstas. Las drogas
10 similares a la anfetamina se clasifican como agonistas de acción indirecta de la sinápsis noradrenérgica, dopaminérgica, y serotoninérgica que da como resultado la inhibición tanto de la retoma de neurotransmisores como la de la enzima monoamina oxidasa (MAO). Ellos son inhibidores competitivos del transporte de noradrenalina y dopamina y, en altas dosis, también inhiben la retoma de
15 serotonina. Ellos causan la liberación de la dopamina no dependiente de calcio y la noradrenalina.

Los estimulantes afectan un número de circuitos neurológicos, incluyendo los circuitos dopaminérgico, bet-adrenérgico, serotoninérgico, glutamatérgico,
20 GABAérgico, y finalmente da como resultado la función dañada de la dopamina. La funcionalidad GABA_A eventualmente se daña.

En dosis inferiores, los estimulantes dan como resultado una sensación de euforia, un incremento de energía, una disminución de la fatiga, y un incremento
25 en la agudeza mental. En dosis crecientes, una persona inicia experimentando tremores, inestabilidad emocional, inquietud, irritabilidad, y sensaciones de paranoia y pánico. A dosis más altas, una persona experimenta ansiedad intensa,

paranoia, alucinaciones, hipertensión, taquicardia, hipertermia, depresión respiratoria, falla cardíaca, y convulsiones.

Los síntomas tradicionales de la abstinencia para aquellos que tratan de
5 terminar con su abuso de psicoestimulantes incluyen: temperamento deprimido, fatiga, sueños vívidos y no placenteros, dificultad para dormir o excesivo sueño, apetito incrementado, ansiedad, y agitación. Las dependencias por los psicoestimulantes son particularmente pronunciadas y pueden recurrir durante muchos meses, si no años. Un regreso al temperamento "normal" y a la capacidad
10 de experimentar placer puede tomar una cantidad significativa de tiempo debido al agotamiento o modificación de los neurotransmisores.

El abuso de alcohol y de sustancias psicoestimulantes está a menudo asociado con cambios en la selección y toma de la comida que conduce a
15 malnutrición por calorías y proteínas y al afectamiento del gasto de energía. La malnutrición resultante está relacionada con la toma deficiente de alimento, la mala absorción, un recambio de proteína incrementado, enfermedad hepática, intensidad de la adicción a la droga, anorexia, y pobre consumo de comida y bebida. Adicionalmente, la afectación de los enlaces sociales y familiares pueden
20 en si mismos resultar en nutrición pobre. La malnutrición, en cambio, está asociada con el daño de la función inmune. Por lo tanto, el restablecimiento y mantenimiento de la función fisiológica normal se puede considerar como un objetivo importante cuando se trata de dependencia de sustancias. El tratamiento efectivo del abuso de la sustancia alcohol debe manejar las afectaciones
25 neurológica, nutricional, y psicológica que causan y exacerban el abuso.

102

El tratamiento de costumbre de la dependencia de alcohol incluye la administración de la vitamina B y complejos C, benzodiazepinas (para calmar la agitación y los síntomas de abstinencia cerrados), y, algunas veces, disulfiram (para evitar el uso de alcohol). Las desintoxicaciones médicas tradicionales involucran reemplazar el alcohol con sustancias farmacológicamente similares al alcohol con el fin de reducir la agitación de abstinencia. La desintoxicación puede tomar 3-5 días, involucra la sedación con drogas que potencialmente forman dependencia, y es generalmente no confortable para el paciente.

Los tratamientos tradicionales para manejar la abstinencia y la dependencia por alcohol y/o psicoestimulantes (tal como cocaína) pueden incluir la administración de benzodiazepinas (por ejemplo, lorezepam) si la agitación o ansiedad está presente, antidepresivos para tratar la depresión persistente y agonistas de dopamina para incrementar la dopamina del cerebro. Estos tratamientos, sin embargo, tienen éxito limitado y tienen altas tasas abandono. El abandono puede referirse a varios diferentes tipos de eventos de tratamiento relacionados con la cesación prematura del tratamiento, incluyendo los momentos cuando el paciente abandona durante el tratamiento y cuando los pacientes presentan relapso luego del tratamiento.

Una revisión de varios tratamientos farmacológicos que existen para el tratamiento de dependencia de alcohol se pueden encontrar en A Practice Guideline for the Treatment of Patients With Substance Use Disorders: Alcohol, Cocaine and Opioids, produced by the Work Group on Substance Use Disorders of the American Psychiatric Association y Published in Am. J. Psychiatry 152:11, Noviembre 1995 Suplemento. Una revisión actualizada del tratamiento de la dependencia de alcohol se creó por Mayo-Smith et al., JAMA Jul. 9, 1997, Vol.

DB

278, No. 2, quienes concluyeron al indicar que las benzodiacepinas (alprazolam, diazepam, halazepam, lorazepam u oxazepam) son agentes adecuados para el tratamiento de dependencia de alcohol, mientras que los beta-bloqueadores (propanolol), neurolépticos (clorpromacina y promacina), clonidina y
5 carbamazepina, se pueden utilizar en terapia coadyuvante, pero su uso no se recomienda como una mono-terapia. Una benzodiacepina es cualquiera de un grupo de drogas psicotrópicas químicamente similares con una acción hipnótica y sedante potente, utilizada predominantemente como drogas anti-ansiedad (ansiolíticas) e inductoras del sueño. Los efectos colaterales de éstas drogas
10 pueden incluir el daño del desempeño psicomotor; amnesia; euforia; dependencia; y recaída (es decir, regreso a los síntomas) transitoriamente peores que antes del tratamiento, luego de la discontinuación de la droga.

En ciertos usos convencionales, el flumazenil, un derivado de
15 imidazobenzodiacepina antagoniza las acciones de las benzodiacepinas en el sistema nervioso central. En dosis convencionales, flumazenil [etil 8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazol[1,5-a][1,4]benzodiacepin-3-carboxilato] actúa por lo tanto como un antagonista de benzodiacepina que bloquea selectivamente los efectos ejercidos sobre el sistema nervioso central por vía de los receptores de
20 benzodiacepina. Este principio activo se indica para neutralizar el efecto sedante central de las benzodiacepinas; consecuentemente, éste se utiliza convencionalmente en anestesia para terminar la anestesia general inducida y mantenida con benzodiacepinas en pacientes hospitalizados, o para detener la sedación producida con benzodiacepinas en pacientes que tienen procedimientos
25 de diagnóstico o terapéutico breves sobre la base de un paciente interno o externo.

by

Algunos estudios clínicos han examinado el papel del flumazenil en el reverso del síndrome de abstinencia de alcohol. Gerra et al., 1991 Current Therapeutic Research, Vol. 50, 1, pp 62-66, describe la administración a 11 alcohólicos seleccionados (quienes no tienen cirrosis, afecciones metabólicas, convulsiones, adicciones a otras sustancias o afecciones psiquiátricas) de 2 mg/día de flumazenil dividido en 4 dosis (0.5 mg), intravenosamente (IV) por vía de goteo continuo, en solución salina, cada 6 horas durante 48 horas. El uso de 0.5 mg de flumazenil está basado en la presentación de las preparaciones farmacéuticas que contienen dicho principio activo pero no en estudios desarrollados en humanos que se relacionan con el nivel de ocupación de los receptores involucrados. El flumazenil se administró a una tasa de 0.5 mg de flumazenil cada 6 horas (es decir, 0.08 mg/hora de flumazenil). Las pruebas desarrolladas por Gerra et al., presentan algunas características que están lejos de las circunstancias actuales, por ejemplo, las pruebas se desarrollaron sobre una pequeña muestra (11 individuos) de pacientes seleccionados no representativos de la patología considerada en razón a que es relativamente costumbre que estos pacientes puedan tener cirrosis, afecciones metabólicas, adicciones a otras sustancias (cocaína, heroína, etc.) y/o afecciones psiquiátricas. Más aún, Gerra et al., no presenta datos relacionados con la evaluación de la dependencia antes o después de la administración de la droga. De manera más importante, sin embargo, Gerra et al, describe la administración de cantidades muy pequeñas de flumazenil durante períodos largos de tiempo, que no fue particularmente efectiva al tratar la dependencia de alcohol.

Nutt et al. [Alcohol & Alcoholism, 1993, Suppl. 2, pp 337-341. Pergamon Press Ltd.; Neuropsychopharmacology, 1994, Vol. 10, 35, parte 1, Suppl., p. 85f) describe la administración a 8 alcohólicos en la fase de abstinencia aguda de

2 mg de flumazenil, por IV, durante 1 minuto. Los resultados obtenidos después de la administración de flumazenil no fueron completamente satisfactorios en razón a que en algunos casos, hubo un empeoramiento inmediato de los síntomas de abstinencia, especialmente de sudoración y ansiedad. En otros casos, los
5 síntomas de abstinencia desaparecieron pero regresaron pocas horas más tarde. En razón a que el flumazenil se metaboliza y elimina muy rápidamente, la administración IV de una dosis relativamente alta de flumazenil en una dosis simple de 2 mg, durante 1 minuto, tiene varias desventajas en razón a que tales dosificaciones disparan los efectos colaterales indeseables, y la masa de
10 flumazenil administrada no produce respuesta farmacológica y da como resultado un gasto innecesario.

Más aún, los resultados obtenidos por Gerra et al., y por Nutt et al., no son concluyentes en razón a que en algunos casos, se observaron cambios no
15 significativos en la presión sanguínea o en la tasa cardiaca de pacientes después de la administración de flumazenil, se observó un empeoramiento inmediato de los síntomas de abstinencia, especialmente sudoración y ansiedad, y las pruebas se desarrollaron utilizando una muestra de pacientes muy pequeña no representativa.

20 En dos artículos por Seryl S. Moy (Skipper Bowles Center for Alcohol Studies, Department of Psychiatry and UNC Neuroscience Center), los investigadores describen el uso de flumazenil para bloquear la ansiedad creada por la abstinencia de etanol en ratas. De acuerdo a Moy et al., (2000), en modelos de rata del síndrome de abstinencia de etanol, el flumazenil puede reversar los
25 efectos de abstinencia ansiogénicos tales como la inhibición durante una prueba de interacción social (File et al. 1989, 1992) y reducir la exploración de brazo abierto sobre un laberinto plus elevado (Moy et al. 1997). Además en Moy et al.,

(2000) y Uzbay et al. (1995) se reportó que el flumazenil podría evitar la agitación y el comportamiento estereotipado inducido por la abstinencia de la exposición al etanol a largo plazo en ratas. Las dosis, sin embargo, se suministraron para modelos de ratas y no se pueden trasladar fácilmente a los niveles de dosificación de humano. Más aún, la técnica anterior enseña el uso de flumazenil en un modelo de tratamiento de benzodiacepina convencional, que requiere la sustitución del uso de etanol con grandes cantidades de benzodiacepina para aliviar los síntomas de abstinencia.

10 Sin embargo, todos los usos descritos de flumazenil en el tratamiento de abstinencia y adicción al alcohol están basados en la administración simple de grandes cantidades de flumazenil o en administraciones continuas de cantidades muy bajas de flumazenil durante períodos largos de tiempo. Más aún, los regimenes administrativos descritos no han aplicado el uso de flumazenil, o una
15 clase de compuestos representados por el flumazenil, para tratar el abuso de sustancia psicoestimulante después de todo. Adicionalmente, los tratamientos convencionales para la dependencia al alcohol y/o los psicoestimulantes han tenido un éxito limitado y a menudo tienen efectos colaterales indeseables. Nuevas aproximaciones son necesarias que puedan mejorar los resultados del
20 tratamiento para reducir el riesgo de relapso. Así, una metodología de tratamiento mejorada para tratar abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes es deseable.

Además, los tratamientos convencionales para controlar los síntomas de
25 abstinencia y las dependencias por el alcohol y/o los psicoestimulantes tienen un éxito limitado y a menudo tienen efectos colaterales indeseables. Así, una metodología de tratamiento mejorada para controlar las dependencias y los

107

síntomas de abstinencia causados por el alcohol y/o las sustancias psicoestimulantes sería deseable.

También es deseable tener una metodología mejorada y un protocolo para
5 tratar el abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes, que da como resultado unas tasas de retiro de pacientes reducida.

RESUMEN DE LA INVENCION

10 La presente invención está dirigida hacia varios métodos y protocolos para el tratamiento de abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes con base en la administración segura y efectiva de una clase de compuestos que directa o indirectamente modulan de manera selectiva la actividad del canal cloruro GABA_A, tal como, pero no limitado a flumazenil, y que requiere un corto período de tiempo
15 para erradicar efectivamente los síntomas de abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes. Como se define aquí, la clase de compuestos que modulan selectivamente la actividad del canal de cloruro GABA_A (denominada aquí como Moduladores del Canal Cloruro Selectivo) pretende cubrir la modulación selectiva de la actividad del canal cloruro y no comprenden agonistas completos del
20 receptor GABA_A, tal como la fluoxetina benzodiacepinas. Adicionalmente, como se define aquí, el término abuso de sustancia e utiliza para referirse a varios estados físicos y psicológicos que manifiestan un control dañado del individuo sobre el uso del alcohol y/o las sustancias estimulantes, el uso continuado del alcohol y/o las sustancias estimulantes a pesar del daño, la adicción, el uso compulsivo del
25 alcohol y/o las sustancias estimulantes, las dependencias, la dependencia psicológica, la dependencia física, la tolerancia, un patrón mal adaptado del uso del alcohol y/o la sustancia estimulante, la preocupación con el uso de alcohol y/o



sustancias estimulantes, y/o la prevalencia de los síntomas de abstinencia luego de la terminación del uso.

Es otro objeto de la presente invención suministrar métodos y protocolos
5 para el tratamiento de abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes que incluyen la administración, a un paciente necesitado de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que directa o indirectamente modula selectivamente la actividad del canal cloruro, administrado en una dosis múltiple a una tasa predeterminada, hasta que se ha alcanzado dicha cantidad
10 terapéuticamente efectiva para tratar el abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes.

Es otro objeto de la presente invención suministrar métodos y protocolos que reduzcan las dependencias y los síntomas de abstinencia de la adicción al
15 alcohol y/o los psicoestimulantes que incluyen la administración, a un paciente necesitado de tal tratamiento, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto que directa o indirectamente module selectivamente la actividad del canal cloruro, administrado en dosis múltiples a una tasa predeterminada, hasta que dicha administración de la cantidad terapéuticamente efectiva reduzca la
20 dependencia y los síntomas de abstinencia de la adicción al alcohol y/o los psicoestimulantes.

Es otro objeto de la presente invención suministrar una metodología para controlar las dependencias, reducir los síntomas de abstinencia y tratar la adicción
25 al alcohol y/o los psicoestimulantes. Es aún otro objeto de la presente invención administrar un compuesto que directa o indirectamente module selectivamente la actividad del canal cloruro, tal como, pero no limitado a flumazenil, en una

cantidad terapéuticamente efectiva con el fin de controlar la dependencia y los síntomas de abstinencia. Además, la metodología de acuerdo con la invención también da como resultado una función cognitiva mejorada.

5 Es aún otro objeto de la presente invención suministrar una metodología y un protocolo para reducir las tasas de retiro de pacientes para aquellos pacientes que están en tratamiento por adicción al alcohol y/o psicoestimulantes. La invención incluye la administración de un compuesto que directa o indirectamente modulan selectivamente la actividad del canal cloruro en una cantidad
10 terapéuticamente efectiva que resulta en tasas de recuperación de paciente más altas comparadas con los tratamientos convencionales. Esto, a su vez, da como resultado tasas inferiores de retiro de pacientes.

Opcionalmente, es otro objeto de la presente invención suministrar la
15 administración de cantidades terapéuticamente efectivas de flumazenil en dosis múltiples a una tasa predeterminada que da como resultado unas tasas de retiro de pacientes significativamente menores y unos más pocos efectos colaterales en el paciente.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Estas y otras características y ventajas de la presente invención se apreciarán, en la medida en que ellas se entiendan mejor con referencia a la siguiente Descripción Detallada cuando se considera en relación con los dibujos
25 que la acompañan, en donde:

110

La Figura 1 es un diagrama de flujo que describe varias fases de pre-tratamiento, co-tratamiento, y post-tratamiento de una metodología de ejemplo para utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que directa o indirectamente modulan selectivamente la actividad del canal cloruro GABA_A para tratar abuso de alcohol y/o de sustancias psicoestimulantes;

La Figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra una primera modalidad de una metodología de ejemplo para tratar abuso de sustancia de alcohol;

La Figura 3 es un diagrama de flujo que ilustra una segunda modalidad de una metodología de ejemplo para tratar abuso de sustancia de alcohol;

La Figura 4 es un diagrama de flujo que ilustra una tercera modalidad de una metodología de ejemplo para tratar abuso de sustancia de alcohol;

La Figura 5 es un diagrama de flujo que ilustra una primera modalidad de una metodología de ejemplo para tratar abuso de sustancias estimulantes;

La Figura 6 es un diagrama de flujo que ilustra una segunda modalidad de una metodología de ejemplo para tratar abuso de sustancias estimulantes;

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida hacia métodos y protocolos para el tratamiento de abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes basadas en la administración segura y efectiva de una clase de compuestos que directa o indirectamente modulan selectivamente la actividad del canal cloruro, tal como,

111

pero no limitado a flumazenil, y que requiere un corto período de tiempo para erradicar efectivamente los síntomas del abuso de alcohol y/o sustancias psicoestimulantes.

5 La presente invención suministra una aproximación de un tratamiento comprensivo para manejar el proceso de recuperación por abuso de alcohol y/o sustancias estimulantes. La metodología de la presente invención también está diseñada para reducir el tiempo de tratamiento en pacientes internos (2-3 días), mejorar las tasas de completamiento del tratamiento, reducir las dependencias, y
10 disminuir las tasas de relapso del paciente versus las opciones habituales de tratamiento por abuso de alcohol y/o sustancias estimulantes.

 Como se utiliza en esta descripción, el término abuso de sustancia se utiliza para referirse a varios estados físicos y psicológicos que manifiestan un control
15 dañado del individuo sobre el uso de alcohol y/o sustancias estimulantes, el uso continuado de alcohol y/o sustancias estimulantes a pesar del daño, uso compulsivo del alcohol y/o sustancias estimulantes, y/o dependencias. El término pretende incluir la dependencia psicológica, la dependencia física, la tolerancia, el patrón mal adaptado del alcohol y/o uso de sustancias estimulantes, la
20 preocupación con el uso de alcohol y/o sustancias estimulantes, y/o la prevalencia de los síntomas de abstinencia luego de terminar el uso.

 Como se utiliza en esta descripción, el término droga se utiliza para referirse a composiciones farmacéuticas de prescripción o no prescripción y/o
25 medicamentos que incluyen un ingrediente activo y, opcionalmente, no activo, amortiguador, o ingredientes estabilizantes, que incluyen portadores

112

farmacéuticamente aceptables o excipientes adecuados para la forma de administración de dichas composiciones farmacéuticas.

En particular, el término droga se utiliza para referirse a una clase de
5 compuestos que directa o indirectamente modulan selectivamente la actividad del canal cloruro ("Selective Chloride Channel Modulators"), por ejemplo, el flujo del ión cloruro a través del canal, con respecto a los receptores GABA_A en el cerebro. Un experto en la técnica apreciaría que, como se define aquí, el término Moduladores Selectivos del Canal Cloruro pretenden cubrir la modulación
10 selectiva de la actividad del canal cloruro y no comprenden los agonistas completos del receptor GABA_A, tal como las benzodiazepinas.

En una modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro comprenden un modulador alostérico parcial que actúa como alta afinidad pero
15 baja potencia en los sitios de receptor GABA_A. Los moduladores alostéricos parciales de la presente invención son capaces de acoplarse a un sitio de receptor GABA_A con base en la compatibilidad conformacional con el sitio de receptor GABA_A. En una modalidad, los moduladores alostéricos parciales de la presente invención son capaces de desplazarse, modificar, o limitar de otra forma los
20 efectos de los agonistas inversos de benzodiazepina endógena al evitar su acoplamiento con un sitio de receptor GABA_A. En otra modalidad, los moduladores alostéricos parciales de la presente invención tienen un efecto agonista medio inverso sobre el receptor GABA_A debido a la alta afinidad y a la baja potencia.

25 En otra modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro comprenden un modulador alostérico que actúa para reajustar la receptividad del

GABA_A e incrementar de esta manera la receptividad y el flujo de ión del canal cloruro sin requerir alcohol.

En otra modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro
5 comprenden una composición que funciona como un agonista parcial del receptor GABA_A al desplazar, modificar o limitar de otra manera los efectos de los agonistas inversos de benzodiacepina endógenos, tales como el inhibidor de unión de diazepam (DBI), y que funciona como un agonista inverso del receptor GABA_A si no en la presencia de un agonista inverso de benzodiacepina endógeno.

10

En otra modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro comprenden una composición que funciona como un agonista parcial del receptor GABA_A al desplazar, modificar o limitar de otra forma los efectos de los agonistas inversos de benzodiacepina, tal como el inhibidor de unión de diazepam (DBI), y
15 que no afecta sustancialmente el receptor GABA_A en ausencia de un agonista inverso de benzodiacepina.

En otra modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro comprenden ciertas imidazobenzodiazepinas y derivados de etil 8-fluoro-5, 6-
20 dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4] benzodiacepina -3-carboxilato, que incluye varias sustituciones de en el grupo funcional carboxilato, tal como ácidos carboxílicos, ésteres, cloruros de acilo, anhídridos ácidos, amidas, nitrilos, alquilos, alcanos, cicloalcanos, alquenos, alcoholes, aldehídos, cetonas, bencenos, fenilos, y sales de éstos. En otra modalidad, los Moduladores Selectivos del Canal Cloruro
25 comprenden fumazenil y ácidos carboxílicos, ésteres, cloruros de acilo, anhídridos ácidos, amidas, nitrilos, alquilos, alcanos, cicloalcanos, alquenos, alcoholes, aldehídos, cetonas, bencenos, fenilos, y sales de éstos.

Como se utiliza en esta descripción, el término paciente se refiere a un humano macho o hembra que es de cualquier raza, de origen nacional, edad, conformación fisiológica, conformación genética, predisposición a enfermedades, altura, o peso, y que tiene un estado de enfermedad, síntoma o afectación.

5

Se debe apreciar que la administración de un Modulador Selectivo del Canal Cloruro se puede lograr a través de una ruta apropiada de administración, por ejemplo, oralmente, inhalada, rectalmente, sublingualmente, bucalmente, transdérmicamente, nasalmente, o parenteralmente, para lo cual se formulará
10 utilizando los excipientes apropiados para la forma de administración. En una modalidad, el Modulador Selectivo del Canal Cloruro se administra intravenosamente (IV). En otra modalidad, el Modulador Selectivo del Canal Cloruro se administra utilizando una bomba de infusión. En otra modalidad, el
15 Modulador Selectivo del Canal Cloruro se administra utilizando una bomba de jeringa que provee el suministro de la droga continuo, o controlado por el médico. En otra modalidad, el Modulador Selectivo del Canal Cloruro se administra de jeringas pre-llenadas que suministran automáticamente una dosis predeterminada durante un período de infusión.

20

Se debe además apreciar que los métodos y procesos de la presente invención se pueden implementar en un sistema de computadora que tiene un repositorio de datos para recibir y almacenar datos de paciente, una memoria para almacenar las etapas de protocolo que comprende los métodos y procesos de la presente invención, un procesador para evaluar los datos del paciente en relación
25 con dichas etapas de protocolo, una interfase de red para comunicarse por vía de una red con otros dispositivos de computo y una pantalla para suministrar información a los usuarios. En una modalidad, las etapas específicas del protocolo

se almacenan en dicha memoria y se comparan contra los datos del paciente para determinar que etapas del protocolo se deben aplicar de acuerdo con los datos del paciente. Los resultados de la comparación se comunican a un usuario por vía de una red y otros dispositivos o pantallas de cómputo. Las metodologías de la presente invención son por lo tanto acezadas, ajustadas, y comunicadas como un programa de software que opera sobre cualquier plataforma de hardware.

Se hace ahora referencia en detalle a las modalidades específicas de la invención. Aunque la invención será descrita en conjunto con las modalidades específicas, no pretende limitar la invención a una modalidad.

1. Introducción a Una Metodología de Ejemplo

En relación a la Figura 1, la metodología de tratamiento de la presente invención 100 es un sistema que consiste de múltiples componentes administrados sobre una base de pre-admisión, paciente interno, paciente externo, y post-descarga para el tratamiento de la dependencia de alcohol. La metodología se diseña para reducir las dependencias asociadas con y siguiendo la abstinencia de alcohol, y para ayudar al paciente dependiente a mantener la abstinencia y reducir el comportamiento dañino durante el cuidado como paciente externo y de seguimiento. La metodología será descrita mayormente con referencia a la metodología de dependencia al alcohol en esta sección, pero no está limitado a tal metodología. Una metodología separada se puede administrar para psicoestimulantes, o dependencia de alcohol y psicoestimulantes combinados. Adicionalmente, las metodologías separadas se pueden dadas en configuraciones de tratamiento de paciente externo versus paciente interno.

Como se muestra en la Figura 1, la metodología de tratamiento 100 para la dependencia al alcohol tiene múltiples fases y componentes que, en combinación, suministran, una aproximación neurológica, fisiológica y psicológica comprensiva e integrada para el paciente dependiente del alcohol. Cada componente ha sido
5 seleccionado para manejar efectos específicos de consumo de alcohol crónico y los correspondientes síntomas de abstinencia de alcohol, con el objeto de reestablecer un balance en los circuitos neurológicos. La metodología no maneja el daño físico específico, tal como el daño hepático, que está a menudo asociado con la dependencia al alcohol. Éste es, por lo tanto, esencial que cada paciente
10 sea evaluado y sean institucionalizados los tratamientos apropiados para manejar el daño físico, con la debida consideración por la interacción potencial de cualquier droga utilizada para este tratamiento con aquellas utilizadas para el tratamiento de dependencia.

15 Aunque la presente metodología se puede aplicar a cualquier paciente, se prefiere que el paciente sea igual o mayor de diez y ocho años de edad. También se prefiere que el paciente cumpla por lo menos una porción de los criterios DSM IV para dependencia de sustancias sobre estimulantes o alcohol. Los criterios DSM IV son conocidos por aquellos expertos en la técnica y se pueden describir
20 como un patrón mal adaptado de uso de alcohol y/o sustancias estimulantes, que conducen a daños o afecciones clínicamente significativas, tal como se manifiesta por cualquiera de las siguientes, que ocurren en cualquier momento en el mismo período de 12 meses:

25 (1) Tolerancia, como se define por cualquiera de los siguientes:

- a. Una necesidad por cantidades marcadamente creciente de sustancias para lograr la intoxicación o efecto deseado.

b. Efecto marcadamente disminuido con el uso continuo de la misma cantidad de sustancia

(2) Abstinencia, tal como se manifiesta por lo siguiente:

a. El síndrome de abstinencia característico para la sustancia.

5 b. La misma sustancia (o una cercanamente relacionada) es tomada para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

(3) La sustancia es a menudo tomada en cantidades más grandes o durante un período más largo de lo que se pretendió (pérdida de control).

10 (4) Existe un deseo persistente o esfuerzos poco exitosos de cortar o controlar el uso de sustancias (pérdida de control).

(5) Una gran parte del tiempo se gasta en actividades necesarias para obtener la sustancia, el uso de la sustancia, o recuperarse de sus efectos (preocupación).

15 (6) Actividades sociales, ocupacionales, o recreacionales importantes son dadas o reducidas en razón del uso de la sustancia (continuación a pesar de las consecuencias adversas).

20 (7) El uso de la sustancia se continúa a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente no se ha originado o exacerbado por la sustancia (consecuencias adversas).

Se debe además notar que ciertos criterios de exclusión se deben aplicar para seleccionar los pacientes. Los criterios de exclusión se deben ajustar a un escenario de tratamiento de paciente externo o paciente interno. Por ejemplo, se
25 prefiere no tratar un paciente sobre una base de paciente interno por dependencia a alcohol o estimulantes donde el paciente tiene problemas médicos o psiquiátricos presentes que, por la selección del médico, requieren evaluación y

tratamiento profesional inmediato, tienen problemas médicos o psiquiátricos presentes que, por selección del médico, hacen al cliente incapaz de trabajar exitosamente con la metodología o con el personal que administra el tratamiento, tienen uso de benzodiacepina y otros sedantes-hipnóticos-ansiolíticos habituales
5 (la toxicología de la orina debe ser negativa) o está tomando mediación(s) anti-psicótica.

De manera similar, se prefiere no tratar un paciente sobre una base de paciente interno para dependencia de alcohol donde el paciente tiene problemas
10 médicos o psiquiátricos habituales que, por selección del médico, requieren evaluación y tratamiento profesional inmediato, tienen problemas médicos o psiquiátricos habituales que, por selección del médico, hacen al cliente incapaz de trabajar exitosamente con la metodología o está habitualmente tomando antidepresivos tricíclicos, o benzodiacepinas.

15

Los pacientes admitidos para metodología por dependencia al alcohol (y/o psicoestimulantes) son inicialmente tratados con medicamentos durante 2 días de neuroestabilización (que puede incluir desintoxicación) junto con suplementos nutricionales para asegurar que su suministro no limite la capacidad del cuerpo a
20 restablecer un balance metabólico apropiado (tal como el amino ácido fisiológico y el recambio de proteína). El manejo posterior del paciente incluye farmacoterapia de mantenimiento con componentes de protocolo, combinados con terapias, psicosociales y/o de comportamiento opcionales (pero recomendadas), que se describen en detalle adelante. Los efectos combinados de la farmacoterapia y el
25 soporte psicosocial se diseñan para minimizar los síntomas de abstinencia, ayudar a evitar el relapso, y reducir las dependencias para la sustancia dependiente. El

tratamiento psicosocial y/o de comportamiento en curso se ajustan para optimizar la probabilidad de la recuperación a largo plazo.

2. **Componentes de la Metodología de Ejemplo** (100)

5

En relación a la Figura 1, la metodología de tratamiento de ejemplo 100 de la presente invención comprende las fases de pre-tratamiento, co-tratamiento, y post-tratamiento que comprenden además varios componentes de una metodología de ejemplo para utilizar composiciones farmacéuticas de una clase de compuestos que directa o indirectamente modulan selectivamente la actividad del canal cloruro GABA_A para tratar la adicción al alcohol y/o psicoestimulantes. Como se describe aquí, se hará referencia a componentes específicos de fases individuales de la metodología de tratamiento 100. Se debe notar, sin embargo, que los componentes individuales que comprenden cada fase de la metodología – pre-tratamiento, co-tratameinto, y post-tratamiento- se pueden desarrollar en diferentes órdenes y se debe determinar sobre una base por paciente. Así, cualquier referencia a administrar los componentes individuales de las fases de metodología 100 en un orden particular es de ejemplo y se debe entender por un experto en la técnica que la administración de la metodología 100 puede variar dependiendo de las necesidades evaluadas del paciente.

a. ***Pre-Tratamiento (110)***

En relación de nuevo a la Figura 1, antes de la admisión en el programa de tratamiento de la presente invención, cada paciente debe sufrir un análisis de pre-tratamiento 110. El análisis de pre-tratamiento 110 se puede utilizar para determinar si un paciente es un candidato óptimo para la metodología de

tratamiento de la presente invención. Además, el proceso del pre-tratamiento 110 se puede administrar para preparar un paciente por la admisión en la metodología de tratamiento 100 de la presente invención. La fase de pre-tratamiento típicamente incluye, pero no está limitada a un examen físico completo 110a, un examen psicológico completo 110b, una Evaluación CIWA 110c, y una determinación de las medicaciones requeridas 110d. Los componentes de la fase de pre-tratamiento de la metodología 100 de la presente invención se describen con mayor detalle adelante.

10 *i. Examen Físico Completo (110a)*

Antes de iniciar el tratamiento, se prefiere que el paciente sufra un examen médico completo. El paciente es preferiblemente monitoreado para obtener un conteo sanguíneo completo, un perfil bioquímico [por ejemplo, creatinina, glucosa, nitrógeno de urea en la sangre (BUN), colesterol, (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH (deshidrogenasa láctica) y proteínas totales], pruebas de función hepática [GOT, GPT, GGT, bilirrubina] electrocardiograma y, si es necesario, la prueba de embarazo y el examen de rayos x. El criterio de exclusión se aplica para asegurar que ninguna otra enfermedad aguda o no compensada exista en el paciente y asegurar que el paciente no requiere, o habitualmente no está tomando, una droga que esté contraindicada con flumazenil u otro Modulador Selectivo del Canal Cloruro si está siendo utilizados.

25

ii. Examen Psicológico Completo (110b)

Antes de iniciar el tratamiento, también se prefiere que el paciente tenga un examen médico psicológico completo.

(21)

iii. Sintomatología de Abstinencia (110c)

Antes y después de la administración del Modulador Selectivo del Canal Cloruro, la sintomatología de abstinencia se debe medir utilizando la evaluación
5 del CIWA-A (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), así como también la tasa cardíaca y la presión sanguínea.

iv. Determinación de los Medicamentos Requeridos (110d)

10 El médico a cargo debe tomar una determinación, antes del tratamiento, si un paciente es diagnosticado con cualquier síntoma o afección, diferente a la adicción al alcohol o a psicoestimulantes, debe recibir medicación para esta afección. Por ejemplo, un paciente diagnosticado con hipertensión arterial se debe prescribir con el medicamento apropiado o continuar con cualquier medicamento
15 ya existente.

b. Durante el Tratamiento (120)

En relación de nuevo a la Figura 1, si un paciente es admitido en el
20 programa de tratamiento de la presente invención, el paciente iniciará entonces la fase 120 durante el tratamiento de la metodología de tratamiento 100 de la presente invención. Durante el tratamiento, a un paciente le serán administradas preferiblemente composiciones farmacéuticas 120a, se adherirá a una dieta prescrita 120b, mantendrá un régimen de ejercicios 120c, y atenderá las sesiones
25 de terapia de pacientes internos 120d. Los componentes de ejemplo de la fase durante el tratamiento de la metodología de tratamiento 100 se describen con mayor detalle adelante, pero no están limitadas a tales opciones.

122

i. Composiciones Farmacéuticas (120a)

Varios compuestos farmacéuticos se pueden administrar durante el tratamiento con un antagonista de benzodiacepina como con la metodología de la presente invención. Estos se listan adelante.

1. Modulador Selectivo del Canal Cloruro

En una modalidad, el Modulador Selectivo del Canal Cloruro flumazenil se utiliza porque éste funciona para regular efectivamente la actividad del receptor GABA_A y minimizar la severidad de los síntomas de abstinencia convencionales. El uso de flumazenil puede normalizar los cambios en la actividad GABA_A neuronal y los malos funcionamientos subsecuentes de la dopamina que resultan en una exposición crónica al etanol. Específicamente, cuando se utiliza de acuerdo con la invención novedosa presentada aquí, el flumazenil es ansiolítico, mejorando de esta manera un síntoma de abstinencia importante, y disminuyendo las dependencias.

2. Gabapentina

a. Uso de Gabapentina

La gabapentina es una medicación ansiolítica y anticonvulsionante típicamente descrita a pacientes que sufren de epilepsia (disminuye efectivamente las concentraciones del glutamato en el cerebro y han sido utilizadas en tratamientos de afecciones de ansiedad tales como afección por ansiedad social y afección obsesiva compulsiva. La gabapentina complementa el flumazenil para

ayudar a normalizar el GABA y la transmisión del glutamato, mejorando así el tono del GABA.

La gabapentina fue originalmente diseñada como un análogo estructural de GABA. Este opera probablemente como un bloqueador del canal N-de calcio. La gabapentina también exhibe efectos post sinápticos que modulan la transmisión mediada por NMDA al 1) reducir el tono del NMDA/Glutamatergico y 2) ayudar indirectamente a compensar el tono GABAérgico reducido debido a la actividad NMDA regulada así arriba en el estado de abstinencia. La gabapentina suministra una calidad y cantidad mejorada de sueño y un estado de ansiedad mejorado. Como resultado de las calidades anteriormente mencionadas, la gabapentina disminuye los síntomas de abstinencia.

b. Consideraciones de seguridad farmacológicas claves para el uso de Gabapentina

Antes de administrar la gabapentina a un paciente, es esencial evaluar el paciente para las interacciones y contra indicaciones. La Gabapentina va hacer utilizada en terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones de epilepsia (parcial) y para el manejo de neuralgia posterpetica. La gabapentina no es apreciablemente metabolizada y se ejerce sin cambio con la eliminación de la vida media de 5-7 horas. Los posibles efectos colaterales del uso de la gabapentina son mareo, somnolencia, otros síntomas/signos de depresión del CNS, nausea, ataxia, tremor, y edema periférico. En personas con epilepsia, la discontinuación abrupta puede incrementar la frecuencia de convulsiones. No se han reportado interacciones de droga significativas en la literatura.

3. Hidroxizina HCl

La hidroxizina, un antagonista receptor de la histamina H1 se indica para el tratamiento de afección por ansiedad generalizada y para el uso de manejo de abstinencia de dependencia de sustancia durante tanto la fase inicial del tratamiento del paciente interno como en el cuidado post-descarga (según sea necesario). Este también tiene beneficios de relajación muscular anti emética y de esqueleto y se puede utilizar como un sedante. Este efecto sedante se puede utilizar para tratar la respiración en el sueño desordenado y el incremento periódico y los movimientos de la pierna que contribuye al insomnio a menudo visto en pacientes que se recuperan de la dependencia de alcohol esto ayuda a manejar el insomnio que se padece que, para algunos pacientes, esta significativamente asociado con el relapso alcohólico subsecuente.

La hidroxizina es rápidamente absorbida y produce efectos a los 15-30 minutos después de la administración oral. Además, la hidroxizina ayuda al proceso de abstinencia de sustancia a través de anxiolítico, anti-nausea, relajante, y otras varias propiedades. Se debe notar que los efectos de otros agentes sedantes o tranquilizantes podrían ser sinérgicamente mejorados con administración de hidroxizina. Las drogas de ejemplo incluyen composiciones farmacológicas que tienen los nombres comerciales Atarax y Vistaril.

4. Vitamina B

a. Complejo de vitamina B fortificado

El consumo crónico de alcohol vacía los niveles de varias vitaminas, particularmente las vitaminas B (también conocidas como vitaminas del estrés). Estas vitaminas son requeridas por el cuerpo para convertir el alimento en energía, mantener la integridad de los tejidos tal como la piel y el hígado, y combatir las tensiones físicas y emocionales. La administración del complejo vitamina B como parte del manejo de el paciente dependiente de alcohol ayuda a mejorar el riesgo del síndrome de Wernicke-Korsakoff y el déficit cognitivo inducido por alcoholismo. La presente invención incluye preferiblemente el suministro de un suplemento nutricional de un complejo de vitamina B fortificado (tiamina-B1, riboflavina-B2, niacina-B3, piridoxina-B6, ácido fólico-B9, cianocobalamina-B12, ácido pantoténico, y biotina) a pacientes diariamente durante la estabilización con la metodología y post-descarga durante el tiempo que sea médicamente benéfico.

b. Suplemento de vitamina B IV

Los abusadores de alcohol tienden a tener pobre estado nutricional, exacerbado por dietas pobre, gastritis, duodenitis, vomito frecuente, enfermedad física y pérdida de peso. Así, subyace la necesidad de vitaminas parenterales. La absorción de tiamina provenientes de tratamiento orales tienden a variar; el alcohol en el intestino interfiere con la absorción. Así, existe una eficiencia de tiamina potencialmente grande en dependencia con el alcohol. La dosificación oral es poco probable que cumpla con los requisitos de mantenimiento. La tiamina disminuye el transporte de sodio en dependencia con el alcohol. Además, es un catalizador de acciones metabólicas clave del GABA.

5. Bebida del suplemento de proteína

El consumo de alcohol crónico incrementa la tasa de metabolismo total del cuerpo, y los sujetos dependientes de alcohol a menudo tienen una síntesis de
5 músculo de esqueleto y una masa de músculo de esqueleto reducida. El alcohol reduce las síntesis de proteína en un rango de tejidos que incluyen pero no están limitados a músculo del esqueleto. Este puede conducir a una pérdida neta de proteína proveniente de una función dañada en órganos y tejidos importantes tal como el corazón, hígado y riñones. Para contrarrestar estos efectos, una bebida
10 con suplemento de proteína se suministra preferiblemente de manera diaria al paciente durante la estabilización de pacientes internos con la metodología. Además, los niveles crecientes de amino ácidos del suero (tales como tirosina y triptofano) suministran un sustrato para ayudar a reestablecer las alteraciones inducidas por el alcohol y la abstinencia en niveles de neuro transmisores tales
15 como la dopamina y serotonina.

6. Glutamina

La glutamina es el aminoácido mas importante en el cuerpo y es un
20 nutriente esencial para replicar activamente las células, tales como aquellas del sistema inmune la glutamina también es un precursor tanto del glutamato como del GABA. En los músculos del esqueleto la glutamina es el amino acido mas importante y su ausencia esta asociada con pérdida de masa muscular, un procesos que se puede reversar por el suplemento de glutamina.

25

El alcohol tiene efectos directos sobre el sistema inmune innato. El alcohol predispone a los pacientes dependientes a infecciones y sepsis al mitigar la

respuesta inicial a los patógenos. La abstinencia de alcohol no reversa inmediatamente este efecto. La glutamina dada como suplemento nutricional, es una parte importante de la metodología. El suplemento de glutamina suministrar un suplemento inmediato del combustible del sistema inmune, posiblemente
5 mejorando la función inmune. La suplementación de glutamina ayuda a restablecer el plasma y los niveles de glutamina del músculo, que pueden ayudar a revertir la pérdida de proteína típicamente vista en los pacientes dependientes de alcohol.

10 **ii. Dieta (120b)**

Dependiendo de los resultados del examen inicial, un plan de dieta universal o específico del paciente puede ser opcionalmente administrado en conjunto con la metodología.

15 **iii. Ejercicio (120c)**

Dependiendo de los resultados del examen inicial, unos programas de ejercicio universales o específicos del paciente pueden opcionalmente se
20 administrados en conjuntos con la metodología.

iv. Terapia de paciente interno (120d)

Un programa estructurado para una terapia de comportamiento cognitiva es
25 preferiblemente implementada en la metodología. La psicoterapia individual se enfoca en una pluralidad de intervenciones tales como la reestructuración cognitiva, la terapia de trabajo, la prevención del relapso, la reducción del estrés

128

apuntada a la rehabilitación social, la familia, el trabajo, la vida personal y de descanso del paciente.

c. Post tratamiento (130)

5

En relación de nuevo a la figura 1, después de que un tratamiento completo exitosamente la fase durante el tratamiento de la metodología de la presente invención 100, cada paciente le será prescrito un régimen de post tratamiento 130 a seguir, el cual incluye pero no esta limitado a, la administración de composiciones farmacéutica 130a, una evaluación CIWA 130b, una terapia de paciente 130C, un programa de dieta 130d, y un régimen de ejercicios 130e. los componentes de esta fase de post tratamiento de la metodología de la presente invención 100 se describen con mayor detalle adelante.

15

i. Composiciones farmacéuticas (130a)

Antes de descargar lo del hospital, uno o más de las composiciones de droga se prescribe. Preferiblemente, las composiciones o las drogas se pueden administrar en forma oral para posibilitar el mayor cumplimiento y conveniencia del paciente. Se debe apreciar que, en la medida en que las drogas prescritas aquí no estén disponibles en la jurisdicción en la cual la invención se practique, se pueden utilizar drogas con funcionamiento equivalente.

20

1. Vitamina B

25

a. Complejo de vitamina B fortificado

El consumo de alcohol crónico vacía los niveles de varias vitaminas, particularmente las vitaminas B (también conocidas como vitaminas del estrés). Estas vitaminas son requeridas para que el cuerpo convierta el alimento en energía, mantenga la integridad de los tejidos tales como la piel y el hígado, y combata el estrés físico y emocional. La administración del complejo de vitamina B como parte del manejo del paciente dependiente de alcohol puede ayudar a mejorar el riesgo del síndrome de Wernicke-Korsakoff y el déficit cognitivo inducido por alcoholismo. La presente invención incluye preferiblemente el suministro de un suplemento nutricional de complejo de vitamina B fortificado (tiamina-B1, riboflavina-B2, niacina-B3, piridoxina-B6, ácido fólico-B9, cianocobalamina-B12, ácido pantoténico, y biotina) a pacientes diariamente durante la estabilización con la metodología y post-descarga en tanto sea médicamente beneficioso.

b. Suplemento de vitamina B IV

Los abusadores de alcohol tienden a tener pobre estado nutricional, exacerbado por pobre dieta, gastritis, duodenitis, vomito frecuente, enfermedad física, y pérdida de peso. Así, subsiste la necesidad de vitaminas parenterales. La absorción de tiamina provenientes de tratamiento orales tienden a variar; el alcohol en el intestino interfiere con la absorción. Así, existe una eficiencia de tiamina potencialmente grande en dependencia de alcohol. Las dosificaciones orales es poco probable que cumple con los requisitos de mantenimiento. La tiamina disminuye el transporte de sodio en dependencia con el alcohol. Además, este es un catalizador de acciones metabólicas clave del GABA.

(30)

2. Piracetama

El piracetama es un estimulante del CNS (sistema nervioso central) con o sin toxicidad conocida o propiedades adictivas. El piracetam se utiliza como un suplemento para mejorar la función cognitiva en pacientes que sufren de abstinencia de alcohol. El piracetam se prescribe preferiblemente en las siguientes dosis para esta metodología: 3 gramo cada mañana durante una semana, seguido por 800mg dos veces al día durante un mes.

3. Fluoxetina

El clorhidrato de fluoxetina es un antidepresivo para administración oral; este esta químicamente no relacionado con agentes antidepresivos triciclicos, tetraciclicos, u otros disponibles. Este es designado clorhidrato de (±)-N-metil-3-fenil-3-[(a,a,a-trifluoro-p-tolil)-oxi]propilamina. Como parte de esta metodología, esta se utiliza para tratar síntomas de ansiedad y depresión asociadas con la dependencia del alcohol y/o los psicoestimulantes. La dosis sugerida es de 10 a 20 mg de fluoxetina cada mañana durante dos meces pero se puede incrementar o disminuir sobre una base por paciente.

4. Clometiazol

La dosis sugerida de clometiazol (o clormetiazol) es de aproximadamente 200mg, y más específicamente aproximadamente 192mg, tanto en la mañana como en la noche durante una semana y se elimina durante la segunda semana.

5. Disulfiram

131

El disulfiram, un inhibidor del aldehído de dehidrogenasa en el hígado, incrementa las concentraciones de acetaldehído en la sangre y e inducen posteriormente los síntomas del síndrome de acetaldehído, que incluyen (pero no
5 están limitadas a) vomito, debilidad, confusión, vaso dilatación en la cabeza, y dolor de cabeza palpitante. Este agente es utilizado en la metodología durante seis meses por descarga para inducir asociaciones de aversión con el consumo de alcohol, ayudando así a sostener el proceso de recuperación. En una modalidad, la dosis es de 250mg cada mañana en tanto sea médicamente benéfica.

10

6. Gabapentina

a. Uso de Gabapentina

15 La gabapentina es una medicación ansiolítica y anticonvulsionante típicamente prescrita a pacientes que sufren de epilepsia (disminuye efectivamente las concentraciones del glutamato en el cerebro y pueden ser utilizadas por el tratamientos de afecciones de ansiedad tales como afección por ansiedad social y afección obsesiva-compulsiva. La gabapentina complementa el
20 flumazenil al ayudar a normalizar el GABA y la transmisión del glutamato, mejorando así el tono de GABA.

La gabapentina fue originalmente diseñada como un análogo estructural de GABA. Esta opera probablemente como un bloqueador del canal N-de calcio. La
25 gabapentina también exhibe efectos post sinápticos que modulan la transmisión mediada por NMDA al 1) reducir el tono del NMDA/Glutamatergico y 2) ayudar indirectamente a compensar el tono GABAergico reducido debido a la actividad

NMDA regula hacia arriba en el estado de abstinencia. La gabapentina puede suministrar una calidad y cantidad mejorada de sueño y un estado de ansiedad mejorado. Como resultado de sus calidades anteriormente mencionadas, la gabapentina disminuye los síntomas de abstinencia.

5

**b. Consideraciones de seguridad farmacológicas claves
para el uso de Gabapentina**

Antes de administrar la gabapentina a un paciente, es esencial evaluar el
10 paciente por sus interacciones y contra indicaciones. La Gabapentina va hacer
utilizada en terapia adjunta en el tratamiento de las convulsiones de epilepsia
(parcial) y para el manejo de neuralgia posterpetica. La gabapentina no es
apreciablemente metabolizada y se ejerce sin cambio con la eliminación de vida
media de 5-7 horas. Los posibles efectos colaterales del uso de la gabapentina
15 son mareo, somnolencia, otros síntomas/signos de depresión del CNS, nausea,
ataxia, tremor, y edema periférico. En personas con epilepsia, la discontinuación
abrupta puede incrementar la frecuencia de convulsiones. Ningunas interacciones
de droga clínicamente significativas se han reportado en la literatura.

20

7. Otras Drogas.

Opcionalmente, después de la administración selectiva final del modulador
de canal de cloruro, se pueden administrar drogas no estimulantes.
Específicamente, después del tratamiento final de flumazenil, drogas no
25 benzodiazepina, barbiturato o drogas con un efecto directo con el canal cloruro se
pueden administrar.

ii. Sintomatología de retiro (130b)

Antes y después de la administración de flumazenil la sintomatología de abstinencia se debe medir utilizando la evaluación CIWA-A (Adinoff et al., Medical
5 Toxicology 3:172-196 (1988)), así como también la tasa cardiaca y la presión sanguínea.

iii. Terapia de paciente externo (130c)

10 La psicoterapia/terapia de comportamiento y el aconsejamiento pueden ser críticos para el éxito del tratamiento de dependencia de alcohol y/o sustancias estimulantes cuando se adapta una aproximación farmacológica. Así, la metodología también suministra un programa de mantenimiento que incluye medicamentos y e incentivos para que el paciente continuo con su proceso de
15 recuperación a través de programas de cuidado continuados. La metodología no se considera un reemplazo para la terapia convencional y no es una cura. Debido a la complejidad de la dependencia al alcohol y/o las sustancias estimulantes, los pacientes se benefician más de la combinación de las intervenciones farmacológicas y de comportamiento.

20

Como parte del programa de tratamiento, los pacientes son instruidos preferiblemente para atender el centro de tratamiento de pacientes externos durante 9 meses con frecuencia de creciente [una vez a la semana durante los primeros 3 meses, una vez cada dos semanas durante los segundos tres meses, y
25 una vez al mes durante los terceros tres meses].

De manera similar, un seguimiento semi estructurado de la terapia de comportamiento cognitivo es preferiblemente implementada. Psicoterapia individual y de familia se enfoca en una pluralidad de intervenciones, que incluyen la reestructuración cognitiva, la terapia de trabajo, la prevención del relapso, y la
5 reducción del estrés, apuntada a rehabilitar la vida social, familia, de trabajo, personal y de descanso del paciente.

iv. Dieta (130d)

10 Dependiendo de los resultados del examen inicial, un plan de dieta universal o específico para el paciente se puede opcionalmente administrar en conjunto con la metodología.

v. Ejercicio (130e)

15 Dependiendo de los resultados del examen inicial, programas de ejercicio universales o específicos para el paciente se pueden opcionalmente administrar en conjuntos con la metodología.

3. Modalidades de la Metodología

20

Se hará una referencia en detalle a modalidades y ejemplos específicos de los métodos y protocolos de la presente invención. Ante la invención será descrita en conjunto con las modalidades específicas; no se pretende limitar la invención a una modalidad. Además, muchas combinaciones de los componentes de
25 metodología descritos anteriormente son posibles; así, la invención no esta limitada a tales ejemplos tal como se suministran.

En una modalidad específica, la presente invención se relaciona con el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una droga a saber un modulador selectivos del canal de cloruro, tal como, pero no limitado a, flumazenil, en una metodología para el tratamiento de dependencia a alcohol y/o psicoestimulantes.

5 Mas específicamente, la invención se relaciona con el uso de flumazenil en dosis múltiples para durante un periodo predeterminado de tiempo, como parte de la metodología de tratamiento. Cuando se administra de acuerdo con la presente invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de la droga se mantiene en el paciente, reduciendo significativamente de esta manera la dependencia del
10 alcohol. La metodología de la presente invención también suministra la administración de flumazenil sin efectos colaterales significativos.

Así, en una modalidad, se suministra un método para el tratamiento de alcohol y/o el abuso de psicoestimulante que incluye la administración a una
15 paciente necesitado de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil entre 0.5mg/día y 10mg/día, específicamente entre 1.0 y 3.0mg/día, y aun mas específicamente entre 1.5 y 2.5mg/día, descompuesto en múltiples dosis de flumazenil entre 0.2 y 0.3mg y destinadas para la administración durante periodos o intervalos predeterminados de tiempo, hasta que dicha
20 cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil para tratar dependencia de alcohol y/o psicoestimulantes se ha alcanzado. En una modalidad, el periodo de tiempo predeterminado esta en el rango de 1 a 15 minutos y en la cantidad "por dosis" de flumazenil esta entre 0.1 y 0.3 mg.

25 Un experto en la técnica apreciaría que las dosis individuales pueden variar en cantidad, y el intervalo de tiempo entre las dosis individuales probarían en cantidad, siempre y cuando la dosis total suministrada en el rango de 0.5mg/día y

136

10.0 mg/día y las dosis individuales se suministran a intervalos de tiempo relativamente consistentes. Por lo tanto, los intervalos de periodo 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 o fracciones de estos. Las dosis suministradas en cada periodo de tiempo, separadas por los intervalos de tiempo, se pueden estar entre 0.1 y 0.3mg, o fracciones de estos, manteniendo en mente que el suministro total de droga es preferiblemente de menos de 10.0mg/día. La presente invención por lo tanto suministra o provee el suministro de dosis múltiples, secuenciales, suministradas a intervalos de tiempo sustancialmente consistentes.

10

Los usos convencionales del flumazenil comprenden dosis singulares de dosis mucho mayores durante periodos mas cortos de tiempo y están dirigidas a manejar la anestesia, la sedacion consiente, o la sobredosis de benzodiazepina. Además, el Romazicon, un nombre comercial para el flumazenil comercializado y vendido por Roche, esta expresamente indicado para complicar el manejo de los síndromes de abstinencia para alcohol, barbituratos y sedantes con tolerancia cruzada y mostró tener efectos adversos sobre el sistema nervioso causando agitación y ansiedad crecientes. Para manejar una dosis simple de anestesia y una sedacion conciente es convenientemente recomendado utilizar una dosis de 0.2mg a 1mg de Romazicon con una dosis posterior en no menos de 20 minutos. Para el tratamiento repetido se pueden suministrar dosis de 1mg durante cinco minutos hasta dosis de 3mg durante 15 minutos. En situaciones de sobredosis de benzodiazepina, se puede administrar una dosis mayor durante periodos cortos de tiempo tal como dosis de 3mg administradas en 6 minutos. Un experto en la técnica apreciaría que, con relaciona la presente invención este régimen de dosificación no mantiene una presencia de flumazenil en el torrente sanguíneo durante periodos prolongados de tiempo (de mas de un periodo de 12 a 24 horas)

o presenta cantidades excesivas de flumazenil en un momento dado. Más aun, tales usos convencionales de flumazenil no están dirigidos hacia el tratamiento de la dependencia de alcohol o estimulantes.

5 La metodología de tratamiento de la presente invención, el flumazenil se puede administrar de manera segura a pacientes en cantidades pequeñas, aplicados en dosis múltiples durante periodos/intervalos de tiempo predeterminados, hasta que una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil para tratar la dependencia al alcohol y/o los psicoestimulantes se haya alcanzado.

10 Así, es posible administrar flumazenil en dosis mas pequeñas para obtener la respuesta terapéutica deseada reduciendo el riesgo de los efectos secundarios en el paciente (como resultado de reducir la cantidad de la droga administrada por dosis aplicada).

15 Además, el método de administración de la presente invención suministra un mejor uso del flumazenil para tratar los síntomas de la abstinencia de alcohol y/o psicoestimulantes y reducirle el consumo innecesario de dicha droga, incrementado de esta manera la conveniencia y la calidad de vida del paciente y reduciendo los costos, para tratar la dependencia del alcohol y/o los

20 psicoestimulantes en un periodo de tiempo muy corto.

 El método para el tratamiento de la dependencia de alcohol suministrado por esta invención es aplicable a cualquier paciente que, cuando inicia el tratamiento, no tenga una enfermedad aguda o no compensada o no este

25 tomando una medicación contraindicada con el modulador selectivo del canal cloruro, tal como flumazenil. En general, el método de tratamiento de la dependencia del alcohol y/o psicoestimulantes suministrada por esta invención

inicia con un examen medico y psicológico completo, como se describo con detalle anteriormente. Antes y después de la administración del flumazenil, los síntomas de abstinencia de alcohol, tasa cardiaca, y presión sanguínea son elevados. Si los pacientes presentan ansiedad media o moderada, es posible administrar un agente terapéutico apropiado, por ejemplo, clometiazol, antes de la administración del flumazenil, como se describió anteriormente.

Una vez que ha concluido el tratamiento del paciente interno, como parte del programa terapéutico, el paciente puede continuar con el tratamiento farmacológico y sesiones continuas con su terapeuta para evaluar su progreso. El tratamiento es suplementado durante un régimen de terapia semi estructurado para monitorear el comportamiento cognitivo del paciente. De acuerdo con otra modalidad, los pacientes dependientes de alcohol pueden ser tratados sobre una base de paciente externo durante 48 horas.

15

Aunque las referencias anteriores se han hecho a tratamientos de pacientes internos, se debe apreciar que un régimen de tratamiento para paciente externo es posible, siempre y cuando los criterios del paciente se cumplan como se describió previamente. Debe además apreciarse que tanto en metodología de tratamiento de pacientes externos como internos, las evaluaciones clínicas de abstinencia de inventario (CIWA-Ar) se deben utilizar para la evaluación de abstinencia.

20

Por ejemplo, para tratamiento de dependencia de alcohol en pacientes internos, la siguiente guía de evaluación CIWA se puede utilizar:

25

Tabla 1- Guía de Evaluación de Pacientes Internos CIWA-Ar de Alcohol

Selección Pre-admisión	CIWA-Ar	Transferencia a la instalación medica apropiada para la desintoxicación si la calificación es ≥ 15 , y/o si problemas médicos o siquiátricos agudos están presentes.
Día 1 (a.m. de admisión potencial)	CIWA-Ar	Transferencia a la instalación medica apropiada para desintoxicación si la calificación es ≥ 15 , y/o si están presentes problemas médicos o siquiátricos agudos
Día 1 Pre-infusión	CIWA-Ar	Seguimiento a las calificaciones CIWA-Ar para determinar la dirección y la aceleración potencial de las calificaciones
Día 1 Post-infusión	CIWA-Ar	Seguimiento a las calificaciones CIWA-Ar para determinar la dirección y la aceleración potencial de las calificaciones.
Día 1 9pm ¹	CIWA-Ar	Día 3 requeridos si CIWA ≥ 10
Día 2 Pre-infusion ¹	CIWA-Ar	Día 3 requerido si CIWA ≥ 10
Día 2 Post-infusion ¹	CIWA-Ar	Día 3 requeridos si CIWA ≥ 6 . También puede servir como evaluación de descarga.

¹ Un paciente que cumple una cualquiera de estas calificaciones requiere un 3 tratamiento.

- 5 Para tratamiento de dependencia de alcohol para pacientes externos, la siguiente guía de evaluación CIWA se puede utilizar:

Tabla 2- Guía de Evaluación CIWA-Ar de Alcohol para Paciente Externo

Selección	CIWA-Ar	Recomendado en tratamiento de pacientes internos y la calificación es ≥ 6 pero no mayor de 15. Transferencia a la instalación medica apropiada para la desintoxicación si la calificación es ≥ 15 , y/o si están presentes problemas médicos o siquiatricos agudos.
Día 1 (a.m. de admisión potencial)	CIWA-Ar	Transferencia a la instalación medica apropiada para desintoxicación si la calificación es ≥ 15 , y/o si están presentes problemas médicos o siquiatricos agudos.
Día 1 Post-infusión	CIWA-Ar	Diariamente los criterios de descarga requieren una calificación CIWA-Ar de menos de 6.
Día 2 Post-infusión	CIWA-Ar	Diariamente los criterios de descarga requieren una calificación CIWA-Ar de menos de 6.

140

Ahora con relación a la Figura 2, en una primera metodología de ejemplo 200 para tratar abstinencia de alcohol, un paciente que tiene el anteriormente mencionado régimen de pre-tratamiento 210, que puede incluir un examen físico completo 210a, un examen psicológico completo 210b, una evaluación CIWA 5 210c, y una determinación de las medicaciones requeridas 210d.

En el día 1 220a de la fase de tratamiento 220. El paciente recibe las composiciones farmacéuticas 221a, que incluyen flumazenil por vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2 mg por 10 intervalo de dosis. El paciente además recibe 50 mg de hidroxicina dos veces diariamente más o menos 25 mg según se requiera. El paciente además recibe complejo de vitamina B fortificada diariamente y una bebida de suplemento de proteína diariamente en la mañana.

15 En el día 2 220b del tratamiento, el paciente recibe las composiciones farmacéuticas 221b, que incluyen flumazenil por vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina dos veces al día más o menos 25 mg según se requiera. El paciente además recibe complejo de vitamina B 20 fortificada diariamente y una bebida de suplemento de proteína diariamente en la mañana.

También durante el tratamiento, al paciente se le puede prescribir un plan de dieta 222, un régimen de ejercicio 223, y una terapia de paciente interno 224.

25

En la fase de post-tratamiento 230 después de la descarga, durante una semana, el paciente recibe varias composiciones farmacéuticas 230a, que

141

incluyen 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse para dormir y, durante la semana siguiente, el paciente recibe 25 mg de hidroxicina al momento de acostarse o para dormir. Durante dos semanas, el paciente también recibe glutamina titulada hasta 1500 mg por día y complejo de vitamina B fortificada
5 diariamente. El paciente también puede recibir opciones de post-tratamiento adicionales, que incluyen una Evaluación CIWA 230b, terapia de paciente externo 230c, y un régimen de dieta y ejercicio 230d, 230e.

En relación ahora a la Figura 3, en una segunda metodología de ejemplo
10 para tratar abstinencia de alcohol 300, un paciente que tiene el régimen de pre-tratamiento anteriormente mencionado 310, que puede incluir un examen físico completo 310a, un examen psicológico completo 310b, una evaluación CIWA 310c, y una determinación de los medicamentos requeridos 310d.

15 En el día 1 330a de la fase de tratamiento 330, el paciente recibe varias composiciones farmacéuticas 321a, que incluyen flumazenil por vía de una infusión intravenosa, que finalmente suministra una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente además recibe 50 mg de hidroxicina durante el día y 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o en la noche. El paciente
20 además recibe Complejo de Vitamina B IV y Gabapentina oral a una dosis de 300 mg.

En el día 2 330b de la fase de tratamiento 330, el paciente recibe varias composiciones farmacéuticas 321b, que incluyen flumazenil por vía de una
25 infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina durante el día y 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o en la noche. El paciente

además recibe Complejo de Vitamina B IV y Gabapentina oral a una dosis de 300 mg en la tarde y en la noche o al momento de acostarse.

Además, durante la fase de tratamiento 230, al paciente le puede ser
5 prescrito un plan de dieta 322, un régimen de ejercicio 323, y una terapia de paciente interno 324.

Después de la descarga, durante los días uno y dos de la fase de post-tratamiento 330, el paciente recibe las composiciones farmacéuticas 330a, que
10 incluyen 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o en la noche. Durante 30 días, el paciente recibe Gabapentina a una dosis de 900 mg en la tarde y en la noche o al momento de acostarse bajando entonces la titulación a 0. Durante una semana, el paciente también recibe vitamina B 100 diariamente. El paciente también puede recibir opcionalmente una evaluación CIWA 330b, terapia de
15 paciente externo 330c, un plan de dieta 330d, y un régimen de ejercicio 330e.

En relación ahora a la Figura 4, en una tercera metodología de ejemplo para tratar abstinencia de alcohol 400, un paciente que tiene el anteriormente mencionado régimen de pre-tratamiento 410, que puede incluir un examen físico
20 completo 410a, un examen psicológico completo 410b, una evaluación CIWA 410c, y una determinación de los medicamentos requeridos 410d.

Durante la fase de tratamiento 420, el paciente tiene un procedimiento de pre-tratamiento 421 que incluye una evaluación CIWA y la administración de
25 hidroxicina a una dosis de 50 mg. En el día uno 422a de la fase de tratamiento 420, se administra una primera infusión 423a al paciente. La primera infusión incluye la vitamina B1, la vitamina B6, la vitamina B12, y el complejo de vitamina B

y 2 mg de flumazenil durante un período de 2 horas. Después de la primera infusión, el paciente tiene un procedimiento de post-tratamiento 424, típicamente al final de la tarde a la noche que incluye una evaluación CIWA, la administración de Gabapentina a una dosis de 300 mg, y la administración de hidroxicina a una
5 dosis de 50 mg en la noche o al momento de acostarse.

En el día dos 422b de la fase de tratamiento 420, el paciente tiene un procedimiento de pre-tratamiento 421 que incluye una evaluación CIWA y la administración de hidroxicina a una dosis de 50 mg. Una segunda infusión 423b es
10 entonces administrada al paciente. La segunda infusión incluye la vitamina B1, la vitamina B6, la vitamina B12, y el complejo de vitamina B y 2 mg de flumazenil durante un período de 2 horas. Después de la segunda infusión, el paciente tiene un procedimiento de post-tratamiento 424, típicamente al final de la tarde a la noche que incluye una evaluación CIWA, la administración de Gabapentina a una
15 dosis de 300 mg, y la administración de hidroxicina a una dosis de 50 mg en la noche o al momento de acostarse.

Durante la fase de tratamiento 420 también puede incluir opcionalmente un plan de dieta 425, un régimen de ejercicio 426, y una terapia de paciente interno
20 427.

Después de la descarga, al paciente se le monitorea con base en la evaluación CIWA 430b y la condición médica del paciente. Opcionalmente, antes de la descarga, el paciente tiene un tercer día 422c de tratamiento 420 que es
25 similar al día 2 422b, si está garantizado por la condición médica del paciente y/o la evaluación CIWA.

A la descarga, en la fase de post-tratamiento 430, al paciente le son dadas composiciones farmacéuticas 430a, que incluyen 50 mg de hidroxicina en los días 1 y 2 al momento de acostarse. Al paciente también le es dada gabapentina en las siguientes cantidades: 300 mg en el día 1; 600 mg en el día 2; y en los días 3-30, 5 900 mg bajando la titulación a cero. Al paciente también le es dado un complejo de Vitamina B 100 Oral diariamente durante una semana. Opcionalmente, al paciente le es prescrita terapia de paciente externo 430c, un plan de dieta 430d, y un régimen de ejercicio 430e.

10 En relación ahora a la Figura 5, en una primera metodología de ejemplo para tratar la abstinencia estimulante 500, un paciente tiene el régimen de pre-tratamiento anteriormente mencionado 510. El régimen de pre-tratamiento 510 puede incluir un examen físico completo 510a, un examen psicológico completo 510b, una evaluación CIWA 510c, y una determinación de los medicamentos 15 requeridos 510d.

En el día 1 520a, día 2 520b y el día 3 520c de la fase de tratamiento 520, el paciente recibe las composiciones farmacéuticas 521, que incluyen flumazenil por vía de una infusión intravenosa, que finalmente suministra una cantidad total 20 de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente además recibe 50 mg de hidroxicina dos veces al día más o menos 25 mg según se requiera. El paciente además recibe complejo de vitamina B fortificado diariamente y una bebida suplemento de proteína diariamente en la mañana.

25 Este régimen de tratamiento 520, preferiblemente el día 1 520a y el día 2 520b solamente, se repite después de tres semanas 522. Durante ambas fases de

la fase de tratamiento 520, al paciente le puede ser prescrito un plan de dieta 523, un régimen de ejercicio 524, y una terapia de paciente interno 525.

En la fase de post-tratamiento 530, después de la descarga, el paciente
5 recibe las composiciones farmacéuticas 530a, que incluyen 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o para dormir durante una semana y, durante la semana siguiente, 25 mg de hidroxicina al momento de acostarse o para dormir. Durante dos semanas, el paciente también recibe glutamina subiendo la titulación a 1500 mg por día y un complejo de vitamina B fortificado diariamente. El paciente recibe
10 además Gabapentina aumentando la titulación a 1200 mg por día durante seis meses. Este régimen se interrumpe durante una segunda ronda de tratamientos 522, como se describió anteriormente, después de que han pasado tres semanas desde la primera ronda de tratamientos y reiniciado posteriormente.

15 En relación ahora a la Figura 6, en una segunda metodología de ejemplo para tratar la abstinencia estimulante 600, un paciente tiene el régimen de pre-tratamiento anteriormente mencionado 610. El régimen de tratamiento 610 puede incluir un examen físico completo 610a, un examen psicológico completo 610b, una evaluación CIWA 610c, y una determinación de los medicamentos requeridos
20 610d.

En el día 1 620a, día 2 620b y el día 3 620c de la fase de tratamiento 620, el paciente recibe las composiciones farmacéuticas 621, que incluyen flumazenil por vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de
25 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina. El paciente además recibe complejo de vitamina B fortificado diariamente y Gabapentina en una dosis de 300 mg.

146

Este régimen de tratamiento 620, preferiblemente el día 1 620a y el día 2 620b solamente, se repite después de tres semanas 622. Durante ambas fases de la fase de tratamiento 620, al paciente le puede ser prescrito un plan de dieta 623, un régimen de ejercicio 624, y una terapia de paciente interno 625.

En la fase de post-tratamiento 630, después de la descarga, el paciente recibe las composiciones farmacéuticas 630a, que incluyen gabapentina aumentando la titulación a 400 mg por día durante 30 días, disminuyendo a 0. El paciente también recibe complejo de vitamina B 100 fortificado diariamente y una variedad de suplementos de amino ácido. Este régimen se interrumpe durante una segunda ronda de tratamientos, como se describió anteriormente, después de que han pasado tres semanas desde la primera ronda de tratamientos y reiniciado posteriormente. Durante el post-tratamiento 630, el paciente también puede tener una evaluación CIWA 630b según sea necesario, la terapia de paciente externo 630c, un plan de dieta 630d, y un régimen de ejercicio 630e.

En otra metodología de ejemplo, un paciente se trata sobre una base de paciente interno por dependencia de alcohol. Preferiblemente, en esta metodología de tratamiento, el intervalo entre los episodios de tratamiento, implementados en series, no deben ser de menos de 12 horas y no mayores de 24 horas. Dependiendo del progreso del paciente con los tratamientos, el o ella pueden requerir un tratamiento adicional que requiera que tuviera lugar en el día tres de su estadía de paciente interno, como se describió anteriormente en una Guía de Evaluación CIWA-Ar de ejemplo.

147

En el día uno, al paciente se le administra 50 mg de hidroxicina HCL 50 p.o., a menos que se contraindique otra cosa. Después de por lo menos una hora, el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, se administra. Antes de la infusión del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, se preparan dos bolsas de infusión. La primera bolsa de infusión comprende 500 cc ½ solución salina normal (NS) a la cual se agregan tiamina, piridoxina y otros componentes de vitamina y la segunda bolsa de infusión comprende 500 cc ½ NS para aclarar la línea y para la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. 100 mg de tiamina, 25 mg de piridoxina, y 5cc de MVI se agregan preferiblemente a la primera bolsa de infusión. La primera bolsa de infusión se administra al paciente a 125 cc/hr (NTE 150 cc/hora) al colocar el IV en la fosa antecubital. La línea IV debe además incluir el uso de una espita para aclarar la línea y la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. Utilizando la espita, la línea se debe lavar con el ½ NS hasta que no se vea color adicional en la línea que va al paciente.

Una vez que se lava la línea, la administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro se puede iniciar. Donde el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro es flumazenil, se da una dosis total de 2 mg en cada episodio de tratamiento. La medicación se debe dar mediante un bolo IV como sigue: a) 0.1 mg cada 3 minutos para dos dosis, b) 0.2 mg cada 3 minutos para dos dosis; y c) 0.3 mg cada 2 minutos hasta que se ha dado la dosis total de 2 mg. Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre las dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, la administración de la droga se debe regresar al nivel de pre-incomodidad o aún regresar a los niveles iniciales. En una modalidad, la dosis total de la administración de flumazenil es de 4 mg para dependencia de alcohol (dos episodios de tratamiento) y 6 mg para pacientes que

requieran un tratamiento adicional (por ejemplo, en el día de paciente in terno # 3).

Los parámetros de administración de flumazenil podrían ser modificados en algunos casos. Las cantidades pueden ser mayores de 2 mg de dosis o pueden ser mayores de 0.3 mg por administración. Adicionalmente, los períodos de tiempo

5 entre las administraciones se pueden incrementar o disminuir ligeramente. Una vez que la administración de flumazenil se completa, la infusión de vitamina se puede reiniciar una vez que la línea se aclara con $\frac{1}{2}$ NS. Se debe monitorear al paciente durante 3 horas post administración de flumazenil tiempo durante el cual se deben desarrollar las evaluaciones CIWA-Ar repetidas.

10

Se suministra en las Tablas 3 y 4 detalles adicionales de este ejemplo de metodología específico.

149

**Tabla 3 Metodología de Tratamiento de Dependencia al Alcohol Durante el
Día 2 de la Estadía del Paciente Interno**

Día 1 Tiempo	Día 1 (Día de Admisión)	Día 2 Tiempo	Día 2 (Descarga)	Medicamentos Post-descarga
30 Minutos	Toxicología de Orina Negativa. Evaluación Médica de Pre-tratamiento	1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po Observación Continua & Monitoreo para AWS MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc, NTE 150 cc/hr	Hidroxicina HCL: 50 mg po hs durante una Semana Gabapentina: Inicio el día siguiente a descarga 900 mg po hs durante 30 días luego disminuye titulación a 0 días 31-37 ((600 mg durante 3 días, 300 mg durante 3 días) Complejo de Vitamina B Fortificado: 100 mg po durante una Semana
1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo Gabapentina 600 mg po	
3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo		Puede descargar si el CIWA-AR < 6 Descarga w/instrucciones de medicación y recomendaciones de cuidado continuo	
Momento de acostarse	Gabapentina 300 mg po no posterior a las 21:00 hrs. Pero después de la evaluación del CIWA-Ar Hidroxicina HCL 50 mg po @ momento de acostarse se puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir		Si se necesita en el día 3: Ver la Guía de Evaluación CIWA-Ar para alcohol de paciente interno para determinar la necesidad para el 3 ^{er} día. Si se necesita el 3 ^{er} día, refiérase a la Tabla 4 de adelante	

170

Tabla 4 Metodología de Tratamiento de Dependencia al Alcohol Durante la Permanencia de 3 Días del Paciente Interno

Día 1 Tiempo	Día 1 (Día de Admisión)	Día 2 Tiempo	Día 2	Día 3 Tiempo	Día 3 (Descarga)	Medicamento s Post- descarga
30 mins.	Toxicología de Orina Negativa. Evaluación Médica de Pre- tratamiento	1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po Observación Continua & Monitoreo para AWS MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc,NTE 150 cc/hr.	1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po Observación Continua & Monitoreo para AWS MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc,NTE 150 cc/hr.	Hidroxicina HCL: 50mg po hs durante una semana Gabapentina: Inicia el día luego de la descarga 900 mg po hs durante 30 días luego la titulación se baja a 0 días 31-37 ((600 mg durante 3 días, 300 mg durante 3 días) Complejo de Vitamina B Fortificado: 100 mg po durante una Semana
1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr.	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo	3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo Gabapentina 900 mg po	

3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo				Descarga w/ instrucciones de medicación y recomendacione s de cuidado continuo	
Día 1 Tiempo	Día 1 (Día de Admisión)	Día 2 Tiempo	Día 2	Día 3 Tiempo	Día 3 (Descarga)	Medicamento s Post- descarga
Moment o de acostars e	Gabapentina 300 mg po no posterior a las 21:00 hrs. Pero después de la evaluación del CIWA-Ar Hidroxicina HCL 50 mg po @ momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir	Moment o de acostars e	Gabapentina 600 mg po no más tarde de las 21:00 hrs. Pero después de la evaluación CIWA-Ar Hidroxicina HCL 50 mg po @ momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir			

En otra metodología de ejemplo, un paciente se trata sobre una base de paciente externo por dependencia al alcohol. Preferiblemente en esta metodología de tratamiento, el intervalo entre los episodios de tratamiento, implementados en una serie, no deben ser de menos de 12 horas y no mayores de 24 horas.

En el día uno, al paciente se le administra 50 mg de hidroxicina HCL 50 p.o., a menos que se contraindique otra cosa. Después de por lo menos una hora, el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, se administra.

Antes de la infusión del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, se preparan dos bolsas de infusión. La primera bolsa de infusión comprende 500 cc ½ solución

12

salina normal (NS) a la cual se agregan tiamina, piridoxina y otros componentes de vitamina y la segunda bolsa de infusión comprende 500 cc ½ NS para aclarar la línea y para la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. 100 mg de tiamina, 25 mg de piridoxina, y 5cc de MVI se agregan
5 preferiblemente a la primera bolsa de infusión. La primera bolsa de infusión se administra al paciente a 125 cc/hr (NTE 150 cc/hora) al colocar el IV en la fosa antecubital. La línea IV debe además incluir el uso de una espita para aclarar la línea y la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. Utilizando la espita, la línea se debe lavar con el ½ NS hasta que no se vea color
10 adicional en la línea que va al paciente.

Una vez que se lava la línea, la administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro se puede iniciar. Donde el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro es flumazenil, se da una dosis total de 2 mg en cada episodio de
15 tratamiento. La medicación se debe dar mediante un bolo IV como sigue: a) 0.1 mg cada 3 minutos para dos dosis, b) 0.2 mg cada 3 minutos para dos dosis; y c) 0.3 mg cada 2 minutos hasta que se ha dado la dosis total de 2 mg. Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre las dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, la administración de la droga se debe
20 regresar al nivel de pre-incomodidad o aún regresar a los niveles iniciales. En una modalidad, la dosis total de la administración de flumazenil es de 4 mg para dependencia de alcohol (dos episodios de tratamiento) y 6 mg para pacientes que requieran un tratamiento adicional (por ejemplo, en el día de paciente interno # 3). Los parámetros de administración de flumazenil podrían ser modificados en
25 algunos casos. Las cantidades pueden ser mayores de 2 mg de dosis o pueden ser mayores de 0.3 mg por administración. Adicionalmente, los períodos de tiempo entre las administraciones se pueden incrementar o disminuir ligeramente. Una

vez que la administración de flumazenil se completa, la infusión de vitamina se puede reiniciar una vez que la línea se aclara con ½ NS. Se debe monitorear al paciente durante 3 horas post administración de flumazenil tiempo durante el cual se deben desarrollar las evaluaciones CIWA-Ar repetidas.

5

Se suministran detalles adicionales en la Tabla 5 sobre este ejemplo de metodología específico.

Tabla 5 - Metodología de Tratamiento de Dependencia al Alcohol Durante el Día 2 de la Estadía del Paciente Externo

10

Día 1 Tiempo	Día 1	Día 2 Tiempo	Día 2	Medicaciones de descarga Final
30 Minutos	Toxicología de Orina Negativa. Evaluación Médica de Pre-tratamiento	1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po Observación Continua & Monitoreo MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc, NTE 150 cc/h.	Hidroxicina HCL: 50 mg po hs durante una Semana Gabapentina: Inicia día luego de descarga final 900 mg po hs durante 30 días luego se disminuye la titulación a 0 días 31- 37 ((600 mg durante 3 días, 300 mg durante 3 días) Complejo de Vitamina B Fortificado: 100 mg po durante una Semana
1 hora	Hidroxicina HCL 50 mg po MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr	30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	
30 mins.	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	3 horas	MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo Gabapentina 600 mg po	
3 horas	MVI/12, Tiamina,		Puede descargar si	

154

	Piridoxina IV NTE 150 cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250 cc – 500cc) Observación Continua & Monitoreo Puede descargar si CIWA-AR < 6 Descargar w/instrucciones de medicación y tiempo programado para el día 2 de tratamiento		CIWA-AR < 6 Descargar w/instrucciones de medicación y recomendaciones de cuidado continuo	
Día 1 Tiempo	Día 1	Día 2 Tiempo	Día 2	Medicaciones de descarga Final
Momento de acostarse	Gabapentina 300 mg po no posterior a las 21:00 hrs. Hidroxicina HCL 50 mg po @ momento de acostarse se puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir			

En otra metodología de ejemplo, un paciente se trata sobre una base de paciente interno o paciente externo por dependencia a estimulantes. Preferiblemente en esta metodología de tratamiento, el intervalo entre los episodios de tratamiento, implementados en una serie, no deben ser de menos de 12 horas y no mayores de 24 horas.

En el día uno, al paciente se le administra 50 mg de hidroxicina HCL 50 p.o., a menos que se contraindique otra cosa. Después de por lo menos una hora, el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, se administra. Antes de la infusión del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, se preparan dos bolsas de infusión. La primera bolsa de infusión comprende 500 cc ½ solución salina normal (NS) a la cual se agregan tiamina, piridoxina y otros componentes

155

de vitamina y la segunda bolsa de infusión comprende 500 cc ½ NS para aclarar la línea y para la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. 100 mg de tiamina, 25 mg de piridoxina, y 5cc de MVI se agregan preferiblemente a la primera bolsa de infusión. La primera bolsa de infusión se administra al paciente a 125 cc/hr (NTE 150 cc/hora) al colocar el IV en la fosa antecubital. La línea IV debe además incluir el uso de una espita para aclarar la línea y la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. Utilizando la espita, la línea se debe lavar con el ½ NS hasta que no se vea color adicional en la línea que va al paciente.

10

Una vez que se lava la línea, la administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro se puede iniciar. Donde el Modulador Selectivo del Canal de Cloruro es flumazenil, se da una dosis total de 2 mg en cada episodio de tratamiento. La medicación se debe dar mediante un bolo IV como sigue: a) 0.1 mg cada 3 minutos para dos dosis, b) 0.2 mg cada 3 minutos para dos dosis; y c) 0.3 mg cada 2 minutos hasta que se ha dado la dosis total de 2 mg. Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre las dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, la administración de la droga se debe regresar al nivel de pre-incomodidad o aún regresar a los niveles iniciales. En una modalidad, la dosis total de la administración de flumazenil es de 6 mg para el primer ciclo de tratamiento (tres episodios de tratamiento) y 4 mg para el segundo ciclo de tratamiento (dos episodios de tratamiento). Los parámetros de administración de flumazenil se podrían modificar en algunos casos. Las cantidades pueden ser mayores de la dosis de 2mg o pueden ser mayores de 0.3mg por administración. Adicionalmente, los periodos de tiempo entre las administraciones se pueden incrementar o disminuir ligeramente una vez que se completa la administración de flumazenil la infusión de vitamina se puede reiniciar

186

una vez que la línea se limpia con una medio NS. El paciente seria monitoreado durante 3 horas post administración de flumazenil tiempo durante el cual se debe desarrollar las evaluaciones CIWA-Ar repetidas.

5 Se suministran detalles adicionales en las tablas 6 y 7 de adelante sobre este ejemplo de metodología específico.

**Tabla 6 -Metodología de Tratamiento a Dependencia de Estimulante Ciclo1-
Durante 3 días en – Permanencia de Paciente Interno/Paciente Externo.**

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Día 3 tiempo	Día 3	Medicaciones Post-descarga
30 mins.	Toxicología de Orina Negativa Evaluación Médica Pre-tratamiento	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, piridoxina IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc, NTE 150 cc/hr.	Hidroxizina HCL: 50mg po hs durante una semana Gabapentina: Inicia día siguiente descarga 900mg po hs durante 2 días y los días 3 en la noche antes del ciclo del tratamiento 2 1200mg po hs Complejo de Vitamina B Fortificado: 100mg po d Durante Una Semana.
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150cc/hr.	30 mins	Flumazenil 2mg IVP pro programa de administración	30 mins.	Flumazenil 2mg IVP pro programa de administración	
30 mins.	Flumazenil	3	MVI/12,	3	MVI/12,	

157

	2mg IVP pro programa de administració n	horas	Tiamina, Piridoxina IV NTE 150cc/hr. (infusión de vitamina total de 250cc - 500cc) Observación Continua y Monitoreo Gabapentina 600mg po	horas	Tiamina, Piridoxina IV NTE 150cc/hr. (infusión de vitamina total de 250cc - 500cc) Observación Continua y Monitoreo Gabapentina a 600mg po	
Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiemp o	Día 2	Día 3 tiemp o	Día 3	Medicacione s Post- descarga
3 horas	MVI/12, Tiamina, piridoxina IV NTE 150cc/hr. (infusión de vitamina total de 250cc - 500cc) Observación Continúa y Monitoreo.				Descarga W/instruccion es de medicación y cuidado continuo recomendado	
Moment o de acostars e	Gabapentina 300mg po no mas tarde las 21:00 horas Hidroxizina HCL 50mg po@ tiempo de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.					

**Tabla 7 -Metodología de Tratamiento de Dependencia Estimulantes Ciclos2 –
Durante 2 Días en Permanencia de Paciente Interno/paciente Externo**

58

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Medicaciones Post-descarga
30 mins	Toxicología de Orina negativa Evaluación Médica de pre-tratamiento	1 hora	Hidroxizina HCL 50 mg po Observación Continua y Monitorio MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV 150cc, NTE 150cc/hora.	Gabapentina: continua 1200mg po hs durante una semana cuando se baja titilación a 0 días 8-16 (900mg durante 3 días, 600mg durante 3 días, 300mg durante 3 días)
Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Medicaciones Post-descarga
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po MVI/12, Tiamina, Piridoxina IV NTE 150cc/hr	30 mins	Flumazenil 2 mg IVP por programa de administración	
30 mins	Flumazenil 2mg IVP por programa de administración	3 horas	MVI/12 Tiamina, piridoxina IV NTE 150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación Continuo y Monitoreo	
3 horas	MVI/12 Tiamina, piridoxina IV NTE 150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación Continuo y Monitoreo			
Tiempo de acostarse	Gabapentina 300mg po no más tarde las 21:00 horas Hidroxizina HCL 50mg	Tiempo de acostarse	Gabapentina 600mg po no más tarde de las 21:00 horas Hidroxizina	

159

	po@ tiempo de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.		HCL 50mg po@ tiempo de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.	
--	--	--	--	--

En otra metodología de ejemplo un paciente es tratado sobre una base de paciente interno o paciente externo para abuso de estimulantes y alcohol.

5

Después de que ha sido cuidadosamente seleccionado y admitido un paciente a la instalación de tratamiento para tratamiento de paciente interno, un paciente tiene un primer ciclo de tratamiento que comprende una serie de tratamientos durante un periodo de tres días. En el primer día, al paciente se le administra hidroxizina y un modulador selectivo del canal de cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina HCL 50mg p.o. una hora antes de la infusión de flumazenil. Un practicante medico registra el tiempo de la administración de hidroxizina HCL y todas las administración posteriores de medicamento.

10

15

Están preparadas dos bolsas de infusión. Una primera bolsa de infusión comprende una solución de Lactato Ringers 500cc al cual se le agregan tiamina y componentes de multivitamina, y una segunda bolsa de infusión comprende una solución de Lactato de Ringers 500cc para limpiar la línea luego de la administración de flumazenil. A la primera bolsa de infusión se le agrega tiamina 250mg y un frasco de 5cc MVI. Se inserta un IV utilizando una espita para limpiar la línea luego de cada dosis de flumazenil y la posterior administración de flumazenil. Un seguro de heparina se puede colocar en pacientes admitidos con un estado de pacientes internos. La infusión de vitamina intravenosa se administra

20

160

a una taza entre 200 y 250 cc/hora. Un practicante medico obtiene y registra preferiblemente el pulso del paciente, la presión sanguínea y la tasa respiratoria antes de la infusión y cada 3-5 minutos luego de la administración de flumazenil.

- 5 El practicante medico debe utilizar una espita, detener el flujo de vitaminas y lavar la línea que va al paciente con una solución de Lactato de Ringers hasta que no se vea color adicional en la línea que va al paciente. El flumazenil se debe administrar, tal como se describe adelante, limpiando la línea con la solución de Lactato de Ringers después de cada dosis de flumazenil.

10

En una infusión intravenosa de flujo libre, el flumazenil se debe administrar por vía IV durante aproximadamente 1 minuto como sigue:

0.1mg cada 3 minutos para dos dosis.

- 15 0.2mg cada 3 minutos para dos dosis.

0.3mg cada 2 minutos hasta que se ha dado la dosis total de 2mg.

- Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre las dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, en la administración de la droga se debe regresar al nivel pre incomodidad o aun regresar a los niveles iniciales. La dosis total estándar de administración de flumazenil es de 6mg durante el primer ciclo de tratamiento y 4mg durante el segundo ciclo de tratamiento dando una dosis total de 10mg.
- 20

- 25 Una vez que se completa la administración de flumazenil, la infusión de vitamina puede continuar. El paciente es médicamente monitoreado durante tres horas post administración de flumazenil. Durante el proceso de monitoreo, se debe

(6)

repetir la evaluación CIWA-Ar si se están tratando para combinación de dependencia de estimulantes y alcohol.

En momento de acostarse, el paciente se le administra gabapentina 300mg
5 oralmente e hidroxizina HCL al momento de acostarse si el practicante medico determina que el paciente lo necesita para dormir.

Al segundo día, al paciente se le administra, como se detallo anteriormente, hidroxizina y flumazenil. Al momento de acostarse, al paciente se le administra
10 gabapentina 600mg p.o e hidroxizina HCL 50mg oralmente si se requiere para dormir.

Al tercer día, al paciente se le administra, como se detallo anteriormente hidroxizina y flumazenil. Al paciente se le instruye tomar 900mg de gabapentina al
15 momento de acostarse e hidroxizina HCL 50mg oralmente si se requiere para dormir. Posteriormente, al paciente se le instruye tomar los 1200mg de gabapentina al momento de acostarse si se necesita e hidroxizina HCL 50mg oralmente si se requiere para dormir. Antes de la descarga, a los pacientes le es prescrita la siguiente medicación: hidroxizina HCL (50mg p.o hs durante una
20 semana), gabapentina (iniciando el día siguiente al primer ciclo, 1200mg es tomado al momento de acostarse hasta el siguiente ciclo de tratamiento y continua a 1200mg durante una semana luego del siguiente ciclo de tratamiento y luego se corta a cero), multivitamina (una vez al día p.o durante un mes), y tiamina (250mg p.o diariamente durante una semana).

25

Después de un periodo de tiempo preferiblemente entre 21 y 28 días, el paciente es reevaluado en un segundo ciclo de tratamiento. En una modalidad, a

162

los pacientes a los que no se pudo vincular con el tratamiento en el periodo predesignado, tal como 28 días, se le puede reiniciar la paciente en el primer ciclo de tratamiento. La reevaluación es conducida utilizando CIWA-Ar en casos donde el pacien ten se inicia con un tratamiento para una combinación de dependencia de
5 estimulantes y alcohol. Si es apropiado, al paciente se le instruye gabapentina 1200mg por día se continua durante este segundo ciclo de tratamiento.

En el caso en que el paciente ha sido tratado sobre una base de paciente externa, después de que el paciente ha sido cuidadosamente seleccionado, el
10 paciente tiene un primer ciclo de tratamiento que comprende una serie de tratamientos durante un periodo de tres días. En el primer día, al paciente se le administra hidroxizina y un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina CHL 50mg p.o. una hora antes de la infusión de flumazenil de una
15 manera como se describió anteriormente. Después de completar la infusión, al paciente se le administra gabapentina 300mg oralmente y se repite la evaluación CIWA-Ar si se trata de una combinación de dependencia a estimulantes y alcohol. Al paciente se le puede liberar cuando la calificación CIWA-AR es <6. Al paciente se le suministra 50mg de hidroxizina HCL e instrucciones para tomarla antes del
20 tiempo de acostarse si se requiere para dormir.

Al segundo día, el paciente se le administra hidroxizina y un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina HCL 50mg p.o. una hora antes de la infusión
25 de flumazenil de la manera como se describió anteriormente. Después de completar la infusión, al paciente se le administra gabapentina 600mg p.o. y la evaluación CIWA-Ar se repite si se trata para una combinación se dependencia

estimulantes y alcohol. Al paciente se puede liberar cuando la calificación CIWA-AR es <6 . El paciente se le suministra 50mg de hidroxizina HCL e instrucciones para tomarla antes del tiempo de acostarse si se requiere para dormir.

- 5 Al tercer día, al paciente se le administra hidroxizina y un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina HCL 50mg p.o. una hora antes de la infusión de flumazenil de la manera como se describió anteriormente. Después de completar la infusión, al paciente se le administra gabapentina 900mg p.o. y la
- 10 evaluación CIWA-Ar se repite si el tratamiento es para una combinación de dependencia estimulantes y alcohol. Al paciente se puede liberar cuando la calificación CIWA-AR es <6 .

- Al final de tercer día de tratamiento, a los pacientes les prescribe la siguiente
- 15 medicación: hidroxizina HCL (50mg p.o hs durante una semana), gabapentina (iniciando el día siguiente al primer ciclo, 1200mg van hacer tomados al momento de acostarse hasta el siguiente ciclo de tratamiento y se continua a 1200mg durante una semana luego del segundo ciclo de tratamiento y luego de corta a cero), multivitamina (una vez al día p.o durante un mes), y tiamina (250mg p.o
- 20 diariamente durante un mes).

- Después de un periodo de tiempo, preferiblemente entre 21 y 28 días, el paciente se reevalúa en un segundo ciclo de tratamiento. En una modalidad, los pacientes que no pueden vincularse con el tratamiento durante el periodo
- 25 designado, tal como 28 días, se le reiniciara al paciente en el primer ciclo de tratamiento. La reevaluación es conducida utilizando CIWA-Ar en casos donde el

164

pacienten inicia tratamiento para una combinación de dependencia a estimulantes y alcohol.

Se suministran detalles adicionales a delante en las tablas 8 y 9 sobre este ejemplo de metodología específica.

Tabla 8- Procedimientos Durante el Ciclo de Tratamiento 1.

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Día 3 tiempo	Día 3 (descarga)	Medicaciones Post-descarga
30 min.	Toxicología de orina negativa Evaluación Medica pre-Tratamiento	30 min.	Toxicología de Orina negativa (solamente paciente externo)	30 min.	Toxicología de Orina Negativa solamente paciente externo)	Hidroxizina HCL: 50mg po durante una semana Gabapentin a 300mg día 1, 600mg día 2, 900mg día 3, 1200mg días 4-30, 900mg días 31-33, 600mg días 34-36, y 300mg días 37-39 Multivitamina y Tiamina 100mg: po durante un mes
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 200-250cc/hr.	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 200-250cc/hr	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, tiamina, IV 200-250cc/hr	
30 min	Flumazenil IVP programa de administración (dosis acumulada de 2mg)	30 min.	Flumazenil IVP programa de administración (dosis acumulada de 2mg)	30 min	Flumazenil IVP programa de administración (dosis acumulada de 2mg)	
3 horas	MVI/12 completo,	3 horas	MVI/12 completo,	3 horas	MVI/12 completo,	

165

	Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación Continua y Monitoreo		Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación Continua y Monitoreo		Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación continua y monitoreo Gabapentina 900mg po	
3 horas	MVI/12 completo, Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación Continua y Monitoreo	3 horas	MVI/12 completo, Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación Continua y Monitoreo	3 horas	MVI/12 completo, Tiamina, IV 150cc- 200cc/hr Observación continua y monitoreo Gabapentina 900mg po	
Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Día 3 tiem po	Día 3 (descarga)	Medicacio nes Post- descarga
Momen to de acostar se	Gabapenti na 300mg po no mas tarde de las 21:00 horas pero después de evaluación CIWA-Ar Hidroxizina HCL 50mg po @ al momento de acostarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir	Momen to de acostar se	Gabapenti na 300mg po no mas tarde de las 21:00 horas pero después de evaluación CIWA-Ar Hidroxizina HCL 50mg po @ al momento de acostarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir		Descarga w/medicación , recomendacio nes de cuidado continuo y señalamiento para ciclo de tratamiento 2	

166

Tabla 9- Procedimientos durante el ciclo 2 de tratamiento

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2 (Descarga)	Medicaciones Post-descarga
30 min.	Toxicología de orina negativa Evaluación medica pre-tratamiento	30 min.	Toxicología de orina negativa (selección de paciente externo solamente)	Gabapentina 300mg día 1, 600mg día 2, 900mg día 3, 1200mg días 4-30, 900mg días 31-33, 600mg días 34-36, y 300mg días 37-39
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, tiamina, IV 200-260cc/hr.	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, tiamina, IV 200-250cc/hr	
30 min	Flumazenil IVP programa de administración (dosis acumulada de 2mg)	30 min.	Flumazenil IVP programa de administración (dosis acumulada de 2mg)	

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2 (Descarga)	Medicaciones Post-descarga
3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 200-250cc/hr Observación Continua y Monitoreo	3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 200-250cc/hr Observación Continua y Monitoreo	
Tiempo de acostarse	Gabapentina 1200mg po no mas tarde de las 21:00 horas		Descarga w/instrucciones de medicación y recomendaciones de cuidado continuo	

En otra metodología de ejemplo, un paciente es tratado sobre una base de

5 paciente interno para uso de alcohol. Después de que el paciente ha sido cuidadosamente seleccionado y admitido a la instalación de tratamiento para un tratamiento de paciente interno, el paciente tiene un primer ciclo de tratamiento

16A

que comprende una serie de tratamientos durante un periodo de dos a tres días. Preferiblemente el intervalo entre los episodios de tratamiento no debe ser de menos de 12 horas y no mayor de 30 horas.

5 En el primer día, al paciente se le administra hidroxizina y un modulador selectivo del canal de cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina HCL 50mg p.o. una hora antes de la infusión de flumazenil. Un practicante medico registra el tiempo de administración de hidroxizina HCL y todas las administraciones de medicación posteriores.

10

Se preparan dos bolsas de infusión. Una primer bolsa de infusión comprende una solución de Lactato Ringers 500cc al cual se le agregan tiamina y componentes de multivitamina, y una segunda bolsa de infusión comprende 500cc de solución de Lactato de Ringers para limpiar la línea luego de la administración
15 de flumazenil. A la primera bolsa de infusión se le agrega tiamina 100mg y un frasco de 5cc MVI. El un IV se inserta utilizando una espita para limpiar la línea luego de cada dosis de flumazenil y la posterior administración de flumazenil. Un seguro de heparina se puede colocar en pacientes admitidos en un estado de paciente interno. La infusión de vitamina intravenosa se administra a una taza
20 entre 150 y 200 cc/hora. Un practicante medico obtiene y registra preferiblemente el pulso del paciente, la presión sanguínea y la tasa respiratoria antes de la infusión y cada 3-5 minutos luego de la administración de flumazenil.

El practicante medico debe utilizar una espita, detener el flujo de vitaminas
25 y lavar la línea que va al paciente con una solución de Lactato de Ringers hasta que no se vea color adicional en la línea que va al paciente. El flumazenil se debe

administrar, como se describió adelante, limpiando la línea con solución de Lactato de Ringers después de cada dosis de flumazenil.

En una infusión intravenosa de flujo libre, el flumazenil se debe administrar
5 por vía IV durante aproximadamente 1 minuto como sigue:

0.1mg cada 3 minutos para dos dosis.

0.2mg cada 3 minutos para dos dosis.

0.3mg cada 2 minutos hasta que se ha dado la dosis total de 2mg.

10

Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, la administración de droga se debe regresar al nivel pre incomodidad o aun regresar a los niveles iniciales. La dosis total estándar de administración de flumazenil de 4 mg para dos episodios
15 de tratamiento (tratamiento días 1 y día 2) y 6mg para tres episodios de tratamiento (tratamiento días, uno, dos y tres).

Una vez que se completa la administración de flumazenil, la infusión de vitamina puede continuar. El paciente va hacer médicamente monitoreado durante
20 tres horas post administración de flumazenil. Durante el proceso de monitoreo, se debe repetir la evaluación CIWA-Ar.

Al momento de acostarse, tal como alrededor de las 9 p.m., al paciente se le administra gabapentina 300mg p.o. y 50mg p.o. hs de hidroxizina a HCL. El
25 paciente también se evalúa con CIWA-Ar.

Al segundo día, al paciente se le administra, como se detallo anteriormente hidroxizina y flumazenil. Al paciente se le administra gabapendita 600mg p.o. antes de descarga y 50mg p.o. hs de hidroxizina HCL. Dependiendo de la calificación CIWA-Ar del paciente, algunos pacientes pueden necesitar un tercer
5 día de tratamiento. Si se requiere un tercer episodio de tratamiento, es decir, un tercer día, al paciente se le administra 600mg p.o. de gabapentina antes de la 9 p.m. y 900mg de gabapentina p.o. antes de la descarga.

Al terminar el día final de tratamiento, los pacientes se les prescribe la
10 siguiente medicación: hidroxizina HCL (50mg p.o.hs durante una semana), gabapentina (iniciando el día luego del primer ciclo de tratamiento, 900mg p.o hs durante 30 días, 600mg p.o.hs durante los días 31-33, y 300mg p.o.hs durante los días 34-37), multivitaminas (una vez al días p.o. durante un mes), y tiamina (100mg p.o. diariamente durante un mes).

15

Tabla 10- Tratamiento Para Dependencia de Alcohol Administración Durante 2 Días en Permanencia de Paciente Interno

Día 1 Tiempo	Día 1 (día de Admisión)	Día 2 Tiempo	Día 2 (Descarga)	Medicaciones Post-Descarga
30 min	Toxicología de orina negativa Evaluación Medica Pre-Tratamiento	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	30 min	Flumazenil 2mg IVP por programa de administración	
30 min	Flumazenil 2mg IVP por	3 horas	MVI/12, tiamina, IV 125cc-	

hfo

	programa de administración		150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación Continua y Monitoreo Gabapentina 600mg po	Hidroxizina HCL: 50mg po durante una semana Gabapentina inicia día siguiente descarga 900mg po hs durante 30 días luego disminuye titulación a 0 día 31-37 (600mg durante 3 días, 300mg durante 3 días)
3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación Continua y Monitoreo		Puede descargar si CIWA-AR <6 Descarga w/instrucciones de medicación o continuar recomendaciones de cuidado	Multivitamina y Tiamina 100mg: po durante un mes
Tiempo de acostarse	Gabapentina 300mg po no más tarde de las 21:00 horas. Pero después de evaluación CIWA-Ar		Si se requiere día 3: Ver tabla 11	
Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2 (Descarga)	Medicaciones Post-descarga
	Hidroxizina HCL 50mg po @ tiempo de acostarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir			

Tabla 11- Tratamiento para Dependencia de Alcohol Durante 3 Días en Permanencia de Paciente Interno.

(Si se requiere día 3 CIWA ≥10 en el día 1 o día 2 o CIWA >6 pos infusión en el día 2)

121

Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Día 3 tiempo	Día 3 (descarga)	Medicaciones Post-descarga
30 min	Toxicología de orina negativa Evaluación Medica Pre-Tratamiento	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación continua y monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	Hidroxizina HCL: 50mg po hs durante una semana Gabapentina inicia día siguiente descarga 900mg po hs durante 30 días luego corta días 31-37 (600mg durante 3 días, 300mg durante 3 días).
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	30 min	Flumazenil 2mg IVP por programa de administración	30 min	Flumazenil 2mg IVP por programa de administración	
30 min	Flumazenil 2mg IVP por programa de administración	3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación continua y monitoreo	3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr. (Infusión de vitamina total de 250cc-500cc) Observación continua y monitoreo Gabapentina 900mg po	
Día 1 tiempo	Día 1 (día de admisión)	Día 2 tiempo	Día 2	Día 3 tiempo	Día 3 (descarga)	Medicaciones Post-descarga
3 horas	MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr. Observación Continua y Monitoreo.				Descarga w/ instrucciones de medicación y continuar recomendaciones de cuidado	Multivitamina y Tiamina 100mg: po para Un Mes
Tiempo de	Gabapentina 300mg	Tiempo de	Gabapentina 600mg			

172

acostar se	po no más tarde de las 21:00 horas. Pero después de evaluación CIWA-Ar Hidroxizina HCL 50mg po @ tiempo de acostarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir	acostar se	po no más tarde de las 21:00 horas. Pero después de evaluación CIWA-Ar Hidroxizina HCL 50mg po @ tiempo de acostarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir			
---------------	--	---------------	--	--	--	--

En otra metodología de ejemplo, un paciente es tratado sobre una base de paciente externo para uso de alcohol. Después de que se ha seleccionado adecuadamente un paciente, el paciente tiene un primer ciclo de tratamiento que
5 comprende una serie de tratamientos durante un periodo de dos días. Preferiblemente el intervalo entre los episodios de tratamiento no debe ser de menos de 12 horas y no mayor de 30 horas.

En el primer día, al paciente se le administra hidroxizina y un modulador
10 selectivo de canal de cloruro, preferiblemente flumazenil. En una modalidad, al paciente se le administra hidroxizina HCL 50mg p.o. una hora antes de la infusión de flumazenil. El practicante medico registra el tiempo de administración de hidroxizina HCL y todas las administraciones de medicación posteriores.

15 Se preparan dos bolsas de infusión. Una primera bolsa de infusión comprende una solución de Lactato Ringers 500cc al cual se le agregan tiamina y componentes de multivitamina, y una segunda bolsa de infusión comprende 500cc

de solución de Lactato de Ringers para limpiar la línea luego de la administración de flumazenil. A la primer bolsa de infusión se le agrega tiamina 100mg y un frasco de 5cc MVI. Se inserta un IV utilizando una espita para limpiar la línea luego de cada dosis de flumazenil y la posterior administración de flumazenil. Un seguro de heparina se puede colocar en los pacientes admitidos sobre una base de estado de paciente interno. La infusión de vitamina intravenosa se administra a una tasa entre 150 y 200 cc/hora. El practicante medico obtiene y registra preferiblemente el pulso del paciente, la presión sanguínea y la tasa respiratoria antes de la infusión y cada 3-5 minutos luego de la administración de flumazenil.

10

El practicante medico debe utilizar la espita, detener el flujo de vitaminas y lavar la línea que va al paciente con una solución de Lactato de Ringers hasta que no se vea color adicional en la línea que va al paciente. Al paciente se le debe administrar, como se describió adelante, limpiando la línea con solución de Lactato de Ringers después de cada dosis de flumazenil.

15

En una infusión intravenosa de flujo libre, el flumazenil se debe administrar por vía IV durante aproximadamente 1 minuto como sigue:

20

0.1mg cada 3 minutos para dos dosis.

0.2mg cada 3 minutos para dos dosis.

0.3mg cada 2 minutos hasta que una dosis total de 2mg se ha dado.

25

Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre dosis, se observa o se reporta una incomodidad de cualquier clase, la administración de la droga se debe regresar al nivel pre incomodidad o aun regresar a niveles iniciales.

174

La dosis total estándar de administración de flumazenil de 4 mg para dos episodios de tratamiento (tratamiento días 1 y 2).

Una vez que la administración de flumazenil esta completa, la infusión de
5 vitamina puede continuar. El paciente va hacer médicamente monitoreado durante tres horas post administración de flumazenil. Durante el proceso de monitoreo, se debe repetir la evaluación CIWA-Ar.

Antes de la liberación del paciente después del ciclo de tratamiento 1, el
10 paciente evaluado con CIWA-Ar es liberado si la calificación es de menos de 6. Al paciente se le administra gabapentina 300mg p.o.. Al paciente también se le instruye tomar 50mg p.o.hs de hidroxizina HCL antes del momento de acostarse.

En el segundo día, al paciente se le administra, como se detallo
15 anteriormente, hidroxizina y flumazenil. El paciente es evaluado utilizando CIWA-Ar y se le administra gabapentina 600mg p.o. antes de descarga.

Al final del día final de tratamiento a los pacientes se les prescribe la siguiente medicación: hidroxizina HCL (50mg p.o.hs durante una semana),
20 gabapentina (iniciando el día siguiente al primer ciclo de tratamiento, 900mg p.o.hs durante 30 días, 600mg p.o. hs durante los días 31-33, y 300mg p.o. hs durante los días 34-37), multivitamina (una vez al día p.o. durante un mes), y tiamina (100mg p.o. diariamente durante un mes).

25 **Tabla 13- Tratamiento por Dependencia de Alcohol Administración Durante 2**

Días de Tratamiento de Paciente Externo

175

Tiempo día 1	Día 1	Tiempo día 2	Día 2	Medicaciones de descarga final
30 min	Toxicología de orina negativa Evaluación medica pre-tratamiento	30 min.	Toxicología de Orina Negativa	Hidroxizina HCL: 50mg po hs durante una semana Gabapentina: inicia día luego de descarga 900mg po hs durante 30 días luego corta a 0 días 31-37 (600mg durante 3 días, 300mg durante 3 días)
1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 125cc-150cc/hr	1 hora	Hidroxizina HCL 50mg po Observación Continua y Monitoreo MVI/12, Tiamina, IV 150cc-200cc/hr	
30 min	Flumazenil IVP por programa de administración (dosis aculada de 2 mg)	30 min	Flumazenil IVP por programa de administración (dosis aculada de 2 mg)	
3 horas	MVI/12 completo, Tiamina IV 150cc-200cc/hr Observación Continua y Monitoreo Gabapentina 300mg po	3 horas	MVI/12 completo, Tiamina IV 150cc-200cc/hr Observación continuo y monitoreo Gabapentina 300mg po	
Liberación a la persona acompañante	Puede descargarse si CIWA-AR <6 Descarga w/instrucciones de medicación y tiempo programado para día 2 de tratamiento		Puede descargarse si CIWA-AR <6 Descarga w/instrucciones de medicación y continuar recomendaciones de cuidado	Multivitamina y Tiamina 100mg: po durante un mes
Tiempo de acostarse	Hidroxizina HCL 50mg po @ tiempo de costarse puede repetir con 25mg según sea necesario para dormir.			

176

En otra metodología de ejemplo, un paciente es tratado por dependencia de alcohol. Preferiblemente, en esta metodología de tratamiento, el intervalo entre los episodios de tratamiento, implementados en una serie, no debe ser de menos de 12 horas y no mayor de 24 horas.

En el día uno, al paciente se le administra 50mg de hidroxizina HCL 50 p.o. a menos que se contraindique otra cosa. Después de por lo menos una hora, se administra el modulador selectivo de canal de cloruro tal como flumazenil. Antes de la infusión del modulador selectivo de canal de cloruro, se preparan dos bolsas de infusión. La primera bolsa de infusión comprende 500cc $\frac{1}{2}$ solución salina normal (NS) a la cual se le agrega tiamina, piridoxina y otros componentes de vitamina y una segunda bolsa de infusión comprende 500cc $\frac{1}{2}$ NS para limpiar la línea y la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. 100mg de tiamina, 25mg de piridoxina, 5cc de MVI se agregan preferiblemente a la primera bolsa de infusión. La primera bolsa de infusión se le administra al paciente a 125 cc/hr (NTE 150cc/hora) al colocar el IV en la fosa antecubital. En la línea IV se debe además incluir el uso de una espita para limpiar la línea y la posterior administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro. Utilizando la espita, la línea se debe lavar con el $\frac{1}{2}$ NS hasta que no se vea color adicional que va al paciente.

Una vez que se lava la línea, la administración del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro se puede iniciar. Cuando el Modulador Selectivo de Canal de Cloruro es flumazenil, se da una dosis total de 2mg en cada episodio de tratamiento. La medicación se debe dar mediante bolo IV como sigue: a) 0.1mg cada 3 minutos para dos dosis, b) 0.2mg cada 3 minutos para dos dosis; y c)

17A

0.3mg cada 2 minutos hasta que se haya dado la dosis total de 2mg. Si, cuando se incrementa la dosis o se disminuye el tiempo entre dosis, se observa o se reporta incomodidad de cualquier clase, la administración de la droga debe regresar al nivel preincomodidad o a un regresar a los niveles iniciales. En una

5 modalidad, la dosis total de administración de flumazenil es de 6mg para el primer ciclo de tratamiento (tres episodios de tratamiento) y 4mg para el segundo ciclo de tratamiento (dos episodios de tratamiento). Los parámetros de administración de flumazenil se podían modificar en algunos casos. Las cantidades pueden ser mayores de 2mg por dosis o mayores de 0.3mg por administración.

10 Adicionalmente, los periodos de tiempo entre administraciones se pueden incrementar o disminuir ligeramente. Una vez que se completa la administración de flumazenil, la infusión de vitamina se puede reiniciar una vez que la línea se limpia con un medio NS. El paciente se debe monitorear durante las tres horas post administración de flumazenil tiempo durante el cual se debe desarrollar una

15 evaluación CIWA.Ar repetida.

Se suministra en las tablas 7 y 8 de adelante detalles adicionales sobre el ejemplo de metodología específico.

20 En otra modalidad de la presente invención, la metodología se suministra para uso y administración de un Modulador Selectivo de Canal de Cloruro, tal como flumazenil, para el tratamiento de dependencia a alcohol y estimulantes. Si se administra de acuerdo con la metodología general descrita anteriormente, la cantidad terapéuticamente efectiva el compuesto se mantiene del paciente,

25 reduciendo significativamente de esta manera la dependencia de alcohol y estimulantes. La invención también suministra la administración de flumazenil sin efectos colaterales significativos.

178

En otra modalidad de la presente invención se suministra una metodología que se relaciona con el uso de administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, para el tratamiento de dependencia de psicoestimulantes, reduciendo los síntomas de abstinencia durante la desintoxicación y tratando la adición de psicoestimulantes y con mejora de capacidad cognitiva, claridad mental, y enfoque. Si se administra de acuerdo con la metodología de la presente invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de la droga se mantiene en el paciente reduciendo significativamente de esta manera la dependencia a los psicoestimulantes.

La invención también suministra la administración de un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro con el fin de reducir, y algunos casos, eliminar los síntomas de abstinencia y tratar en general la adición a los psicoestimulantes. Preferiblemente, una droga de la clase del Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, se administra en dosis múltiples durante un periodo predeterminado de tiempo hasta que se administra la cantidad terapéuticamente efectiva para la reducción de la dependencia a los psicoestimulantes.

En otra modalidad de la presente invención se describe una metodología para uso y administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un Modulador Selectivo del Canal de Cloruro, tal como flumazenil, para la reducción en tasas terminadas para el paciente tanto durante la administración del tratamiento como después del tratamiento. Cuando se administra de acuerdo con la metodología de la presente invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto se mantiene en el paciente, reduciendo significativamente de esta manera las dependencias al alcohol y a ciertos estimulantes, dando como

resultado unas tasas de terminación inferiores para el paciente. Tal dosificación también suministra la administración de flumazenil con efectos colaterales menores. En estos niveles de dosis bajos, el tratamiento es aún efectivo para reducir las tasas de terminación para el paciente mientras que también son
5 terapéuticamente efectivas.

Los siguientes ejemplos demuestran la invención y no se deben considerar por limitar el alcance de ésta.

10 **EJEMPLO 1. Tratamiento de Pacientes Con Flumazenil en Dosis Múltiples en Períodos de Tiempo Predeterminados.**

1.1. Protocolo Experimental

15 64 alcohólicos (51 machos y 13 hembras) entraron voluntariamente a un programa de tratamiento para discontinuar el uso de alcohol. A los pacientes se les suministró la información apropiada y la forma de consentimiento informada correspondiente se obtuvo de ellos. A los pacientes se les previno no beber alcohol la mañana en la cual el tratamiento iba a ser llevado a cabo para posibilitar
20 la mejor evaluación de los síntomas de abstinencia. La Tabla 14 resume las características de los pacientes tratados asociados con uso de alcohol.

25 **TABLA 14: Características de los Pacientes Asociados con Uso de Alcohol**
(nota: 85% consumía alcohol diariamente y 39.1% consumía benzodicepinas diariamente).

CARACTERÍSTICAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
EDAD (AÑOS)	42.7	10.2	20	75
EDAD AL INICIO DEL USO DIARIO DE ALCOHOL (AÑOS)	24.6	10.2	6	71
UNIDADES DIARIAS DE TOMA DE ALCOHOL	24.9	15.4	4	73
GAMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDAZA (GGT)	159.1	227.2	12	1.230
CARACTERÍSTICAS	MEDIA	DESVIACIÓN ESTANDAR	MÍNIMO	MÁXIMO
VOLUMEN CORPUSCULAR (RBC)	97.8	6.4	72	111
NÚMERO DE DESINTOXICACIONES PREVIAS	1.6	1.2	0	5

Antes de iniciar el tratamiento, a los pacientes se les hizo un examen médico y psicológico completo. El monitoreo a los pacientes a lo largo de toda la mañana incluyó un conteo de sangre completo, un perfil bioquímico [creatinina, glucosa, nitrógeno de urea en la sangre (BUN), colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH (deshidrogenaza láctica) y proteínas totales], pruebas de función hepática [GOT, GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, si se necesita, prueba de embarazo y examen de rayos x. Los criterios de exclusión aplicados incluyeron enfermedad aguda o no compensada, así como también la toma de cualquier droga contraindicada con flumazenil. Ningún paciente fue excluido después de la entrevista pre-admisión y del desarrollo de las pruebas. La admisión de un paciente fue pospuesta hasta que se revisó la patología cardíaca.

181

Antes y después de la administración de flumazenil, la sintomatología de abstinencia se midió utilizando una evaluación CIWA-A (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), así como también la tasa cardiaca y la presión sanguínea. La Tabla 15 presenta el protocolo de tratamiento seguido durante la hospitalización.

Tabla 15. Protocolo de Tratamiento Seguido Durante la Hospitalización.

TIEMPO	DIA DE ADMISIÓN	DÍA 2	DIA 3 (DESCARGA)
9:00 a.m.		Clometiazol 192 mg Complejo de Vitamina B Piracetam 3 g (oral) Beber con vitaminas, minerales, proteínas, y amino ácidos	Clometiazol 192 mg Complejo de Vitamina B Piracetam 3 g (oral) Beber con vitaminas, minerales, proteínas, y amino ácidos
11:00 a.m.		Flumazenil 2 mg por día	
1:00 p.m.	Clometiazol 192 mg Complejo Vitamina B Piracetam 3 g (oral)		
4:30 p.m.	Flumazenil 2 mg por día		
7:30 p.m.	Complejo Vitamina B	Complejo Vitamina B Disulfiram 250 mg	
9:30 p.m.	Clometiazol 384 mg	Clometiazol 384 mg	

El flumazenil se administró a una dosis de 0.2 mg cada 3 minutos (hasta un total de 2 mg/día). Esta cantidad por dosis se estableció para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la abstinencia o las interacciones con otros fármacos o psicopatologías.

Los pacientes que presentaron ansiedad marcada se les administró una dosis adicional de 192 mg de clometiazol 30 minutos antes de la administración de flumazenil.

5 Antes de la descarga del hospital, se prescribieron los siguientes medicamentos:

- Complejo de Vitamina B: 1 mes con una dosis durante el desayuno y una dosis durante el almuerzo.
- 10 • Piracetam, o un medicamento que es farmacológicamente equivalente, 3 g durante una semana con una dosis durante el desayuno y 800 mg durante 1 mes con una dosis durante el desayuno y una dosis durante el almuerzo;
- Fluoxetina 20 mg durante 2 meses con una dosis durante el desayuno;
- Clometiazol 192 mg durante 1 semana con una dosis durante el desayuno y
15 una dosis durante la comida y la posterior eliminación de la dosis durante la segunda semana;
- Disulfiram 250 mg con una dosis durante el desayuno.

Como parte del programa de tratamiento, a los pacientes se les instruyó
20 asistir a un centro de tratamiento de pacientes externos durante 9 meses con una frecuencia decreciente [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].

25 De manera similar, se implementó un seguimiento semi-estructurado de terapia de comportamiento cognitivo. La psicoterapia individual y familiar se enfocó en 4 intervenciones principales (reestructuración cognitiva, terapia de trabajo,

prevención de relapso, y reducción de estrés) destinado a rehabilitar la vida social, familiar, de trabajo, personal y descanso del paciente.

1.2 Resultados

5

De los 64 pacientes tratados, en 3 casos, la primera administración de flumazenil se interrumpió y se pospuso al día siguiente: uno de ellos, que estaba obviamente intoxicado con alcohol, demostró un incremento de sufrimiento físico y mental en confusión, otro tuvo un incremento significativo de temores distales, y
10 el otro, que también había sido adicto a las benzodiacepinas, demostró un incremento significativo de ansiedad. Otro grupo de 3 pacientes recibió la primera dosis de flumazenil bajo sedación con propofol en la unidad de cuidados intensivos.

Aproximadamente el 10% de los pacientes sufrió dolor de cabeza durante o
15 inmediatamente luego de la administración de flumazenil, que desapareció después de unos pocos minutos, o después de la administración de metamizol magnesio.

1.3 Resultados Después de la Primera Administración de Flumazenil

20

La calificación CIWA-A de 55 pacientes mostró que: 47.3% tuvo una reducción significativa ($t: -7.713$; $p < 0.000$); 40.0% no experimentó cambio; y 12.7% tuvo un incremento significativo ($t: 2.511$; $p < 0.046$) [en los tres casos presentando el mayor incremento, se discontinuó el tratamiento].

25

Los valores de la tasa cardiaca de 55 pacientes mostró que: 50.9% tuvo una reducción significativa ($t: -8.820$; $p < 0.000$); 40% no experimentaron cambio; y 9.1% tuvo un incremento significativo ($t: 4.750$; $p < 0.009$).

Los valores de presión sanguínea sistólica de 53 pacientes mostró que: 47.2% tuvo una reducción significativa ($t: -9.908$; $p < 0.000$); 37.7% no experimentó cambio; y 15.1% tuvo un incremento significativo ($t: 4.314$; $p < 0.004$).

5

Los valores de presión sanguínea diastólica de 53 pacientes mostró que: 34% tuvo una reducción significativa ($t: -9.220$; $p < 0.000$); 47.2% no experimentó cambio; y 18.9% tuvo un incremento significativo ($t: 5.511$; $p < 0.000$).

10 1.4 Resultados Después de la Segunda Administración de Flumazenil

La calificación CIWA-A de 58 pacientes mostró que: 36.2% tuvo una reducción significativa ($t: -5.363$; $p < 0.000$); 55.2% no experimentó cambio; y 8.6% tuvo un incremento significativo ($t: 4.000$; $p < 0.016$).

15

Los valores de la tasa cardíaca de 55 pacientes mostró que: 41.8% tuvo una reducción significativa ($t: -8.523$; $p < 0.000$); y 58.2% no experimentaron cambio.

Los valores de presión sanguínea sistólica de 56 pacientes mostró que: 20 28.6% tuvo una reducción significativa ($t: -7.596$; $p < 0.000$); 55.4% no experimentaron cambio; y 16.1% tuvo un incremento significativo ($t: 4.612$; $p < 0.002$).

Los valores de presión sanguínea diastólica de 56 pacientes mostró que: 25 28.6% tuvo una reducción significativa ($t: -6.325$; $p < 0.000$); 51.8% no experimentó cambio ($n=29$); y 19.6% tuvo un incremento significativo ($t: 6.640$; $p < 0.000$).

185

La Tabla 16 resume estadísticamente los resultados obtenidos antes y después del tratamiento (al final de 18 horas). La Tabla 17 resume los datos de seguimiento.

5 **Tabla 16 Resumen Estadístico de los Resultados Obtenidos Antes y Después del Tratamiento**

	Media M)		No. de muestras		Desviación Estándar (SD)		Error Medio		Factor T de Student		Significancia	
	BT*	AT**	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT	BT	AT
CIWA-A	4.13	.76	54	54	4.28	1.52	0.58	0.21	6.19		.002	
Presión Sistólica de la Sangre	135.2	126.67	51	51	18.22	13.99	2.55	1.96	5.256		0.0	
Presión Diastólica de la Sangre	86.27	82.75	51	51	10.76	9.13	1.51	1.28	3.273		.002	
Tasa Cardíaca	81.42	75.02	53	53	13.83	9.93	1.9	1.36	4.273		0.0	

* Antes de Tratamiento, ** Después de Tratamiento

Tabla 17 Resumen de los Datos de Seguimiento

10

TIEMPO	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9
(% N)	67.2/43	34.4/22	18.8/12	12.5/8
Terapia y Disulfiram	95.3%	86.4%	75%	75%
Terapia sin Disulfiram	4.5%			12.5%
Desapariciones	4.7%	9.1%	25%	12.5%

R86

Las funciones psicofisiológicas tales como el apetito y el sueño se re-ganaron muy rápidamente durante la hospitalización. Al segundo día de hospitalización, a los pacientes se les permitió gastar unas pocas horas por fuera de la clínica durante la tarde. Algunos pacientes tuvieron una comida por fuera de la clínica. El más
5 impactante resultado es el reporte verbal espontáneo de la mayoría de los pacientes con relación a la ausencia de ansiedad y del deseo de beber alcohol.

Ejemplo 2. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para Tratar Dependencia al Alcohol

10

Antes de iniciar el protocolo, los pacientes tuvieron un examen médico y psicológico completo. El monitoreo de los pacientes incluyó un conteo sanguíneo completo, un perfil bioquímico [creatinina, glucosa, nitrógeno de urea de la sangre (BUN), colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH
15 (deshidrogenasa láctica), y proteínas totales], pruebas de función hepática [GOT, GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, si es necesario, prueba de embarazo y examen de rayos x. Los criterios de exclusión aplicados incluyeron enfermedad aguda o no compensada, así como también la toma de cualquier droga contraindicada con flumazenil. Ningún paciente se excluyó después de la
20 entrevista de pre-admisión y las pruebas desarrolladas.

Además, los pacientes diagnosticados con una afección psicótica recibieron medicación anti-psicótica. Los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial se les prescribieron la medicación apropiada o se les instruyó para continuar con
25 cualquier medicación existente.

A los pacientes se les administró intravenosamente 0.1 mg de flumazenil cada 3 minutos para las dos administraciones. Si el paciente no experimentó alguna incomodidad, entonces la dosis se incrementa hasta 0.3 mg cada 2 minutos. La dosis total de flumazenil administrada fue de hasta 3.0 mg por día para dependencia de alcohol durante el curso del tratamiento.

A los pacientes también se les administró amino ácidos, nutrientes, y vitaminas. Se les administraron sedantes no adictivos con el fin de reducir la tensión y/o incomodidad del paciente.

10

Luego de la administración del protocolo, los pacientes subieron 6 a 24 meses de terapia de paciente externo (durante los primeros dos meses, una vez a la semana; los siguientes cuatro meses, cada dos semanas; los siguientes seis meses, una vez al mes; y los últimos doce meses, una vez cada dos meses).

Dependiendo del paciente, el tratamiento de paciente externo incluyó un seguimiento semi-estructurado de comportamiento cognitivo, tal como psicoterapia individual y familiar que puede incluir reestructuración cognitiva, terapia de red, prevención de relapso y reducción de estrés.

Ejemplo 3. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para Tratar Dependencia al Alcohol

De acuerdo con esta modalidad de la presente invención, como se relacionó con tal ejemplo, un protocolo para el tratamiento de dependencia al alcohol se describe en la tabla siguiente:

Tiempo	Día de Admisión	Día 2	Día 3 - Descarga
Pre-Procedimiento (AM)	Atarax (sedante) – 50 mg (1-2 horas pre-procedimiento). Puede repetir con 25 mg para ansiedad si es necesario. Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína	Atarax (sedante) – 50 mg (1-2 horas pre-procedimiento). Puede repetir con 25 mg para ansiedad si es necesario. Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína	Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína
Procedimiento	Flumazenil 2mg por día	Flumazenil 2mg por día	
Post-Procedimiento (PM)	Atarax 50mg. al momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.	Atarax 50mg. al momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.	

En la descarga, se puede administrar lo siguiente: disulfiram 250 mg., diariamente durante seis meses; ácido glutámico, 500 mg., una vez al día durante un día, dos veces al día durante dos días, luego tres veces al día durante dos semanas;

5 complejo de vitamina B diariamente; y Atarax, 50 mg al momento de acostarse durante una semana y luego 25 mg al momento de acostarse durante una semana.

Ejemplo 4. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para

10 **Tratar Dependencia a la Cocaína**

Antes de iniciar el protocolo, los pacientes tuvieron un examen médico y psicológico completo. El monitoreo de los pacientes incluyó un conteo sanguíneo completo, un perfil bioquímico [creatinina, glucosa, urea, colesterol (HDL y LDL),

15 triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH (deshidrogenaza láctica), y proteínas totales], pruebas de función hepática [GOT, GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, si se requiere, prueba de embarazo y examen de rayos x. Los criterios de

exclusión aplicados incluyeron enfermedad aguada y no compensada, así como también la toma de cualquier droga contraindicada con flumazenil. Ningún paciente se excluyó después de la entrevista de pre-admisión y de las pruebas desarrolladas.

5

Además, los pacientes diagnosticados con una afección psicótica recibieron medicación anti-psicótica. Los pacientes diagnosticados con hipertensión arterial se les prescribió con la medicación apropiada o se les instruyó continuar con cualquier medicación existente.

10

A los pacientes se les administró 0.1 mg de flumazenil cada 3 minutos para dos administraciones. Si el paciente no experimentó alguna incomodidad, la dosis se incrementa hasta 0.3 mg cada 2 minutos. La dosis total de flumazenil se administró hasta 3 mg por día durante el curso del tratamiento.

15

A los pacientes también se les administró selectivamente amino ácidos, nutrientes, y vitaminas. También se les administraron sedantes no adictivos con el fin de reducir el estrés y/o la incomodidad del paciente. Luego de la administración del protocolo, los pacientes subieron 6 a 24 meses de terapia de paciente externo (durante los primeros dos meses, una vez a la semana; durante los siguientes cuatro meses, cada dos semanas; durante los siguientes seis meses, una vez al mes; y durante los últimos doce meses, una vez cada dos meses). Dependiendo del paciente, el tratamiento de paciente externo incluyó un seguimiento semi-estructurado de comportamiento cognitivo, tal como una psicoterapia individual y familiar que puede incluir reestructuración cognitiva, terapia de red, prevención de relapso y reducción del estrés.

20
25

190

Ejemplo 5. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para Tratar Dependencia a la Cocaína

De acuerdo con esta modalidad de la presente invención, como se
5 relacionó con tal ejemplo, un protocolo para el tratamiento de dependencia a la cocaína se describe en la tabla que sigue:

Tiempo	Día de Admisión	Día 2	Día 3 - Descarga
Pre-Procedimiento (AM)	Atarax (sedante) – 50 mg (1-2 horas pre-procedimiento). Puede repetir con 25 mg para ansiedad si es necesario. Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína	Atarax (sedante) – 50 mg (1-2 horas pre-procedimiento). Puede repetir con 25 mg para ansiedad si es necesario. Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína	Complejo de Vitamina B Fortificado. Bebida de Proteína
Procedimiento	Flumazenil 2mg por día	Flumazenil 2mg por día	
Post-Procedimiento (PM)	Atarax 50mg. al momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.	Atarax 50mg. al momento de acostarse puede repetir con 25 mg según sea necesario para dormir.	

Al momento de la descarga, se puede administrar lo siguiente: Neurontin 400 mg.,
10 diariamente durante un día (en la mañana), luego dos veces al día durante un día (mañana y al momento de acostarse), luego tres veces al día y continuando durante seis meses (disminución en 400 mg, semanalmente con el fin de descontinuar); ácido glutámico, 500 mg., una vez al día durante un día, dos veces al día durante un día, y tres veces al día durante dos semanas; complejo de
15 vitamina B diariamente; y Atarax, 50 mg al momento de acostarse durante una semana y luego 25 mg al momento de acostarse durante una semana.

Ejemplo 6. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para el Tratamiento de Abstinencia de Alcohol.

El siguiente ejemplo es de una modalidad de un protocolo mejorado para la administración de flumazenil para el tratamiento de dependencia de alcohol. El protocolo mejorado se implementa para concentrar el objetivo del Complejo Ionóforo del Receptor GABA_A. La modalidad emplea un algoritmo con base en CIWA para 1) tiraje de pacientes necesitados de desintoxicación médica aguda y suministrar seguimiento con base en síntomas a través de la fase aguda del tratamiento de protocolo. El protocolo mejorado también alivia la abstinencia relacionada con afecciones de sueño y ansiedad. Además, el protocolo mejorado suministra co-factores clave que mejoran sinérgicamente el tono y la transmisión GABA.

En el protocolo mejorado de ejemplo para tratar abstinencia de alcohol, un paciente tiene el anteriormente mencionado régimen de pre-tratamiento. En el día 1 de tratamiento, el paciente recibe flumazenil por vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina durante el día y 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o en la noche. El paciente recibe además complejo de vitamina B fortificado y Gabapentina a una dosis de 300 mg.

En el día 2 de tratamiento, el paciente recibe flumazenil por vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina durante el día y 50 mg de hidroxicina en la cama o en la noche. El paciente recibe además

complejo de vitamina B fortificado diariamente y Gabapentina a una dosis de 300 mg en la tarde y en la noche o al momento de acostarse.

Después de la descarga, durante los días uno y dos, el paciente recibe 50 mg de hidroxicina al momento de acostarse o en la noche. Durante 30 días, el paciente recibe Gabapentina a una dosis de 900 mg en la tarde y en la noche o al momento de acostarse disminuyendo la titulación a 0. Durante una semana, el paciente también recibe complejo de vitamina B diariamente.

10 **Ejemplo 7. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para el Tratamiento de Abstinencia de Alcohol**

En una tercera metodología de ejemplo para tratar abstinencia de alcohol, un paciente tiene un procedimiento pre-tratamiento que incluye una evaluación CIWA y la administración de hidroxicina a una dosis de 50 mg. En el día uno de tratamiento, la primera infusión se administra al paciente. La primera infusión incluye vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12, y complejo de vitamina B y 2 mg de flumazenil durante un período de 2 horas. Después de la primera infusión, el paciente tiene un procedimiento post-tratamiento, típicamente al final de la tarde a la noche que incluye una evaluación CIWA, la administración de Gabapentina a una dosis de 300 mg, y la administración de hidroxicina a una dosis de 50 mg en la noche o al momento de acostarse.

En el día dos de tratamiento, un paciente tiene un procedimiento de pre-tratamiento que incluye una evaluación CIWA y la administración de hidroxicina a una dosis de 50 mg. Una segunda infusión es luego administrada al paciente. La segunda infusión incluye vitamina B1, vitamina B6, vitamina B12, y complejo de

vitamina B y 2 mg de flumazenil durante un período de 2 horas. Después de la segunda infusión, el paciente tiene un procedimiento post-tratamiento, típicamente al final de la tarde a la noche que incluye una evaluación CIWA, la administración de Gabapentina a una dosis de 300 mg, y la administración de hidroxicina a una
5 dosis de 50 mg en la noche o al momento de acostarse.

Después de la descarga, el paciente se le monitorea con base en la evaluación CIWA y la condición médica del paciente. Opcionalmente, antes de la descarga, el paciente tiene un tercer día de tratamiento que es similar al día 2, si
10 se garantiza la condición médica del paciente y/o la evaluación CIWA.

En la descarga, al paciente se le da 50 mg de hidroxicina en los días 1 y 2 al momento de acostarse. Al paciente también se le da gabapentina en las siguientes cantidades: 300 mg en el día 1; 600 mg en el día 2; y en los días 3-30,
15 900 mg bajando la titulación a cero. Al paciente también se le da Complejo de Vitamina B 100 Oral diariamente durante una semana.

Ejemplo 8. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para el Tratamiento de Abstinencia Estimulante.

20

El siguiente ejemplo es de una modalidad de la metodología mejorada para la administración de flumazenil para el tratamiento de dependencia psicoestimulante. La metodología mejorada se implementa para concentrar el objetivo del Complejo Ionóforo de Receptor GABA_A. La modalidad permite el
25 suministro de componentes nutricionales. Además, la metodología mejorada también alivia la abstinencia relacionada con la afección del sueño y la ansiedad.

La metodología mejorada también suministra co-factores clave que mejoran sinérgicamente el tono y la transmisión GABA.

En una primera metodología mejorada de ejemplo para tratar abstinencia
5 estimulante, un paciente que tiene el régimen de pre-tratamiento anteriormente
mencionado. En los días 1, 2 y 3 de tratamiento, el paciente recibe flumazenil por
vía de una infusión intravenosa, finalmente suministrando una cantidad total de 2
mg por intervalo de dosificación. El paciente además recibe 50 mg de hidroxicina
dos veces al día más o menos 25 mg según se requiera. El paciente además
10 recibe complejo de vitamina B fortificado diariamente y una bebida con suplemento
de proteína diariamente en la mañana. Este régimen, preferiblemente los días 1 y
2 solamente, se repite después de tres semanas.

Después de la descarga, durante una semana, el paciente recibe 50 mg de
hidroxicina al momento de acostarse o para dormir y, durante una semana
15 posterior, el paciente recibe 25 mg de hidroxicina al momento de acostarse o para
dormir. Durante dos semanas, el paciente también recibe glutamina subiendo la
titulación a 1500 mg por día y complejo de vitamina B fortificado diariamente. El
paciente recibe además Gbapentina con titulación hasta 1200 mg por día durante
seis meses. Este régimen se interrumpe durante una segunda ronda de
20 tratamientos, como se describió anteriormente, después de que han pasado tres
semanas desde la primera ronda de tratamientos y se reestablece posteriormente.

Ejemplo 9. Metodología Mejorada para la Administración de Flumazenil para el Tratamiento de Abstinencia Estimulante.

25

En una segunda metodología de ejemplo para tratar abstinencia
estimulante, un paciente tiene el régimen de pre-tratamiento anteriormente

195

5 mencionado. En los días, 1, 2 y 3 de tratamiento, el paciente recibe flumazenil por vía de una infusión intravenosa, suministrando finalmente una cantidad total de 2 mg por intervalo de dosificación. El paciente recibe además 50 mg de hidroxicina. El paciente además recibe complejo de vitamina B fortificado diariamente y Gabapentina a una dosis de 300 mg. Este régimen, preferiblemente los días 1 y 2 solamente, se repite después de tres semanas.

10 Después de la descarga, el paciente recibe Gabapentina con titulación hasta 400 mg por día durante 30 días, disminuyendo a 0. El paciente también recibe complejo de vitamina B 100 fortificado diariamente y una variedad de suplementos de amino ácido. Este régimen se interrumpe durante la segunda ronda de tratamientos, como se describió anteriormente, después de que han pasado tres semanas desde la primera ronda de tratamientos y se reestablece posteriormente.

15

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 ser una modalidad en muchas otras formas específicas sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Por lo tanto, los presentes ejemplos y modalidades se deben considerar como ilustrativos y no restrictivos, y la invención no se debe limitar a los detalles dados aquí, sino que se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones finales.

20

REIVINDICACIONES

1. El uso de un modulador selectivo del canal de cloruro en la preparación de un medicamento para el tratamiento de abuso de alcohol o sustancias estimulantes.
5
2. El uso de la reivindicación 1 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro es flumazenil.
- 10 3. El uso de la reivindicación 2 en donde el flumazenil se administra en una cantidad entre aproximadamente 1.0 y 3.0 mg/día.
4. El uso de la reivindicación 2 en donde el flumazenil se administra en una cantidad de entre aproximadamente 1.5 y 2.5mg/día.
15
5. El uso de la reivindicación 1 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro es un modulador alostérico parcial de un receptor GABA_A.
6. El uso de la reivindicación 5 en donde el modulador alostérico parcial actúa con alta potencia pero baja eficacia en el receptor GABA_A.
20
7. El uso de la reivindicación 5 en donde el modulador alostérico parcial reajusta la receptividad del receptor GABA_A e incrementa el flujo de ion del canal cloruro.
25
8. El uso de la reivindicación 1 en donde el modulador selectivo del canal cloruro es un agonista parcial de un receptor GABA_A.

19A

9. El uso de la reivindicación 1 en donde el modulador selectivo del canal cloruro es por lo menos uno de imidazobenzodiazepina o un derivado de etil 8-fluoro-5, 6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato.

10. El usos de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde la sustancia estimulante se seleccionada de cocaína, cocaína crack, efedrina, anfetamina, dextroamfetamina, fenmetrazina, MDA, MDMA y análogos de esta.

11. El uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde la sustancia estimulante es metamphetamine.

12. El método para el tratamiento de abuso de alcohol o sustancias estimulantes que comprende la etapa de:

Evaluar un paciente con un régimen de pre tratamiento;

Administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador selectivo del canal de cloruro;

Monitorear dicho paciente durante el tratamiento;

Prescribirle a dicho paciente un compuesto terapéutico además de dicho modulador selectivo del canal de cloruro; y,

Prescribirle a dicho paciente un régimen de paciente externo.

13. El método de la reivindicación 12 en donde dicha etapa de evaluación del paciente comprime por lo menos uno de los siguientes: un examen físico

completo, un examen psicológico completo, una evaluación CIWA, o una determinación de los medicamentos requeridos.

5 14. El método de la reivindicación 12 en donde dicho modulador de canal de cloruro es flumazenil.

15. El método de la reivindicación 14 en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil esta entre 1.0 y 3.0 mg/día.

10 16. El método de la reivindicación 14 en donde dicha cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil esta entre aproximadamente 1.5 y 2.5 mg/día.

15 17. El método de la reivindicación 12 en donde dicho compuesto terapéutico incluye por lo menos uno de los siguientes: complejo de vitamina B fortificado, hidroxizina, o gabapentina.

18. El método de la reivindicación 12 en donde dicho régimen de paciente externo incluye por lo menos uno de dieta, ejercicio, o terapia cognitiva.

20 19. El método de la reivindicación 12 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro es un modulador alostérico parcial de un receptor GABA_A.

25 20. El método de la reivindicación 19 en donde el modulador alostérico parcial actúa con alta potencia pero baja eficacia en dicho receptor GABA_A.

21. El método de la reivindicación 19 en donde el modulador alostérico parcial reajusta dicha receptividad al receptor GABA_A e incrementa el flujo de ion del canal cloruro.

5 22. El método de la reivindicación 12 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro reajusta los cambios en la subunidades GABA_A.

23. El método de la reivindicación 2 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro es un agonista parcial de un receptor GABA_A.

10

24. El método de la reivindicación 12 en donde el modulador selectivo del canal de cloruro es por lo menos un de imidazobenzodiazepina o un derivado de etil 8-fluoro-5, 6-dihidro-5-metil-6-oxo-4H-imidazo-[1,5-a][1,4]benzodiazepina-3-carboxilato.

15

25. El método de la reivindicación 12 en donde dicho régimen de paciente externo incluye suministrar una composición farmacéutica.

20

26. El método de la reivindicación 25 en donde dicha composición farmacéutica incluye por lo menos uno de los siguientes: hidroxizina, glutamina, complejo de vitamina B, suplementos de amino acido, o gabapentina.

25

27. El método de la reivindicación 12 en donde dichas etapas de: administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un modulador selectivo de canal cloruro; monitorear dicho paciente durante el tratamiento; y, prescribirle a dicho paciente un compuesto terapéutico además de dicho

200

modulador selectivo de canal cloruro, y repetirlo después de tres semanas del tratamiento inicial.

28. El método de la reivindicación 12 que comprende las etapas de:

5 evaluar un paciente;

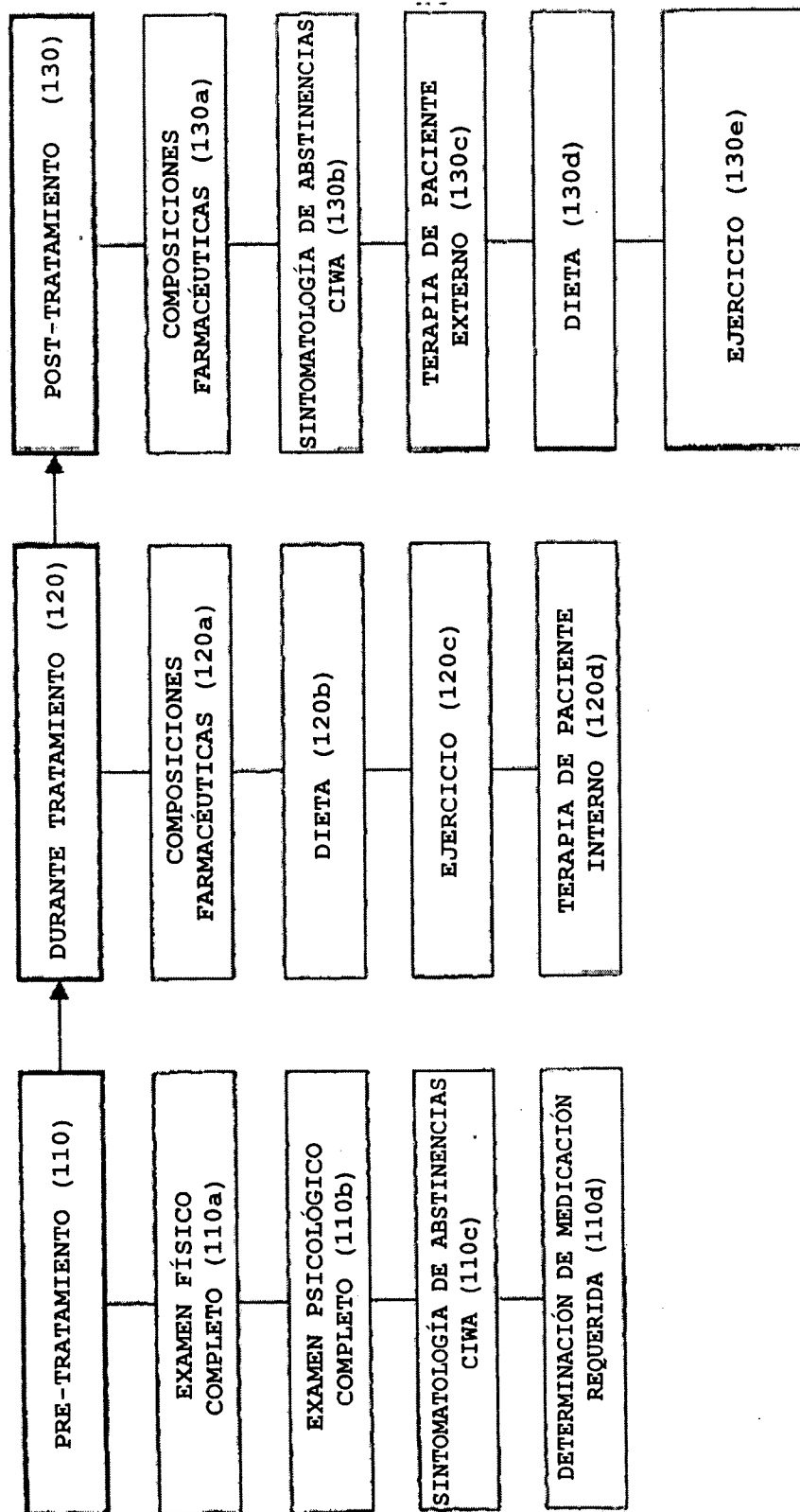
administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de flumazenil en donde la cantidad terapéuticamente efectiva es de menos de 3mg/día y se suministra en dosis individuales no mayores de 0.4mg durante un periodo no mayor de 20 minutos;

10 monitorear dicho paciente durante el tratamiento;

prescribirle a dicho paciente un compuesto terapéutico además de dicho modulador selectivo de canal de cloruro; y
prescribirle a dicho paciente un régimen de paciente externo.

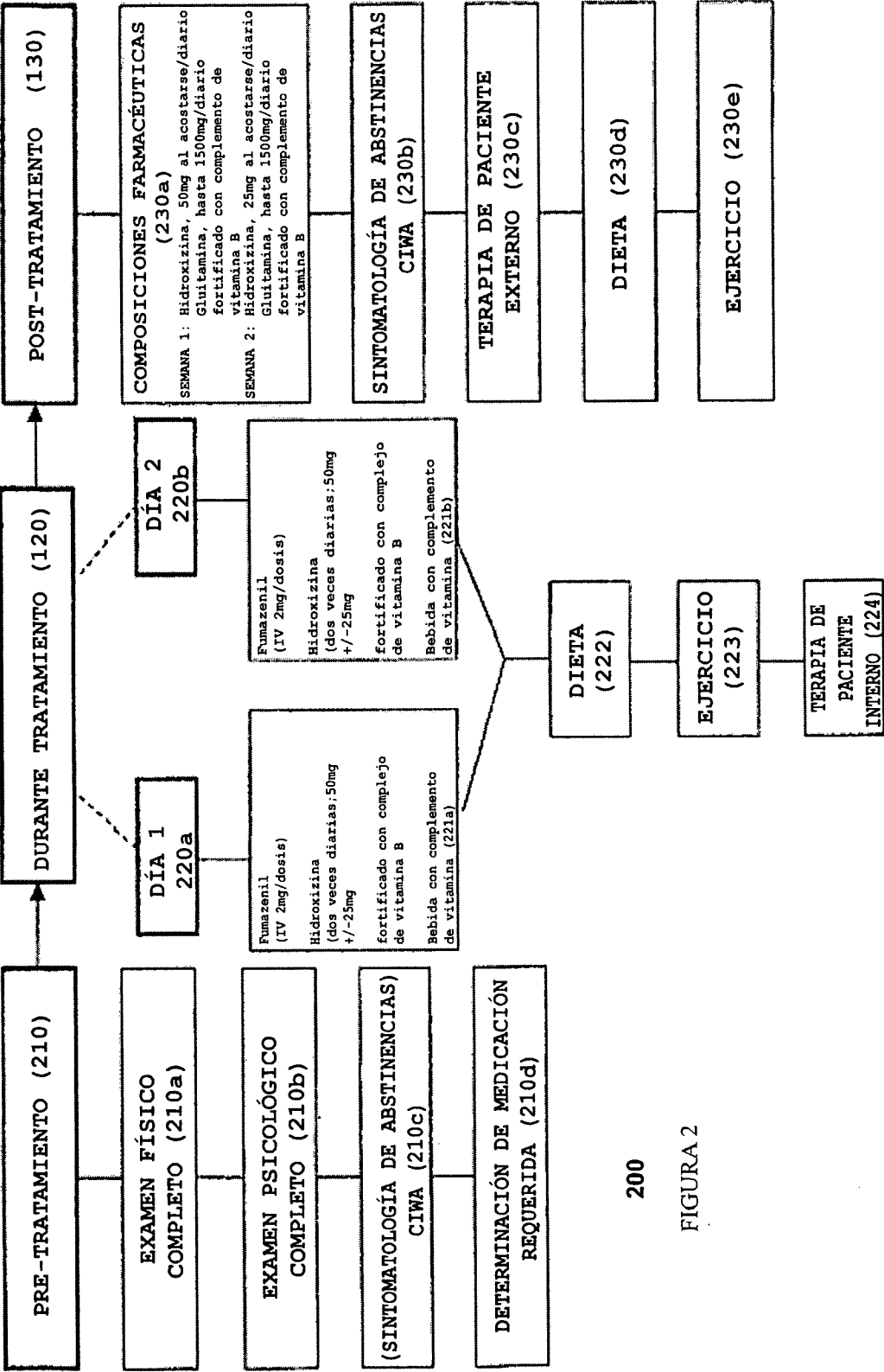
15 29. El método de cualquiera de las reivindicaciones 12-28 en donde la sustancia estimulante se selecciona de cocaína, cocaína crack, efedrina, anfetamina, dextroamfetamina, fenmetrazina, MDA, MDMA y análogos de estos.

20 30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 12-28 en donde las sustancia estimulante es metamfetamina.



100

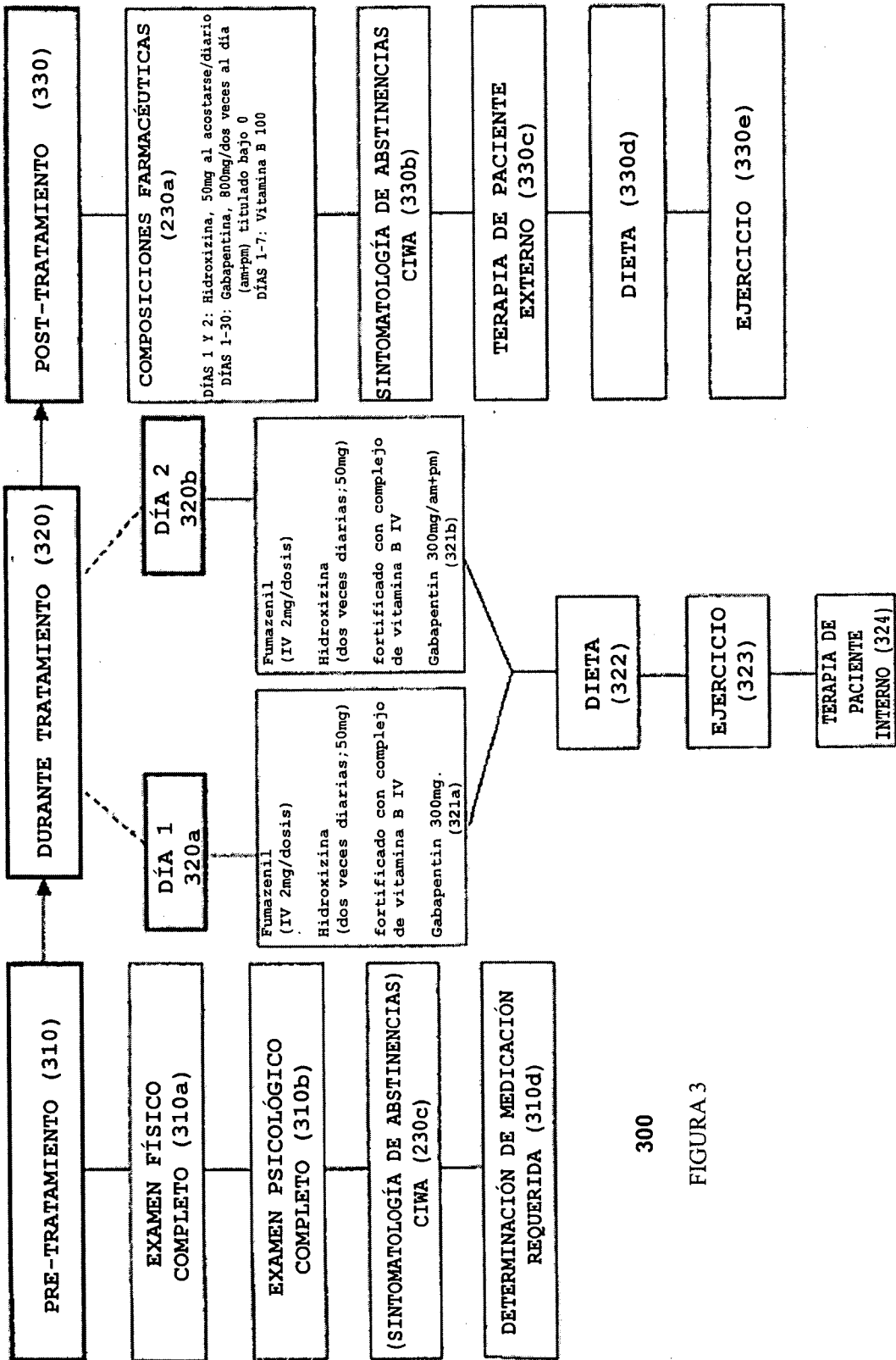
FIGURA I



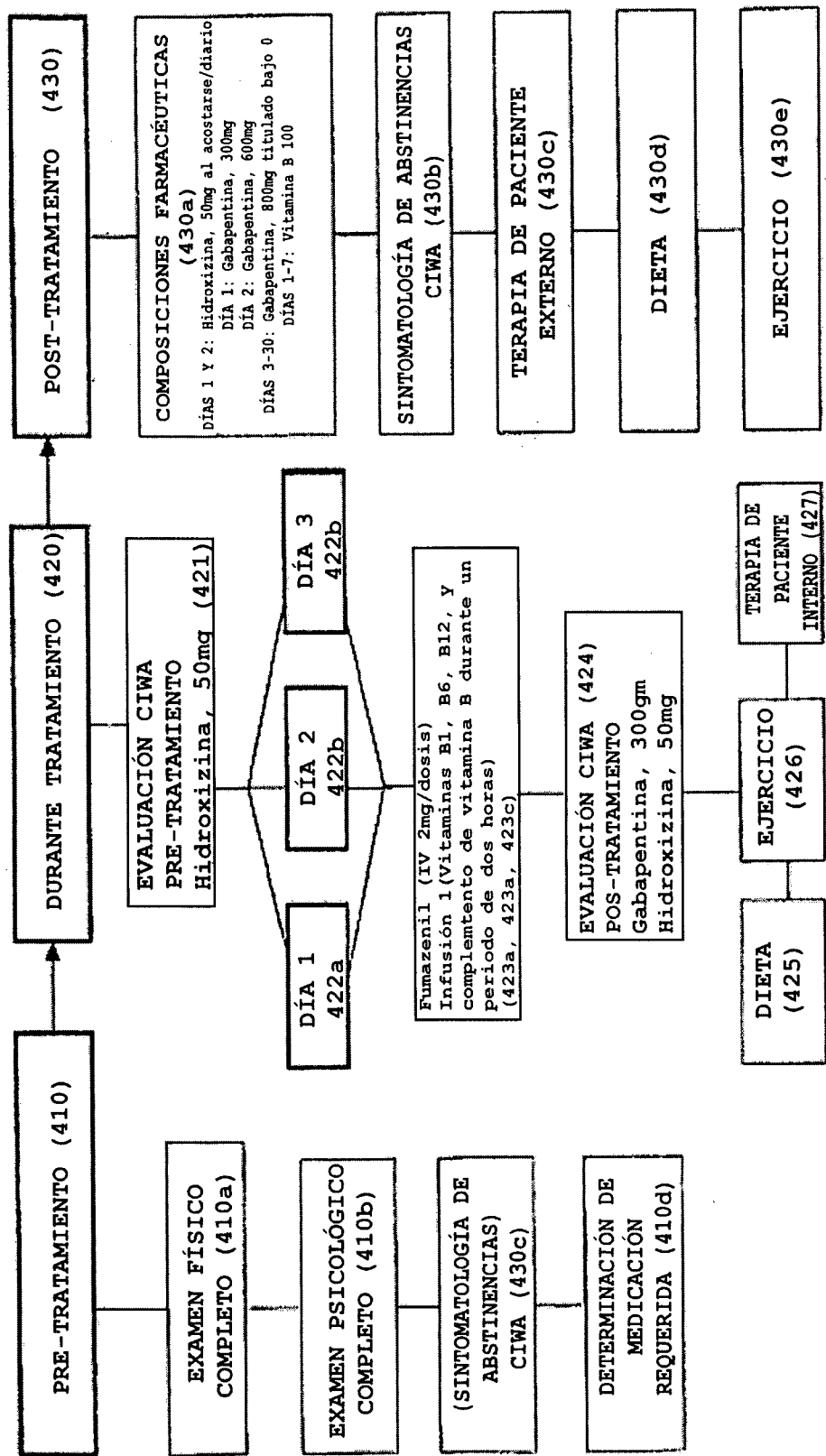
200

FIGURA 2

202



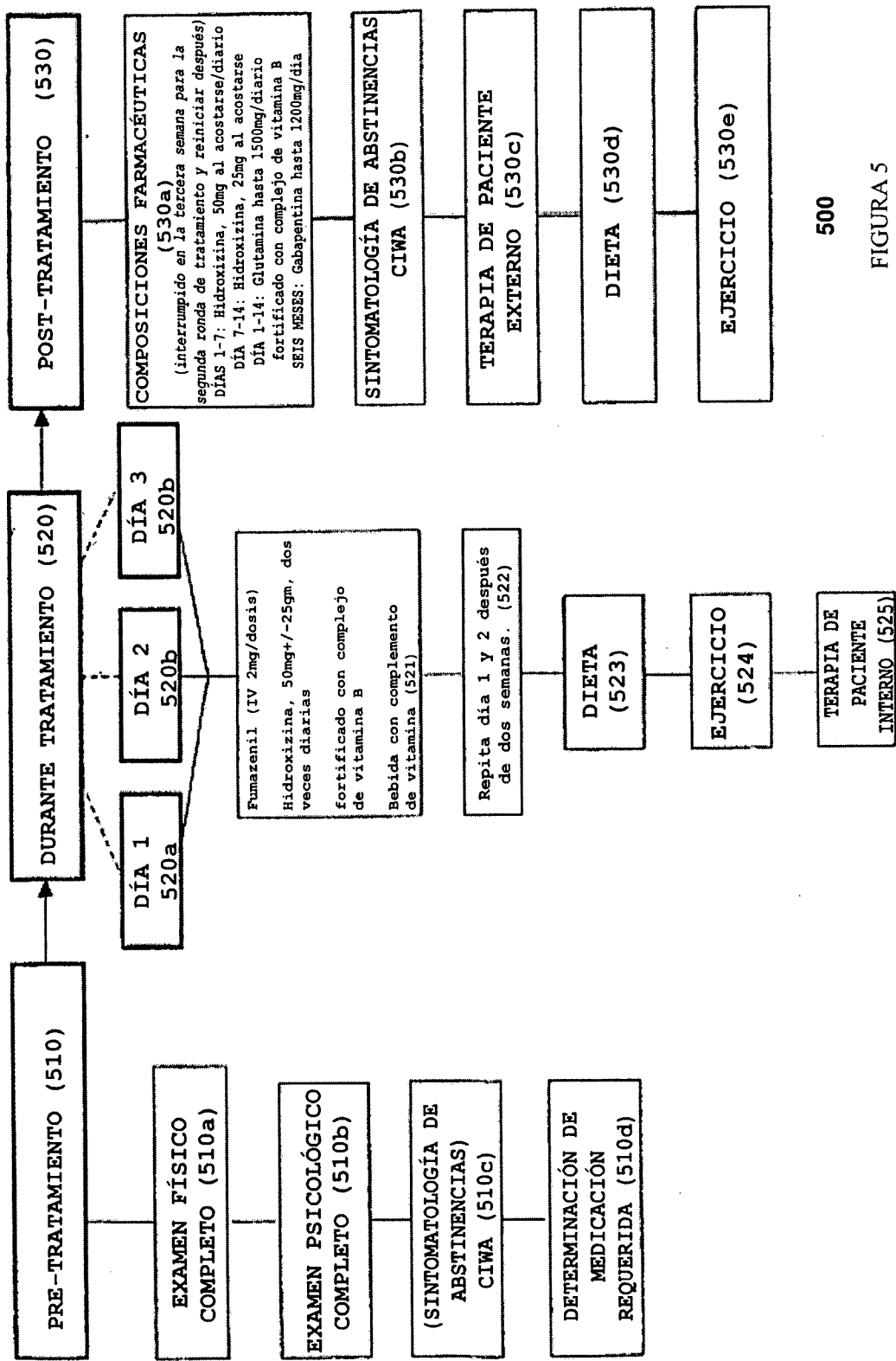
209



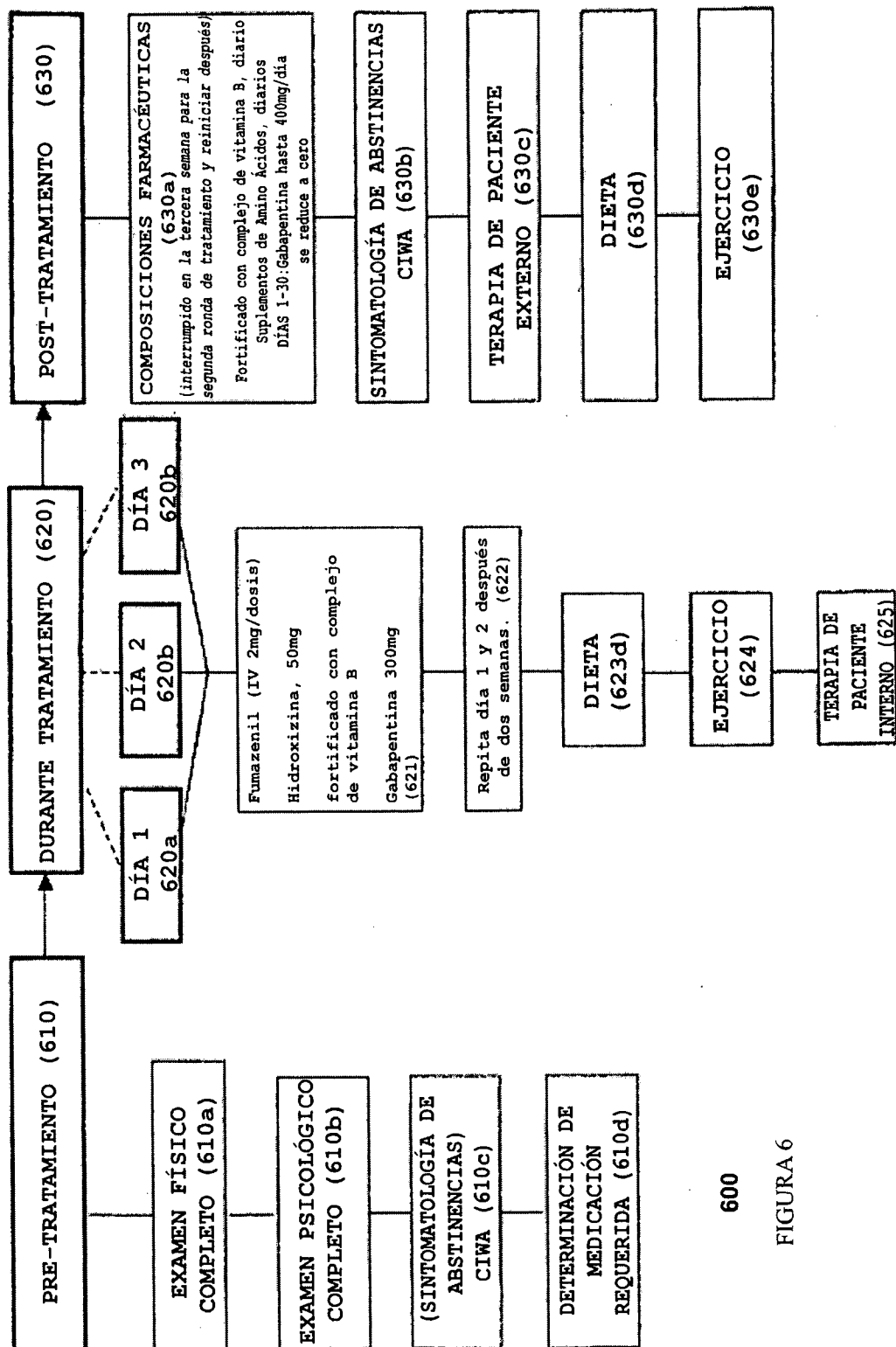
400

FIGURA 4

205



500
FIGURA 5



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

207

Applicant's or agent's file reference 55979-0450WP	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US06/13155	International filing date (day/month/year) 07 April 2006 (07.04.2006)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21 April 2005 (21.04.2005)
Applicant HYTHIAM, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the Report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:



the international application in the language in which it was filed.



a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐

With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)

4. With regard to the **title**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____



as suggested by the applicant.



as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.



as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒

none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/13155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A61K 31/55(2006.01)

USPC: 514/218,220

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. : 514/218, 220

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	GERRA et al. Effectiveness of Flumazenil in the Treatment of Ethanol Withdrawal. Current Therapeutic Research. Vol. 50, No. 1 July 1991. Entire document, particular abstract.	1-9,12-16, 19-25, 27 ----- 17, 18, 26, 28
X	WO 02/064213 A1 (LEGARDA IBANEZ) 22 August 2002 (22.08.2002), title, abstract.	1-30

☐ 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

20 February 2007 (20.02.2007)

Date of mailing of the international search report

05 MAR 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

Jennifer Kim

Telephone No. 703-308-1235

210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-121975- -00000-0000

Fecha: 2007-11-19 16:41:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 91,014
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	48825373	07/11/2007	48,438,000.00

***** 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

COLO: 13898-841-005-24.

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



No. 07-121975- -00000-0000

Fecha: 2007-11-19 16:41:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 210

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