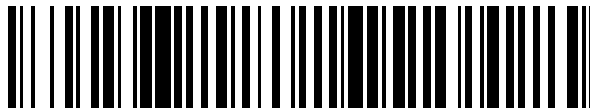


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 020**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 5/06 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2006 E 06827792 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 1948238**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de adicciones y otros trastornos neuropsiquiátricos**

30 Prioridad:

10.11.2005 US 735507 P

02.02.2006 US 764727 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.01.2014

73 Titular/es:

**BOARD OF SUPERVISORS OF LOUISIANA
STATE UNIVERSITY AND AGRICULTURAL AND
MECHANICAL COLLEGE (100.0%)
C/O LOUISIANA STATE UNIVERSITY SYSTEM
P.O. BOX 16070
BATON ROUGE, LA 70893, US**

72 Inventor/es:

GOEDERS, NICHOLAS E.

74 Agente/Representante:

RIZZO, Sergio

ES 2 438 020 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para el tratamiento de adicciones y otros trastornos neuropsiquiátricos

CAMPO TÉCNICO

5 [0001] La presente invención se refiere al tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, es decir, los trastornos neuropsiquiátricos, adicción, depresión, y TEPT, y más generalmente a métodos para preparar y usar formulaciones farmacéuticas que se dirigen a distintos tejidos dentro de los sistemas nervioso y endocrino.

Compendio de la invención

10 [0002] La presente invención se basa, en parte, en nuestro descubrimiento de que determinados tipos de agentes terapéuticos se pueden usar en combinación para tratar una diversidad de trastornos neuropsiquiátricos y relacionados, que incluyen la adicción (por ejemplo, una adicción a una sustancia tal como una droga o a una actividad tal como el juego). Más específicamente, estos agentes también se pueden usar para tratar la depresión y ansiedad experimentadas en el contexto de trastornos por estrés postraumático. Estas afecciones se pueden describir como las asociadas al hipercortisolismo, otras actividades dentro del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) (por ejemplo, alteración en la regulación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH)) o corteza prefrontal, y/o actividad excesiva en el sistema nervioso simpático.

15 [0003] Por consiguiente, la invención presenta composiciones farmacéuticas y métodos mediante los cuales éstas se pueden preparar y administrar (por ejemplo, recetadas y autoadministradas) a un paciente. Teniendo en cuenta las normas actuales, esperamos que los agentes terapéuticos que se describen en la presente memoria se formulen en una preparación individual (por ejemplo, un comprimido individual, cápsula, o similares, que se pueden diseñar para producir una liberación sostenida y controlada) y se administren por vía oral. Sin embargo, la invención no está limitada de este modo y alternativas a modo de ejemplo para combinar y administrar los agentes terapéuticos se describen adicionalmente a continuación (por ejemplo, las soluciones se pueden administrar por vía intravenosa).

20 [0004] Independientemente de la formulación o configuración precisa, se describen composiciones que pueden incluir al menos un principio activo que se dirige al eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y al menos un principio activo que se dirige a la corteza prefrontal (por ejemplo, mediante la dirección a los receptores GABA_A en la corteza prefrontal). Dichas composiciones pueden incluir al menos uno de un primer agente activo que: inhibe la hormona de liberación de corticotropina (CRH); inhibe la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); y/o inhibe el cortisol. Por ejemplo, el agente puede reducir la capacidad de CRH para estimular la liberación de ACTH desde la glándula pituitaria, reducir la capacidad de ACTH para estimular la liberación de cortisol desde la glándula adrenal, o inhibir la síntesis, secreción, o actividad del cortisol. Por ejemplo, los agentes que inhiben la actividad del cortisol pueden hacerlo compitiendo con el cortisol por el receptor de glucocorticoides mediante la unión y/o bloqueo de un evento posterior tal como activación del receptor, dimerización o señalización transcripcional a través de un elemento de respuesta a glucocorticoides. Estos agentes también pueden ser agentes que se unen a otro tipo de receptor de adrenocorticosteroides, tal como un receptor de mineralocorticoides, y/o que inhiben los eventos posteriores después de la unión al receptor de mineralocorticoides. Dentro del marco de la invención que se reivindica, el primer agente activo es metirapona o ketoconazol. También se describen composiciones que pueden incluir adicionalmente al menos uno de un segundo agente activo que se dirige a la corteza prefrontal mediante, por ejemplo, el aumento de la expresión o la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA); imitando GABA; inhibiendo el metabolismo de GABA en la corteza prefrontal; y/o estimulando de otro modo la señalización de GABA en la corteza prefrontal.

30 Tal como se indica, las composiciones pueden contener estos primer y segundo agentes en virtud de una combinación física de los agentes *per se* (por ejemplo, en una mezcla o en suspensión), por ejemplo, en una preparación de liberación sostenida. Las composiciones se pueden combinar en virtud de un envase compartido (por ejemplo, comprimidos que contienen el primer agente activo y comprimidos que contienen el segundo agente activo se pueden combinar en un solo envase de tipo blíster, marcado opcionalmente para indicar los días de la semana y/o las horas del día). Las soluciones para administración intravenosa se pueden envasar de forma similar, con una solución que contiene el primer agente y una solución que contiene el segundo agente, con instrucciones para la administración simultánea o secuencial.

35 [0005] Las composiciones tal como se describen en la presente memoria pueden incluir uno o más de los tipos de agentes indicados en la primera columna de la siguiente tabla y uno o más de los tipos de agentes indicados en la segunda columna.

40

45

50

Primer agente activo	Segundo agente activo
Un agente que inhibe CRH en el eje HPA o SCN, que incluye la corteza prefrontal	Un agente que estimula directa o indirectamente GABA en la corteza prefrontal
Un agente que inhibe ACTH en la glándula pituitaria	Un agente que imita GABA en la corteza prefrontal
Un agente que inhibe el cortisol en la glándula adrenal	Un agente que inhibe el metabolismo de GABA

[0006] Uno o ambos de estos tipos de agentes se pueden combinar con un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático (por ejemplo, un beta bloqueador tal como propranolol (Inderal®)). Los beta bloqueadores y otros agentes (por ejemplo, ansiolíticos) que se pueden incluir como un "tercer" agente se describen adicionalmente a continuación. Por lo tanto, las farmacoterapias de combinación o composiciones descritas pueden incluir un agente que inhibe un receptor beta-adrenérgico (*por ejemplo*, mediante la unión al receptor e inhibiendo su interacción con epinefrina) o que actúan de otro modo como agentes antihipertensivos o ansiolíticos.

[0007] Un agente que inhibe la CRH se puede combinar con un agente que estimula GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático; un agente que inhibe la ACTH se puede combinar con un agente que estimula GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático; y un agente que inhibe el cortisol se puede combinar con un agente que estimula GABA en la corteza prefrontal y un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático; y uno o más agentes que se unen a los receptores de adrenocorticosteroides se pueden combinar con un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático. El agente de referencia puede ser uno que se describe en la presente memoria (por ejemplo, un agente que estimula GABA puede ser un agente que estimula directa o indirectamente GABA en la corteza prefrontal; un agente que imita GABA en la corteza prefrontal (por ejemplo, un agonista del receptor de GABA (por ejemplo, GABA_A)); o un agente que inhibe el metabolismo de GABA).

[0008] GABA es un neurotransmisor inhibitorio que hiperpolariza la neurona inhibida después de la unión al receptor. Esta unión abre los canales de cloruro y potasio, directa o indirectamente. Los receptores ionotrópicos activados son canales iónicos en sí mismos, mientras que los receptores metabotrópicos son receptores acoplados a la proteína G que activan los canales iónicos mediante las proteínas G intermediarias. Cada tipo de receptor se puede activar mediante un agente que sirve para imitar GABA y de este modo se dirige a la corteza prefrontal. Otros agentes pueden actuar mediante el aumento de la síntesis de GABA. Por ejemplo, los ácidos nucleicos que codifican la enzima sintética del ácido L-glutámico decarboxilasa, o un fragmento biológicamente activo u otro mutante del mismo, se pueden administrar a un paciente que probablemente se va a beneficiar de los métodos que se describen en la presente memoria (por ejemplo, un paciente que ha demostrado o que ha sido diagnosticado con una adicción (otros pacientes susceptibles de tratamiento se describen en otras partes en la presente memoria)).

[0009] La composición terapéutica tal como se describe en la presente memoria puede ser una combinación de al menos dos o tres de (por ejemplo, dos, tres, o cuatro de): un agente que inhibe la CRH, y un agente que inhibe la ACTH, un agente que inhibe el cortisol (o se une a un receptor de adrenocorticoides), un agente que estimula directa o indirectamente GABA en la corteza prefrontal, un agente que imita a GABA en la corteza prefrontal, o un agente que inhibe el metabolismo de GABA y un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático. En el marco de la invención que se reivindica, el segundo agente es una benzodiazepina.

[0010] A menos que el contexto indique lo contrario, usamos el término "agente" para hacer referencia ampliamente a cualquier sustancia que afecta a una molécula diana (por ejemplo, un ligando o el receptor al que se une) o una región diana del cerebro o del sistema endocrino de una forma clínicamente beneficiosa (por ejemplo, para inhibir la activación del eje HPA después de la exposición del paciente a una o más señales ambientales condicionadas). Por ejemplo, podemos hacer referencia a compuestos químicos tales como metirapona (Metopirone®) como "agentes". También podemos usar el término "compuesto" para hacer referencia a compuestos químicos convencionales (por ejemplo, moléculas orgánicas o inorgánicas pequeñas). Un "agente" también puede ser una proteína o una molécula a base de proteínas, tal como un anticuerpo o ligando mutante. Otros agentes incluyen ácidos nucleicos o entidades a base de ácidos nucleicos tales como oligonucleótidos antisentido o moléculas de ARN que median el ARNi y los vectores usados para su administración. Por ejemplo, podemos hacer referencia a un anticuerpo que se une específicamente y altera (por ejemplo, inhibe) la actividad de la CRH (por ejemplo, un anticuerpo anti-CRH humano o humanizado) o a un ácido nucleico (por ejemplo, ARNs o ARNhc) que interactúa específicamente con, e inhibe la traducción de, un ARN que codifica la CRH como un "agente" que inhibe la CRH. La CRH es solamente una de las moléculas que pueden ser diana; ACTH, cortisol, y GABA pueden ser diana mediante cualquiera de los tipos de agentes que se analizan en la presente memoria en referencia a la CRH. Los compuestos incluyen los que se unen a un receptor de cortisol. Los resultados preliminares indican que la corticosterona es alta en un modelo animal de adicción.

[0011] Aunque los agentes se describen adicionalmente a continuación, señalamos aquí que los agentes que

pueden inhibir la CRH en el HPA incluyen agentes (por ejemplo, ácidos nucleicos) que inhiben la expresión de la CRH; agentes que inhiben la producción o la secreción de CRH por medio de la participación en un bucle de retroalimentación negativa; anticuerpos que se unen específicamente a y que inhiben la CRH; antagonistas del receptor de CRH (por ejemplo, proteínas, incluyendo anticuerpos, que se unen al receptor de CRH e inhiben la transducción de la señal o actúan de manera intracelular para inhibir los segundos mensajeros generados normalmente como respuesta a la unión al receptor de CRH); compuestos químicos (por ejemplo, moléculas pequeñas) que inhiben la expresión, secreción, o actividad de la CRH o del receptor de CRH (por ejemplo, compuestos que inhiben la capacidad de la CRH para unirse a receptores análogos en la pituitaria); y agentes que facilitan el metabolismo de la CRH. Tal como se ha indicado, otros agentes pueden inhibir la ACTH. Por ejemplo, las composiciones como se describen en la presente memoria pueden incluir agentes (por ejemplo, ácidos nucleicos) que inhiben la expresión de la ACTH; agentes que inhiben la producción o secreción de la ACTH por medio de la participación en un bucle de retroalimentación negativa; anticuerpos que se unen específicamente a e inhiben la ACTH; antagonistas del receptor de ACTH (por ejemplo, proteínas que unen el receptor de ACTH e inhiben la transducción de la señal o actúan de manera intracelular para inhibir los segundos mensajeros generados normalmente como respuesta a la unión al receptor de ACTH); compuestos químicos que inhiben la expresión, secreción, o actividad de la ACTH o del receptor de ACTH (por ejemplo, compuestos que inhiben la capacidad de la ACTH para unirse a receptores análogos en la glándula adrenal); y agentes que facilitan el metabolismo de la ACTH.

[0012] Los agentes que inhiben la CRH incluyen [Met18, Lys23, Glu27,29,40, Ala32,41, Leu33,36,38] CRF9-41, que se abrevia como CRF (9-41) alfa-helicoidal y tiene la secuencia Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala (SEC ID N°: 1)) y fragmentos biológicamente activos o variantes de los mismos (Rivier et al., *Science* 224: 889, 1984). Otro agente que inhibe la CRH es [D-Phe12, Nle21,38, (αMeLeu37)] CRF(12-41), que se abrevia como D-Phe CRF12-41, y fragmentos biológicamente activos y variantes de los mismos. Otros agentes que inhiben CRH incluyen Astressin®; Cup-154; 526; NB127914, Antalarmin®; CRA1000; CRA1001, y Antisauvagine-30. Véanse además las patentes de EE.UU. n° 6.326.463; N° 6.323.312; N° 4.594.329, y N° 4.605.642. En la técnica se conoce que la delección de determinados residuos de aminoácidos N-terminales de CRF produce antagonistas de CRF, y estos antagonistas (por ejemplo, CRF (8-41-), CRF (9-41), y CRF (10-41)) se pueden usar en las composiciones y métodos descritos. Se describen péptidos cíclicos que inhiben CRF en la patente de EE.UU. n° 6.323.312 y se pueden usar en las composiciones y métodos tal como se describe en la presente memoria.

[0013] Para inhibir la ACTH, se puede administrar una cantidad suficiente de ACTH para inhibir la ACTH a través de la inhibición por retroalimentación o para la regulación por disminución del receptor de ACTH.

[0014] Compuestos químicos que inhiben el cortisol incluyen metirapona, ketoconazol, y aminoglutetamida. Los compuestos y otros agentes, que incluyen los descritos con particularidad en la presente memoria y/o conocidos de otro modo en la técnica, pueden actuar en cualquier punto a lo largo del eje HPA para regular por disminución el efecto del cortisol (es decir, pueden actuar sobre la diana (por ejemplo, cortisol) directamente (por ejemplo, mediante la unión a y la inhibición de la diana) o indirectamente (por ejemplo, mediante la inhibición de una molécula activa por delante de la diana en el eje HPA)).

[0015] También se pueden usar antagonistas de la sustancia P e inhibidores de la vasopresina en las composiciones y métodos tal como se describe en la presente memoria para inhibir la actividad dentro del eje HPA. La sustancia P es un neuropéptido de 11 aminoácidos que se une al receptor de neuroquinina 1. Los antagonistas incluyen Aprepitant®, que actualmente está disponible para náuseas inducidas por quimioterapia, y MK-0869, que es un antidepresivo y antagonista del receptor de la sustancia P. [D-Arg¹, D-Pro², D-Trp^{7,9}, Leu¹¹]SP se ha administrado por vía intravenosa como un antagonista de la sustancia P.

[0016] Los agentes que aumentan la señalización de endocannabinoides también se pueden usar para inhibir la actividad en el eje HPA. Estos agentes pueden estimular la expresión o la actividad de un endocannabinoide o pueden, por ejemplo, ser o imitar a un endocannabinoide (véase Patel et al., *Endocrinol.* 145: 5431-5438, 2004). Observamos que los endocannabinoides pueden inhibir la liberación de vasopresina desde la glándula pituitaria posterior (Tasker, *Endocrinol.* 145: 5429-5430, 2004). 29-5430. Se ha demostrado que los cannabinoides exógenos estimulan el HPA, pero al menos uno de dichos compuestos, CP55940, puede reducir en su lugar la secreción inducida por estrés de las hormonas de HPA (Thomas y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 285: 285-292, 1998).

[0017] Un agente que estimula directa o indirectamente GABA en la corteza prefrontal puede hacerlo mediante el aumento, directa o indirectamente, de la síntesis, liberación, o actividad de GABA. La actividad se puede potenciar, por ejemplo, mediante el aumento de la interacción entre GABA y un receptor análogo. Existen diversas formas de potenciar esta interacción, que incluyen el aumento de la concentración de GABA, proporcionando un agonista del receptor, o alterando la cinética de la unión al receptor y la transducción de señales. La concentración de GABA, a su vez, se puede aumentar mediante el aumento de la síntesis de GABA o la inhibición del metabolismo de GABA. Las concentraciones de GABA, en efecto, también se aumentan mediante la administración de agentes que imitan a GABA. Con respecto a la estimulación indirecta, cualquier agente (por ejemplo, un antidepresivo) que aumenta preferentemente la actividad dopaminérgica o noradrenérgica en la corteza prefrontal puede afectar indirectamente (es decir, estimular) a GABA en la corteza prefrontal. La mirtazapina es un ejemplo de un agente antidepresivo que

se podría usar para estimular indirectamente GABA; la atomoxetina es un ejemplo de otro tipo de agente que se puede usar de forma similar. La gabapentina (Neurontin™) es un ejemplo de un agente que imita el efecto de GABA, y los estimuladores directos incluyen cualquier benzodiazepina (por ejemplo, oxazepam ((Serax®) o clordiazepóxido) o alprazolam (Xanax®). Otros agentes tales como muscimol y baclofeno pueden estimular GABA a través del receptor GABA_A o GABA_B, respectivamente. Otros agonistas o miméticos de GABA incluyen progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrina, ácido valproico (Depakote™), tiagabina (Gabitril™), lamotrigina (Lamictal™), fenitoína (Dilantin™, carbamazepina (Tegretol™) y topiramato (Topamax™).

[0018] Aunque las dosificaciones se describen adicionalmente a continuación, aquí indicamos que, cuando los agentes usados dentro de las composiciones de la invención son los que se conocen y se usan actualmente para tratar pacientes, la dosificación de al menos uno de los agentes requerida en el contexto de nuestra terapia de combinación puede ser inferior a la dosificación a la que ese agente se prescribe actualmente y por lo general. Por lo tanto, las presentes composiciones incluyen una benzodiazepina que se usa actualmente en el tratamiento de la ansiedad, y la cantidad de ese compuesto administrado a un paciente para el tratamiento de la adicción puede ser inferior a la que un médico prescribiría por lo general para el tratamiento de la ansiedad. En algunos casos, las dosificaciones de ambos agentes dentro de las presentes composiciones serán inferiores a las dosificaciones tradicionales de esos agentes. Creemos que la capacidad para usar formulaciones a dosis bajas reducirá la incidencia de efectos secundarios así como el abuso potencial asociado con algunos de los agentes. En la técnica se entiende que algunos pacientes pueden ser más o menos sensibles a una dosificación en particular de un medicamento dado. En el presente caso, como es cierto en general, los pacientes y sus médicos pueden supervisar el tratamiento para un efecto deseado y las dosificaciones se pueden ajustar de diversas maneras (por ejemplo, con el tiempo).

[0019] Las cantidades de compuestos químicos dentro de las presentes composiciones pueden variar. Por ejemplo, un paciente puede recibir de aproximadamente 1-1000 mg de un primer agente dado y -1-1000 mg de un segundo agente dado en intervalos definidos. Cuando se incluye un tercer agente, la formulación puede incluir y el paciente puede recibir de 1-1000 mg del tercer agente. Por ejemplo, el paciente se puede tratar cada cierto número de horas (por ejemplo, aproximadamente cada 2, 4, 6, 8, 12, o 24 horas), cada cierto número de días (por ejemplo, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días), o cada cierto número de semanas (por ejemplo, una vez a la semana). Por ejemplo, un paciente puede recibir al menos o aproximadamente 5-1500 mg (por ejemplo, al menos o aproximadamente 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 1000, 1250, o 1500 mg)) del primer agente y al menos o aproximadamente 5-500 mg (por ejemplo, al menos o aproximadamente 1, 5, 10, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450, 500) de un segundo agente de 1-4 veces al día. Bajo dicho régimen, un paciente podría recibir al menos o aproximadamente 10-6000 mg del primer agente (por ejemplo, al menos o aproximadamente 25-1500 mg; 50-1250 mg; 100-1250 mg; 100-1000 mg; 250-1000 mg; 500-1000 mg; 750-1000 mg (por ejemplo, aproximadamente 750 mg o aproximadamente 1000 mg)) de metirapona o ketoconazol. Ya sea bajo el mismo régimen o uno diferente, un paciente podría recibir aproximadamente 5-100 mg del segundo agente, por ejemplo, aproximadamente 5-50 mg; aproximadamente 5-40 mg; aproximadamente 5-30 mg; aproximadamente 5-20 mg; aproximadamente 5-10 mg; aproximadamente 10-50 mg; aproximadamente 10-40 mg; aproximadamente 10-30 mg; aproximadamente 20-50 mg; aproximadamente 20-40 mg; aproximadamente 20-30 mg; aproximadamente 30-50 mg; o aproximadamente 30-40 mg de un segundo agente, es decir, una benzodiazepina, tal como oxazepam. Tal como se ha indicado, se pueden administrar dosificaciones apropiadas a lo largo del tiempo a partir de una formulación de liberación sostenida, que se puede administrar en intervalos diarios o semanales. Cuando se usan formulaciones o dispositivos en particular (por ejemplo, una bomba de infusión), la administración se puede llevar a cabo sin la necesidad de intervención del paciente durante periodos de tiempo más largos.

[0020] Las cantidades de los agentes dentro de la preparación farmacéutica pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, la relación del primer agente con respecto al segundo puede ser al menos o aproximadamente 100:1; 90:1; 80:1; 75:1; 70:1; 65:1; 60:1; 55:1; 50:1; 45:1; 40:1; 35:1; 30:1; 25:1; 20:1; 15:1; 10:1; 9:1; 8:1; 7:1; 6:1; 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; o aproximadamente 1:1). Por ejemplo, una composición puede contener aproximadamente 1 equivalente de oxazepam a aproximadamente 25-50 equivalentes de metirapona; aproximadamente 25-50 equivalentes de ketoconazol a aproximadamente 1 equivalente de alprazolam; aproximadamente 25-50 equivalentes de ketoconazol a aproximadamente 1 equivalente de oxazepam; aproximadamente 25-50 equivalentes de metirapona a aproximadamente 1 equivalente de alprazolam. Un equivalente puede ser una unidad de peso (por ejemplo, 1 miligramo). Sin embargo, las relaciones pueden funcionar de forma diferente con la cantidad del segundo agente superando la cantidad del primer agente (por ejemplo, mediante el grado variable que se describe aquí). Las cantidades relativas de los principios activos también se pueden expresar en términos de porcentaje. Por ejemplo, en relación el uno con el otro, la cantidad del segundo agente puede ser al menos o aproximadamente 1-99 % de la cantidad del segundo agente. Cuando se incluye un tercer agente para inhibir el sistema nervioso simpático, la cantidad relativa de ese agente también puede variar con respecto al primer y al segundo agentes. Por ejemplo, en relación el uno con el otro, la cantidad del tercer agente puede ser al menos o aproximadamente 1-99 % de la cantidad del primer o segundo agente. Cuando en una composición se incluye el tercer agente y/o se usa en un régimen de tratamiento, éste puede permitir el uso del primer y/o el segundo agente en una cantidad que es inferior a la prevista o que se necesita para la eficacia en ausencia del tercer agente.

5 **[0021]** Las composiciones farmacéuticas, que se describen adicionalmente a continuación, pueden incluir ingredientes convencionales tales como vehículos y conservantes. Las composiciones también pueden incluir sustancias (por ejemplo, un polietilenglicol) para aumentar la solubilidad de los principios activos. Por lo general, los principios activos representarán una minoría de la composición global. Por ejemplo, el primer, segundo, y/o tercer agente pueden constituir aproximadamente 1-50 % de la composición farmacéutica (por ejemplo, aproximadamente 1-40 %; 1-30 %; 1-20 %; 1-10 %; 2-40 %; 2-30 %; 2-20 %; 2-10 %; 2-5 %; 3-40 %; 3-30 %; 3-20 %; 3-10 %; 3-5 %; 4-40 %; 4-30 %; 4-20 %; 4-10 %; 4-5 %; 1-2 %; 1-3 %; 1-4 %; 2-4 %; 2-3 %; o 3-4 % de la composición farmacéutica).

10 **[0022]** Cuando un agente "se dirige" a un área dentro del sistema nervioso o el sistema endocrino del paciente, afecta a la actividad de las células dentro de esa área de tal modo que confiere un beneficio en el paciente. Por ejemplo, cuando un paciente es adicto a una sustancia o actividad, el beneficio puede ser una reducción en la interacción del paciente con esa sustancia o actividad. Por ejemplo, el paciente puede usar la sustancia o llevar a cabo la actividad con menos frecuencia o en menor medida de lo que cabría esperar en ausencia de tratamiento o en menor medida que antes del tratamiento. Por lo tanto, el beneficio se puede caracterizar por una reducción en el riesgo de recaída, incluso en presencia de señales ambientales condicionadas. El beneficio clínico puede ser subjetivo en el hecho de que los pacientes pueden indicar una reducción en su deseo de una sustancia o actividad. Por lo tanto, los compuestos y métodos de la invención se pueden usar para promover la abstinencia o períodos de abstinencia que son más largos de lo que cabría esperar en ausencia de tratamiento. Lograr cualquier mejora detectable constituye un "tratamiento" de una adicción con las presentes composiciones y métodos; la recuperación total se puede conseguir, pero no es necesaria para que constituya tratamiento. Lo mismo es cierto con respecto a otras indicaciones. Por ejemplo, una mejora detectable en el caso de TEPT asociado a la ansiedad constituye un tratamiento. No es necesaria la ausencia total de cualquier dificultad.

25 **[0023]** A pesar de que creemos que entendemos determinados sucesos que se producen en el curso del tratamiento, las composiciones de la presente invención no se limitan a las que funcionan afectando a cualquier mecanismo celular en particular. Nuestra hipótesis de trabajo es que, con respecto a la adicción, las señales que desencadenan la recaída a comportamientos no deseados (por ejemplo, comportamientos adictivos) producen estos comportamientos (o deseos de comportamiento) a través de una activación condicionada del eje HPA que afecta a la actividad neuronal en la corteza prefrontal. Más específicamente, la activación condicionada del eje HPA aumenta la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol (corticosterona en ratas) y estas hormonas, a su vez, afectan a la actividad en la corteza prefrontal (la corteza prefrontal medial en ratas), una región del cerebro implicada en la recompensa, juicio y otras actividades relacionadas con una propensión a la recaída. Cuando se administran para tratar una adicción, creemos que las terapias de combinación que se describen en la presente memoria reducen la probabilidad de recaída mediante la disminución de la actividad dentro del eje HPA y/o la corteza prefrontal. Esto reduce la secreción inducida por señales de CRH, ACTH, y/o cortisol a niveles demasiado bajos para provocar las ansias asociadas a la adicción a una sustancia o comportamiento no deseado. Debido a que estas hormonas (CRH, ACTH, y cortisol) afectan a la actividad en la corteza prefrontal, esperamos que la actividad prefrontal tenga también una disminución posteriormente, y el segundo agente de la composición o composiciones puede facilitar esa disminución.

40 **[0024]** Tal como se ha indicado, los principios activos de las presentes composiciones se pueden combinar en una formulación individual o en virtud de su envase. Por consiguiente, la presente invención presenta kits que contienen formulaciones individuales y/o formulaciones en envases dobles junto con instrucciones para su uso. Por ejemplo, las composiciones se pueden combinar dentro de un solo comprimido o cápsula dividir entre comprimidos y colocarse dentro de un envase de tipo blíster marcado opcionalmente para indicar el día o el momento del día en el que se deberían tomar.

45 **[0025]** Tal como se ha indicado, las composiciones se pueden usar para tratar la adicción a una diversidad de compuestos (es decir, para tratar el abuso de sustancias) o actividades. Por ejemplo, las composiciones se pueden usar para tratar la adicción a estimulantes (por ejemplo, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, metilfenidato, y estimulantes relacionados), opiáceos (por ejemplo, heroína, codeína, hidrocodona, y drogas opioides relacionadas), nicotina, alcohol, medicamentos con receta médica (por ejemplo, medicamentos prescritos para el tratamiento del dolor tal como Percodan® o Percocet®), y drogas derivadas de plantas de origen natural (por ejemplo, marihuana, tabaco, y los agentes adictivos en ellos). Los pacientes que se están tratando con metadona también son candidatos para el tratamiento con las composiciones que se reivindican y se describen en la presente memoria. Las presentes composiciones pueden ayudar a dichos pacientes a reducir e interrumpir el uso de metadona. Los pacientes que participan en comportamientos adictivos también se pueden identificar y tratar. Estos pacientes pueden padecer una adicción al juego, sexo, o comida. En cada uno de esos trastornos, se cree que las señales condicionadas inducen o contribuyen a la recaída.

60 **[0026]** Como alternativa, o además, las composiciones que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar otros trastornos neuropsiquiátricos que implican la actividad del eje HPA y la corteza prefrontal. Estos incluyen ansiedad asociada a trastorno por estrés postraumático (TEPT). Los pacientes diagnosticados con depresión también se pueden tratar. Su depresión puede estar, pero no necesariamente, asociada a un trastorno depresivo mayor, distimia, depresión bipolar, depresión asociada a afecciones médicas y depresión asociada al abuso de sustancias.

[0027] Otras afecciones susceptibles de tratamiento, pero que no forman parte de la invención que se reivindica son la obesidad y diversos trastornos de alimentación, que incluyen el Síndrome de Prader Willi. Otros pacientes susceptibles de dicho tratamiento incluyen los que padecen esquizofrenia; los que tienen trastornos de comportamiento perturbador (por ejemplo, trastorno por déficit de atención (ADD) o ADHD); los que experimentan menopausia; y los que padecen un síndrome relacionado con el ciclo menstrual (por ejemplo, PMS). Otras afecciones susceptibles de tratamiento son el insomnio y diversos trastornos del sueño.

[0028] Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción que sigue a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y a partir de las reivindicaciones. Sin embargo, las Figuras 3-6, 8, 9 y 12 no corresponden a la invención tal como se reivindica.

DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0029]

Las Figuras 1A y 1B son gráficos de barras que ilustran el efecto de la combinación de metirapona y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. El número de infusiones de cocaína se representa en la Figura 1A, y el número de infusiones expresado como un porcentaje del valor de referencia se representa en la Figura 1B.

Las Figuras 2A y 2B son gráficos de barras que ilustran el efecto de la combinación de metirapona y oxazepam en la autoadministración intravenosa de tres dosis diferentes de cocaína en ratas. El número de infusiones por sesión se representa en la Figura 1A, y el mismo resultado, expresado como un porcentaje de la base, se representa en la Figura 2B.

La Figura 3 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Se representa el número de infusiones.

La Figura 4 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración intravenosa de tres dosis diferentes de cocaína en ratas.

La Figura 5 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. La infusión se expresa como un porcentaje del valor de referencia.

La Figura 6 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como un porcentaje del valor de referencia.

La Figura 7 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de metirapona y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas.

La Figura 8 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de muscimol y CP-154,526 en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como un porcentaje del valor de referencia.

La Figura 9 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de muscimol y metirapona en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas. Las infusiones se expresan como un porcentaje del valor de referencia.

La Figura 10 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de la combinación de metirapona y oxazepam sobre el restablecimiento inducido por señales del comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido en ratas.

La Figura 11 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de inyecciones crónicas de metirapona sobre el restablecimiento inducido por señales del comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido en ratas.

La Figura 12 es un gráfico de barras que ilustra el efecto de CP-154,526 y oxazepam sobre el restablecimiento inducido por señales del comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido en ratas.

La Figura 13 es un esquema que representa una ruta sintética para la síntesis de metirapona.

La Figura 14 es una tabla que resume las condiciones y los resultados de ensayo de un análisis farmacocinético de cocaína, metirapona, y oxazepam.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0030] Las composiciones que se describen en la presente memoria incluyen dos o más agentes terapéuticos para el tratamiento de la adicción, depresión o TEPT. Uno o más de los agentes incluidos en las formulaciones pueden ser un agente que está disponible actualmente pero que actualmente no se prescribe para la indicación o indicaciones que se describen en la presente memoria. Por ejemplo, la metirapona se usa normalmente para diagnosticar el mal funcionamiento de las glándulas adrenales, y el oxazepam es una benzodiazepina usada para tratar la ansiedad y trastornos relacionados. Ambos fármacos afectan a los sistemas fisiológicos relacionados con el estrés y la activación posterior del eje HPA. Además, uno o más de los agentes tal como se describe en la presente memoria se pueden formar de nuevo de acuerdo con las enseñanzas de la presente memoria. Por ejemplo, un oligonucleótido antisentido o una molécula de ARN que media el ARNi se pueden producir dada la secuencia o secuencias de la diana o dianas descubiertas (es decir, CRH, ACTH, un receptor de GABA (por ejemplo, GABA_A o un componente del complejo de receptor GABA_A, ya que pueden ser diana mediante cualquiera de los "segundos" agentes que se describen en la presente memoria) o receptores β adrenérgicos en el sistema nervioso simpático.

Las secuencias de estas dianas se conocen o están fácilmente disponibles para cualquier experto en la técnica, ya que son métodos para preparar oligonucleótidos antisentido y moléculas de ARN que median el ARNi. Otros agentes, tanto si estaban previamente disponibles como recién preparados, incluyen anticuerpos que se unen específicamente a un ligando identificado en la presente memoria (por ejemplo, CRH, ACTH, o GABA) o un receptor activado en respuesta a señales ambientales condicionadas (por ejemplo, un receptor para CRH, ACTH, cortisol, o GABA). Cuando un agente que se describe en la presente memoria inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático, puede ser un compuesto químico, tal como los que se proporcionan en la presente memoria, u otro tipo de agente. Por ejemplo, puede administrarse ácidos nucleicos o agentes a base de ácidos nucleicos para inhibir la expresión de receptores β adrenérgicos o anticuerpos que se unen y antagonizan específicamente estos receptores. Después de la unión específica, el anticuerpo puede actuar como un agonista o antagonista de la entidad unida, tal como se desee para facilitar o inhibir la actividad celular mediada por la unión al receptor. Por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a CRH puede actuar como un antagonista de CRH; un anticuerpo que se une específicamente a un receptor de GABA puede actuar como un agonista del receptor de GABA; un anticuerpo que se une específicamente a un receptor β adrenérgico puede actuar como un antagonista de la adrenalina; un anticuerpo que se une específicamente a un receptor de glucocorticoides puede actuar como un antagonista para inhibir el cortisol; y así sucesivamente.

[0031] El trabajo realizado en nuestro laboratorio ha demostrado que el eje HPA desempeña un papel importante en la adicción a las drogas (Goeders, *Psychoneuroendocrinology* 22: 237, 1997; Goeders, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301: 785-789, 2002; Goeders, *Psychoneuroendocrinology* 27: 13-33, 2002; Goeders, *Eur. Neuropsychopharmacology* 3: 435-441, 2003), y actualmente tenemos datos que indican que determinadas combinaciones de fármacos (por ejemplo, la combinación de metirapona y oxazepam) son eficaces en el tratamiento de la adicción (tal como se evidencia mediante la reducción de recompensa de cocaína). Por consiguiente, la invención presenta composiciones que representan agentes terapéuticos combinados (por ejemplo, combinaciones de dos o tres agentes que se dirigen a las regiones de los sistemas nervioso y/o endocrino (por ejemplo, el eje HPA y el sistema nervioso simpático) que se describen en la presente memoria) y métodos para tratar pacientes con estos agentes (por ejemplo, con un "primer" y "segundo" agente, como se describe en la presente memoria). Dentro del marco de la invención reivindicada, el primer agente usado en combinaciones para tratar la adicción es metirapona.

[0032] Independientemente de la sustancia o actividad a la que un paciente es adicto, el alcance de la adicción puede variar; en mayor o menor medida, puede afectar a la capacidad del paciente para participar o hacer frente a los acontecimientos de la vida diaria, y puede repetirse con frecuencia variable (por ejemplo, el paciente puede experimentar una recaída excepcional o una recaída bastante regular y/o frecuente).

[0033] Los agentes se pueden clasificar de diversas formas. Por ejemplo, los agentes se pueden clasificar como compuestos químicos (por ejemplo, metirapona y topiramato); como moléculas a base de proteínas o proteínas, tales como ligandos mutantes (por ejemplo, un ligando que se une pero que no activa o activa totalmente su receptor análogo) como anticuerpos; o como ácidos nucleicos o entidades a base de ácidos nucleicos, tales como oligonucleótidos antisentido o moléculas de ARN que median el ARNi. Por lo tanto, las composiciones como se describen en la presente memoria pueden incluir dos o más compuestos químicos; dos o más proteínas distintas o moléculas a base de proteínas; o dos o más ácidos nucleicos distintos o entidades a base de ácidos nucleicos. Como alternativa, las composiciones como se describen en la presente memoria pueden incluir dos tipos diferentes de agentes (por ejemplo, una proteína y un ácido nucleico o un compuesto químico y una proteína tal como un anticuerpo o un fragmento activo del mismo). Los métodos como se describen en la presente memoria mediante los cuales se tratan los pacientes pueden incluir del mismo modo la administración de dos o más compuestos químicos; dos o más proteínas distintas o moléculas a base de proteínas; dos o más ácidos nucleicos distintos o entidades a base de ácidos nucleicos; o cualquier combinación de agentes de estos tipos diversos (por ejemplo, una proteína y un ácido nucleico). Como se describe en la presente memoria, cualquiera o ambos del agente o agentes que se dirigen al eje HPA y el agente o agentes que se dirigen a la corteza prefrontal se pueden combinar con un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático. Cualquiera o ambos de estos tipos de agentes se pueden combinar con un beta bloqueador, ejemplos adecuados de los cuales se proporcionan a continuación, u otro tipo de agente antihipertensivo y/o ansiolítico (por ejemplo, un inhibidor de la angiotensina II tal como candasartán). El tercer agente (es decir, el agente usado además del agente que se dirige al eje HPA y/o el agente que se dirige a la corteza prefrontal) también puede ser un antidepresivo, que incluye cualquiera de los agentes en la clase de SSRI (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina).

[0034] *Compuestos químicos:* Los agentes que se dirigen al eje HPA incluyen metirapona y ketoconazol. La metirapona inhibe la síntesis de la corticosterona mediante la inhibición de la etapa de 11β -hidroxilación en la síntesis de adrenocorticosteroides (Sonino, In: Agarwal (Ed), *Hormone antagonists*, Walter de Gruyter, Berlín, páginas 421-429, 1982; Haleem et al., *Brain Res.* 458, 339-347, 1988; Haynes, In: Gilman et al. (Eds), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, octava edición, Pergamon Press, Nueva York, páginas 1431-1462, 1990).

[0035] La metirapona está disponible en el mercado y puede ser sintetizada por los fabricantes contratados (por ejemplo, una compañía de servicios farmacéuticos). En un proyecto, la metirapona se puede sintetizar en un proceso de dos etapas en el que un material de partida se expone a luz ultravioleta (véase, por ejemplo, la ruta sintética que

se ilustra en la Figura 13).

5 **[0036]** El efecto de la administración de metirapona se puede evaluar mediante la medida de las concentraciones en plasma de corticosterona. Se investigaron los efectos del inhibidor de la síntesis de corticosterona, metirapona y ketoconazol, en la autoadministración de cocaína (véase a continuación). El tratamiento previo con metirapona dio como resultado disminuciones significativas relacionadas con la dosis tanto de corticosterona en plasma como con la autoadministración de cocaína en curso, lo que sugiere que la corticosterona está implicada en la recompensa de cocaína (véase también Goeders et al., *Brain Res.* 722: 145-152, 1996).

10 **[0037]** El ketoconazol es un agente de antimicótico oral con un amplio espectro de actividad y baja toxicidad que se usa en el tratamiento de enfermedades fúngicas (Sonino, In: Agarwal (Ed), *Hormone Antagonists*, Walter de Gruyter, Berlín, páginas 421-429, 1982; Tienpont et al., *Experientia* 35: 606-607, 1979). Este fármaco también inhibe las etapas de 11 β -hidroxilación y 18-hidroxilación en la síntesis de adrenocorticosteroides (Engelhardt et al., *Klin. Wochenschr.* 63: 607-612, 1985) y también puede funcionar como un antagonista del receptor de glucocorticoides (Loose et al., *J. Clin. Invest.* 72: 404-408, 1983). Además, los ensayos clínicos han sugerido que el ketoconazol (así como la metirapona) es eficaz en el tratamiento de la depresión hipercortisolémica que es resistente a la terapia convencional con antidepresivos (Ghadirian et al., *Biol., Psychiatry* 37: 369-375, 1995; Murphy et al., *J. Clin. Psychopharmacol.* 11: 121-126, 1991; Wolkowitz et al., *Am. J. Psychiatry* 150: 810-812, 1993).

20 **[0038]** Los agentes que inhiben la CRH incluyen [Met18, Lys23, Glu27,29,40, Ala32,41, Leu33,36,38] CRF9-41, que se abrevia como CRF(9-41) alfa-helicoidal y tiene la secuencia Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala (SEC ID N°: 1)) y fragmentos biológicamente activos o variantes de los mismos (Rivier et al., *Science* 224: 889, 1984). Otro agente que inhibe la CRH es [D-Phe12, Nle21,38, (α MeLeu37)] CRF(12-41), que se abrevia como D-Phe CRF12-41, y fragmentos biológicamente activos y variantes de los mismos. Otros agentes que inhiben la CRH incluyen Astressin®, CP-154,526; NB127914, Antalarmin®; CRA1000; CRA1001, y Antisauvagina-30. Véanse también las patentes de EE.UU. n° 6.326.463; N° 6.323.312; y N° 4.594.329.

25 **[0039]** Para inhibir la ACTH, puede administrarse una cantidad suficiente de ACTH para inhibir ACTH a través de inhibición por retroalimentación o por regulación por disminución del receptor de ACTH. Se pueden someter a ensayo compuestos para evaluar su capacidad de afectar a la ACTH en diversos ensayos, que incluyen ensayos de cultivos celulares usando, por ejemplo, células de la pituitaria anterior de rata en cultivo monocapa (véase *Endocrinol.* 91: 562, 1972).

30 **[0040]** Los agentes que inhiben la actividad dentro del eje HPA también incluyen antagonistas de la sustancia P (por ejemplo, [D-Arg1, D-Pro2, D-Trp7,9, Leu11]SP) y antagonistas de la vasopresina.

35 **[0041]** Tal como se ha indicado, además de metirapona, ketoconazol, u otro agente que inhibe el eje HPA, los agentes terapéuticos pueden incluir uno o más agentes que se dirigen a la corteza prefrontal dirigiéndose a GABA. Las benzodiazepinas (por ejemplo, oxazepam) son una clase de fármacos útiles a este respecto. Las benzodiazepinas están entre los fármacos más ampliamente prescritos para el tratamiento farmacológico de la ansiedad (Baldessarini, In: Hardman et al. (Eds), Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, Nueva York, páginas 399-430, 1996). Como algunos de los principales síntomas asociados a la abstinencia de cocaína a menudo incluyen la ansiedad, inquietud y agitación severas (Crowley, In: Fisher et al. (Eds), *Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 193-211, 1987; Gawin y Ellinwood, *Ann. Rev. Med.* 40: 149-161, 1989; Tarr y Macklin, *Pediatric Clinics of North America* 34: 319-331, 1987), las benzodiazepinas pueden ser útiles para aliviar estos síntomas negativos durante las etapas tempranas de la abstinencia, y una benzodiazepina incorporada en la terapias de combinación que se describen en la presente memoria se puede usar para tratar pacientes que presentan estos síntomas y otros similares (es decir, ansiedad, inquietud y agitación), ya sea en el contexto de una adicción o en conexión con otro suceso (por ejemplo, otro suceso neuropsiquiátrico, menopausia, o PMS). Estos fármacos también son útiles en la sala de emergencia para el tratamiento de algunas de las complicaciones médicas asociadas a la intoxicación por cocaína ya que las convulsiones a menudo son evidentes después de una sobredosis aguda. Estas convulsiones se pueden tratar de forma eficaz con diazepam intravenoso (Valium®) (Gay, *J. Psychoactive Drugs* 13: 297-318, 1981; Tarr y Macklin, *Pediatric Clinics of North America* 34: 319-331, 1987), y el diazepam se puede usar en las terapias de combinación que se describen en la presente memoria. La expresión del receptor de benzodiazepina se puede evaluar usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los receptores se pueden marcar con [³H]PK11195 (véase Javaid et al., *Biol. Psychiatry* 36: 44-50, 1994; véase también Chesley et al., *J. Clin. Psychiatry* 51: 404-406, 1990). Los datos que se describen a continuación sugieren adicionalmente que las benzodiazepinas median en determinados aspectos del refuerzo de cocaína en ratas.

55 **[0042]** Las benzodiazepinas o agentes útiles que se dirigen a la corteza prefrontal incluyen oxazepam, tal como se ha indicado anteriormente, así como clordiazepóxido, mirtazapina, atomoxetina, gabapentina (Neurontin™), muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrina, ácido valproico (Depakote™, tiagabina (Gabitril™, lamotrigina (Lamictal™, fenitoína (Dilantin™), carbamazepina (Tegretol™), y topiramato (Topamax™).

[0043] Otras benzodiazepinas útiles incluyen lorazepam (Ativan®), prazepam (Centrax®), flurazepam (Dalmane®), clonazepam (Klonopin®), clordiazepóxido (Librium®), halazepam (Paxipam®), temezepam (Restoril®), clorazepato (Tranxene®), diazepam (Valium®), y alprazolam (Xanax®). En el marco de la invención tal como se reivindica, el segundo agente es una benzodiazepina.

5 **[0044]** Cuando se incluye un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático, ese agente puede ser un beta bloqueador u otro tipo de agente antihipertensivo. Más específicamente, el agente puede ser sotalol (Betapace®), imolol (Blocadren®), carteolol (Cartrol®), carvedilol (Coreg®), nadolol (Corgard®), nadol/bendroflumetiazida (Corzide®), propranolol (Inderal®), propranolol/HCTZ (Inderide®), betaxolol (Kerlone®), penbutolol (Levatol®), metoprolol (Lopressor®), labetalol (Normodyne®), acebutolol (Sectral®), atenolol/HCTZ (Tenorctic®), atenolol (Tenormin®), timolol/HCTZ (Timolide®), metoprolol (Toprol®), labetalol (Trandate®), pindolol (Visken®), bisoprolol (Zebeta®), bisoprolol/HCTZ (Ziac®), esmolol (Brevibloc®), o combinaciones de los mismos.

10 **[0045]** Como alternativa, o además, cuando se incluye un agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático, éste puede ser un SSRI. Los SSRI disponibles en la actualidad, cualquiera de los cuales o cualquier combinación de los cuales se pueden usar en las presentes composiciones y métodos, incluyen citalopram (Celexa®), oxalato de escitalopram (Lexapro®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), y sertralina (Zoloft®).

15 **[0046]** Otros agentes que se dirigen al sistema nervioso simpático, y que se pueden clasificar como agentes ansiolíticos, son inhibidores de la angiotensina II, y estos agentes incluyen candasartán (Atacand®), eprosartán (Teveten®), irbesartán (Avapro®), losartán (Cozaar®), telmisartán (Micardis®), o valsartán (Diovan®).

20 **[0047]** Las benzodiazepinas son agentes ansiolíticos, y se incorporan en las presentes composiciones como un agente que se dirige a la corteza prefrontal.

[0048] La invención presenta sales, solvatos, o hidratos farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los presentes compuestos (es decir, de cualquiera de los compuestos sugeridos en la presente memoria, general o específicamente, para su uso en combinación), y análogos estructurales, polimorfos, y otras variantes farmacéuticamente útiles de los mismos, ya sea presentes en forma de cristales, molidos y estabilizados en forma de nanocristales, o en una forma no cristalina. Las otras variantes son complejos que contienen el compuesto (por ejemplo, metirapona) y una fracción dirigida, como se describe adicionalmente a continuación, o un marcador detectable (por ejemplo, el compuesto se puede unir a un compuesto fluorescente o puede incorporar un isótopo radioactivo).

25 **[0049]** *Agentes terapéuticos a base de ácidos nucleicos:* Como se describe en la presente memoria, los agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de las afecciones que se describen en la presente memoria también pueden ser ácidos nucleicos. Estos ácidos nucleicos pueden servir como el primer agente que se dirige al eje HPA mediante inhibición, directa o indirectamente, de la expresión de CRH, ACTH, o cortisol, y pueden servir como el segundo agente que se dirige a la corteza prefrontal mediante el aumento de GABA. Cuando se usa cualquiera o ambos del primer y segundo agente en combinación con un tercer agente que inhibe el sistema nervioso simpático, el "tercer" agente puede ser un ácido nucleico que inhibe la expresión de un neurotransmisor o de su receptor análogo dentro del sistema nervioso simpático (por ejemplo, el ácido nucleico puede inhibir la expresión de un receptor β adrenérgico).

30 **[0050]** Los ácidos nucleicos pueden ser "aislados" o "purificados" (es decir, no asociados más a algunas o todas las secuencias de ácido nucleico de flaqueo o componentes celulares a los que el ácido nucleico está asociado de forma natural *in vivo*). Por ejemplo, con respecto a una célula, tejido, u organismo al que se asoció de forma natural una vez, una secuencia de ácido nucleico útil como un agente terapéutico puede ser al menos pura al 50 % (por ejemplo, pura al 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o 99 %). Cuando se administra una secuencia de ácido nucleico de origen natural o modificada (por ejemplo, un ADNc), puede incluir algunas de las secuencias no codificantes 5' o 3' asociadas al gen de origen natural. Por ejemplo, un ácido nucleico aislado (ADN o ARN) puede incluir algunas o todas las secuencias no codificantes 5' o 3' que flanquean la secuencia de codificación (por ejemplo, la secuencia de ADN que se transcribe, o la secuencia de ARN a la que da lugar, el promotor o un potenciador en el ARNm). Por ejemplo, un ácido nucleico aislado puede contener menos de aproximadamente 5 kb (por ejemplo, menos de aproximadamente 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb, o 0,1 kb) de la secuencia 5' y/o 3' que flaquea de forma natural a la molécula de ácido nucleico en una célula en la que el ácido nucleico se produce de forma natural. En el caso en el que el ácido nucleico sea ARN o ARNm, es "aislado" o "purificado" a partir de una fuente natural (por ejemplo, un tejido) o un cultivo celular cuando está sustancialmente libre de los componentes celulares a los que se asocia de forma natural en la célula y, si la célula se cultivó, los componentes celulares y el medio en el que la célula se cultivó (por ejemplo, cuando el ARN o ARNm está en una forma que contiene menos de aproximadamente 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, o menos, de otros componentes celulares o medio de cultivo). Cuando se sintetizan químicamente, un ácido nucleico (ADN o ARN) es "aislado" o "purificado" cuando está básicamente libre de los precursores químicos o de otros agentes químicos usados en su síntesis (por ejemplo, cuando el ácido nucleico está en una forma que contiene menos de aproximadamente 20 %, 10 %, 5 %, 1 %, o menos, de precursores químicos u otros agentes químicos).

[0051] Los ácidos nucleicos útiles en las composiciones y métodos que se describen en la presente memoria pueden ser bicatenarios o monocatenarios y, por lo tanto, pueden ser una hebra sentido, una hebra antisentido, o una porción (es decir, un fragmento) de la hebra sentido o la antisentido. Los ácidos nucleicos se pueden sintetizar usando nucleótidos o análogos de nucleótidos o derivados convencionales (por ejemplo, nucleótidos sustituidos con acridina, inosina o fosforotioato), que pueden alterar la capacidad del ácido nucleico de emparejarse con secuencias complementarias o de resistir a las nucleasas. La estabilidad o la solubilidad de un ácido nucleico se puede alterar (por ejemplo, mejorar) mediante la modificación del fracción de base del ácido nucleico, fracción de azúcar, o cadena principal de fosfato. Por ejemplo, los ácidos nucleicos de la invención se pueden modificar tal como se enseña en Toulmé (*Nature Biotech.* 19: 17, 2001) o en Faria et al. (*Nature Biotech.* 19: 40-44, 2001), y la cadena principal de desoxirribosa fosfato de los ácidos nucleicos se puede modificar para generar ácidos nucleicos peptídicos (los PNA, en inglés; véase Hyrup et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 4: 5-23, 1996).

[0052] Los PNA son "miméticos" de ácido nucleico; la cadena principal natural de la molécula es reemplazada por una cadena principal pseudopeptídica y solamente se conservan las cuatro bases de nucleótidos. Esto permite la hibridación específica a ADN y ARN en condiciones de baja fuerza iónica. Los PNA se pueden sintetizar usando protocolos convencionales de síntesis de péptidos en fase sólida tal como se describe, por ejemplo en Hyrup et al. (véase arriba) y Perry-O'Keefe et al. (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 14670-675). Los PNA de los ácidos nucleicos que se describen en la presente memoria se pueden usar en aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. Por ejemplo, los PNA se pueden usar como agentes antisentido o antígenos para la modulación específica de secuencias de la expresión genética, por ejemplo, mediante la inducción de la detención de la transcripción o la traducción o inhibición de la replicación.

[0053] Los ácidos nucleicos se pueden incorporar en un vector (*por ejemplo*, un virus o plásmido de replicación autónoma) antes de la administración a un paciente. Además, se conocen constructos genéticos (por ejemplo, plásmidos, cósmidos, y otros vectores que transportan ácidos nucleicos) que incluyen un ácido nucleico de la invención en una orientación sentido o antisentido. Los ácidos nucleicos se pueden unir operativamente a una secuencia reguladora (por ejemplo, un promotor, potenciador, u otra secuencia para el control de la expresión, tal como una señal de poliadenilación) que facilita la expresión del ácido nucleico. El vector se puede replicar de forma autónoma o integrarse en un genoma huésped, y puede ser un vector vírico, tal como un retrovirus de replicación defectuosa, un adenovirus, o un virus adenoasociado. Además, cuando está presente, la secuencia reguladora puede dirigir la expresión constitutiva o específica de tejidos del ácido nucleico.

[0054] Los ácidos nucleicos pueden ser oligonucleótidos antisentido. Aunque son "antisentido" a la cadena de codificación de la secuencia específica, no necesitan unirse a una secuencia de codificación; también se pueden unir a una región de no codificación (por ejemplo, la región sin traducir 5' o 3'). Por ejemplo, el oligonucleótido antisentido puede ser complementario a la región que rodea el sitio de comienzo de la traducción de un ARNm (por ejemplo, entre las regiones -10 y +10 de un gen diana de interés o en o alrededor de la señal de poliadenilación). Además, la expresión genética se puede inhibir mediante la dirección a secuencias de nucleótidos complementarias a regiones reguladoras (por ejemplo, promotores y/o potenciadores) para formar estructuras de triple hélice que evitan la transcripción del gen en células diana (véase, en general, Helene, *Anticancer Drug Des.* 6: 569-84, 1991; Helene, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 660: 27-36, 1992; y Maher, *Bioassays* 14: 807-15, 1992). Las secuencias que pueden ser diana de forma satisfactoria de este modo se pueden aumentar mediante la creación de lo que se llama ácido nucleico en "zig zag" o "switchback". Las moléculas en zig zag se sintetizan de una forma alternada 5'-3', 3'-5', de tal manera que crean pares de bases primero con una cadena de un dúplex y a continuación con la otra, eliminando la necesidad de que un tramo considerable de purinas o pirimidinas esté presente en una cadena de un dúplex.

[0055] Los fragmentos que tienen en ocasiones sólo 9-10 nucleótidos (*por ejemplo*, 12-14, 15-17, 18-20, 21-23, o 24-27 nucleótidos; los ARNs por lo general tienen 21 nucleótidos) pueden ser útiles en composiciones y métodos que se describen en la presente memoria. Los ácidos nucleicos antisentido pueden ser ácidos nucleicos anoméricos, que forman híbridos bicatenarios específicos con ARN complementario en el que, al contrario que con las unidades b habituales, las hebras se disponen de forma paralela entre sí (Gaultier et al., *Nucleic Acids Res.* 15: 6625-6641, 1987; véase también Tanaka et al., *Nucl. Acids Res.* 22: 3069-3074, 1994). Como alternativa, los ácidos nucleicos antisentido pueden comprender un 2'-o-metilribonucleótido (Inoue et al., *Nucleic acids Res.* 15: 6131-6148, 1987) o un análogo de ARN-ADN quimérico (Inoue et al., *FEBS Lett.* 215: 327-330, 1987).

[0056] *Anticuerpos*: los anticuerpos y fragmentos de unión a antígenos de los mismos son útiles como agentes terapéuticos en las composiciones como se describe en la presente memoria. Estos anticuerpos pueden ser de la clase G (IgG), pero también se pueden usar anticuerpos IgM, IgD, IgA, IgE; lo que se necesita es que los anticuerpos se unan específicamente a una diana que se describe en la presente memoria y alteren a esa diana - bien sea mediante la potenciación o la inhibición de su actividad - de una forma que, de acuerdo con nuestros descubrimientos, confiera un beneficio clínico a un paciente al que se le administran. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos policlonales o monoclonales, y usamos los términos "anticuerpo" y "anticuerpos" para hacer referencia a anticuerpos completos o fragmentos de los mismos que son, o que incluyen, un dominio de unión a antígenos del anticuerpo completo. Por ejemplo, los anticuerpos útiles pueden carecer de la porción Fc; pueden ser anticuerpos de una sola cadena; o pueden ser fragmentos que consisten en (o que consisten básicamente en) el dominio de unión a antígenos variable del anticuerpo. Los anticuerpos pueden ser humanizados (mediante, por ejemplo, injerto de CDR)

o totalmente humanos.

[0057] Los métodos para producir anticuerpos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, tal como se ha indicado anteriormente, se pueden generar anticuerpos monoclonales humanos en ratones transgénicos portadores de los genes de inmunoglobulina humana en lugar de los del ratón. Se pueden usar los esplenocitos obtenidos a partir de estos ratones (después de la inmunización con un antígeno de interés) para producir hibridomas que segregan mAb humanos con afinidades específicas para epítomos de una proteína humana (véase, por ejemplo, el documento WO 91/00906, el documento WO 91/10741; el documento WO 92/03918; el documento WO 92/03917; Lonberg et al., *Nature* 368: 856-859, 1994; Green et al., *Nature Genet.* 7: 13-21, 1994; Morrison et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855, 1994; Bruggeman et al., *Immunol.* 7: 33-40, 1993; Tuaille et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3720-3724, 1993; y Bruggeman et al., *Eur. J. Immunol* 21: 1323-1326, 1991).

[0058] El anticuerpo también puede ser uno en el que la región variable, o una porción de la misma (por ejemplo, una CDR), se genera en un organismo no humano (por ejemplo, una rata o ratón). Por lo tanto, se conocen anticuerpos humanizados, con injertos de CDR y quiméricos que se generan en un organismo no humano y a continuación se modifican (por ejemplo, en la región constante o estructura variable) para disminuir la antigenicidad en un ser humano. Los anticuerpos quiméricos (es decir, anticuerpos en los que diferentes porciones tiene su origen en especies animales diferentes (por ejemplo, la región variable de un mAb murino y la región constante de una inmunoglobulina humana) se pueden producir por técnicas de recombinación conocidas en la técnica. Por ejemplo, un gen que codifica la región constante Fc de una molécula de anticuerpo monoclonal murino (o de otras especies) se puede digerir con enzimas de restricción para retirar la región que codifica el Fc murino, y la porción equivalente de un gen que codifica la región constante de Fc humano se puede sustituir por ella (véanse las solicitudes de patente europea N° 125.023; N° 184.187; N° 171.496; y N° 173.494; véanse también el documento WO 86/01533; la patente de EE.UU. N° 4.816.567; Better et al., *Science* 240: 1041-1043, 1988; Liu et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 3439-3443, 1987; Liu et al., *J. Immunol.* 139: 3521-3526, 1987; Sun et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 214-218, 1987; Nishimura et al., *Cancer Res.* 47: 999-1005, 1987; Wood et al., *Nature* 314: 446-449, 1985; Shaw et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 80: 1553-1559, 1988; Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851, 1984; Neuberger et al., *Nature* 312: 604, 1984; y Takeda et al., *Nature* 314: 452, 1984).

[0059] Un fragmento de unión a antígenos puede ser: (i) un fragmento Fab (es decir, un fragmento monovalente que consta de los dominios VL, VH, CL y CH1); (ii) un fragmento F(ab')₂ (es decir, un fragmento bivalente que contiene dos fragmentos Fab unidos mediante un enlace disulfuro a la región de bisagra); (iii) un fragmento Fd que consta de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consta de los dominios VL y VH de una sola rama de un anticuerpo, (v) un fragmento dAb (Ward et al., *Nature* 341: 544-546, 1989), que consta de un dominio VH; y (vi) una región determinante de la complementariedad (CDR) aislada.

[0060] Los vectores de expresión se pueden usar para producir las proteínas, que incluyen anticuerpos, *ex vivo* (por ejemplo, las proteínas se pueden purificar a partir de sistemas de expresión tales como los que se describen en la presente memoria) o *in vivo* (por ejemplo, en organismos completos).

[0061] *Formulaciones y dosificaciones:* Los agentes identificados que se dirigen al eje HPA, la corteza prefrontal y/o el sistema nervioso simpático se pueden administrar a un paciente en dosis terapéuticamente eficaces para prevenir, tratar o mejorar cualquiera de los trastornos o afecciones que se describen en la presente memoria, es decir, una adicción, trastorno por estrés postraumático o depresión. Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a una cantidad del agente o combinación de agentes suficiente para mejorar al menos uno de los signos o síntomas del trastorno o afección.

[0062] Muchos de los agentes útiles en el contexto de la presente invención se han usado anteriormente para tratar pacientes por otras razones. Cuando se dispone de información sobre la dosificación, se puede usar para ayudar a determinar las dosis eficaces de los agentes en las combinaciones que se describen en la actualidad. La dosis usada para tratar a un paciente de una adicción, o uno de los otros trastornos, puede ser la misma que la dosis que se ha usado anteriormente para otra indicación. Las dosis también pueden diferir. Por ejemplo, las dosificaciones eficaces necesarias en conexión con las terapias de combinación pueden ser inferiores a las que se han validado anteriormente como seguras y eficaces.

[0063] La toxicidad y la eficacia terapéutica de los agentes se pueden determinar, si fuera necesario, mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o en animales experimentales. Por ejemplo, los animales de laboratorio tales como roedores y primates no humanos se pueden usar para determinar la DL₅₀ (la dosis letal al 50 % de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se puede expresar como la relación DL₅₀:DE₅₀. Los compuestos que presentan índices terapéuticos altos, por lo general, son preferibles.

[0064] Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivos celulares y estudios animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación

usada y de la vía de administración usada. Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos en cultivos celulares (por ejemplo, ensayos diseñados para determinar si un ácido nucleico, agente a base de ácidos nucleicos, o una proteína tal como un anticuerpo inhibe (o estimula) la expresión o la actividad del ligando o del receptor que se pretende inhibir (o estimular)).

[0065] Una dosis se puede formular en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración en plasma circulante que incluye la CI_{50} (es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue la mitad de la inhibición máxima de los síntomas) tal como se determina en cultivos celulares. Dicha información se puede usar para determinar de forma más precisa las dosis útiles (por ejemplo, dosis terapéuticamente eficaces) en seres humanos. Los niveles en plasma se pueden medir, por ejemplo, por cromatografía líquida de alto rendimiento.

[0066] Una de las mayores preocupaciones en el tratamiento de la adicción a las drogas es la alta tasa de reincidencia. Este fenómeno se puede ensayar en animales durante el restablecimiento, que es un modelo preclínico ampliamente considerado de la propensión a la recaída al consumo de drogas, y modelos animales de restablecimiento se pueden usar para determinar adicionalmente y definir dosis eficaces de los agentes que se describen en la presente memoria. Por ejemplo, se puede enseñar a los animales a que se autoadministren una droga hasta que el consumo estable de la droga se mantenga y a continuación se someten a períodos prolongados de extinción del entrenamiento o abstinencia. Una vez que los criterios de extinción se cumplen, o tras un periodo específico de abstinencia, se toma la capacidad de estímulos específicos para el restablecimiento en respuesta a la manipulación asociada anteriormente a la administración de infusiones de drogas como una medida de búsqueda de drogas. Este restablecimiento del comportamiento de búsqueda de drogas puede ser provocado por inyecciones de preparación de la propia droga en ratas y en monos (Stewart, J. *Psychiatr. Neurosci.* 25: 125-136, 2000) o por exposición a breves períodos de descarga eléctrica intermitente en las patas en ratas (Shaham et al., *Brain Res. Rev.* 33: 13-33, 2000; Stewart, J. *Psychiatr. Neurosci.* 25: 125-136, 2000). La reexposición aguda a la droga autoadministrada (de Wit, *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 4: 5-10, 1996) y la exposición al estrés (Shiffman y Wills, *Coping and Substance Abuse*, Academic Press, Orlando, 1985; Lamon y Alonzo, *Addict. Behav.* 22: 195-205, 1997; Brady y Sonne, *Alc. Res. Health* 23: 263-271, 1999; Sinha, *Psychopharmacol.* 158: 343-359, 2001; y Sinha et al., *Psychopharmacol.* 142 1999), o simplemente la presentación de formación de imágenes relacionadas con el estrés (Sinha et al., *Psychopharmacol.* 158: 343-359, 2000), también se han identificado como sucesos potentes para provocar recaída en la búsqueda de drogas en seres humanos.

[0067] En los estudios que se describen a continuación, encontramos inicialmente una dosis de cada uno de metirapona y oxazepam que redujo la autoadministración de cocaína sin producir efectos no específicos de debilitación sobre otros comportamientos. A continuación, redujimos la dosis a la mitad hasta que encontramos una dosis de cada fármaco que ya no afectaba a la autoadministración de cocaína o a cualquier otro comportamiento observable (es decir, una dosis ineficaz). Cuando combinamos a continuación las dosis ineficaces de los dos fármacos, la autoadministración de cocaína se redujo. Esto sugiere que, aunque los dos fármacos producen sus efectos a través de diferentes mecanismos, los efectos son aditivos. Por lo tanto, concluimos que la combinación de fármacos que afectan al eje HPA a través de diferentes mecanismos puede producir un efecto aditivo sobre la recompensa de cocaína. Además, mediante la combinación de estos fármacos a concentraciones que no tienen efecto cuando los fármacos se administran por sí solos, podemos minimizar los efectos secundarios tóxicos potenciales (por ejemplo, disminuciones excesivas en el cortisol en plasma con metirapona y la propensión al abuso de benzodiazepinas) que pueden estar asociados a estos compuestos. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden incluir combinaciones de agentes terapéuticos, uno o ambos de los cuales están presentes a un nivel de dosificación inferior que el que sería necesario para conseguir un efecto si el agente se hubiera administrado solo; las dosificaciones pueden ser aditivas.

[0068] Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular de cualquier manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Por lo tanto, los agentes, que incluyen compuestos y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables, se pueden formular para la administración por vía oral o parenteral.

[0069] Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); agentes disgregantes (por ejemplo, fécula de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos pueden estar revestidos mediante métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones; jarabes o suspensiones, o se pueden presentar en forma de un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos

de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes si fuera apropiado.

[0070] Las preparaciones para administración oral se pueden formular adecuadamente para dar liberación controlada del compuesto o compuestos activos (a los que podemos hacer referencia en la presente memoria como "agente o agentes terapéuticos").

[0071] Los agentes, que incluyen compuestos (por ejemplo, moléculas orgánicas pequeñas) se pueden formular para administración parenteral por inyección (por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua). Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación individual, (por ejemplo, en ampollas o en envases de dosis múltiples) con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril sin pirógenos) antes de su uso.

[0072] Además de las formulaciones que se han descrito anteriormente, los agentes también se pueden formular para una preparación de liberación prolongada. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular) o por inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los agentes se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados moderadamente solubles, por ejemplo, en forma de una sal moderadamente soluble.

[0073] Las composiciones también se pueden formular para otras vías de administración, que incluyen intranasal, tópica, y a través de la mucosa (por ejemplo, mediante administración sublingual).

[0074] Las composiciones, si se desea, se pueden presentar en un envase o en un dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación individual que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o el dispositivo dispensador pueden estar acompañados de instrucciones para la administración. Diversas formas de presentación (por ejemplo, presentación por medio de envases y dispensadores) están dentro del alcance de la presente invención. También se describe en la presente memoria que los ácidos nucleicos, que incluyen ácidos nucleicos antisentido, se pueden administrar por vía sistémica y, si fuera así, se pueden modificar para dirigirse a células seleccionadas dentro del eje HPA, la corteza prefrontal y/o el sistema nervioso simpático. Por ejemplo, los ácidos nucleicos antisentido se pueden unir a anticuerpos o a otras proteínas (por ejemplo, ligandos del receptor) que se unirán específicamente a receptores de la superficie celular u otros componentes asociados al tipo de células diana. De forma análoga, los ácidos nucleicos pueden incluir agentes que facilitan su transporte a través de la membrana celular (véase, por ejemplo, Letsinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 6553-6556, 1989; Lemaître et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 648-652, 1987; y el documento WO 88/09810) o la barrera hematoencefálica (véase, por ejemplo, el documento WO 89/10134). Además, los ácidos nucleicos se pueden modificar con agentes de intercalado (Zon, *Pharm. Res.* 5:539-549, 1988). Los ácidos nucleicos antisentido también se pueden administrar a las células usando vectores que se describen en la presente memoria. Para conseguir concentraciones intracelulares suficientes de ácidos nucleicos antisentido, se pueden expresar en vectores que tienen un promotor fuerte (por ejemplo, un promotor fuerte pol II o pol III).

[0075] En la presente memoria se desvelan composiciones farmacéuticas que incluyen un primer agente que se dirige al eje HPA y un segundo agente que se dirige a la corteza prefrontal. El primer agente puede ser un agente que inhibe la CRH, que inhibe la ACTH y/o que inhibe el cortisol y el segundo agente puede ser un agente que aumenta la expresión, secreción o actividad de GABA, es un mimético de GABA, y/o inhibe el metabolismo de GABA. El primer y/o el segundo agente pueden ser un compuesto químico. En el marco de la invención que se reivindica, el primer agente es metirapona (Metopirone®) o ketoconazol (Nizoral®) o una sal, solvato, hidrato, análogo estructural, o polimorfo de los mismos. El segundo agente es una benzodiazepina (por ejemplo, oxazepam o clordiazepóxido) o una sal, solvato, hidrato, análogo estructural, o polimorfo de los mismos. Otros segundos agentes que se describen en la presente memoria, pero que no forman parte de la invención que se reivindica, son mirtazapina o atomoxetina o sales; solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales, o polimorfos de los mismos. Otro segundo agente útil es gabapentina (Neurontin™) o una sal, solvato, hidrato, profármaco, análogo estructural, o polimorfo de los mismos, o es muscimol o baclofeno o sales, solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales, o polimorfos de los mismos. Dichos segundos agentes adicionales son: progabida, riluzol, baclofeno, vigabatrina, ácido valproico (Depakote™), tiagabina (Gabitril™), lamotrigina (Lamictal™, fenitoína (Dilanfin™), carbamazepina (Tegretol™), y topiramato (Topamax™) o sales, solvatos, hidratos, profármacos, análogos estructurales, o polimorfos de los mismos. Cualquiera de las composiciones farmacéuticas se puede formular para administración oral o para administración intravenosa. La cantidad del primer agente o la cantidad del segundo agente en una dosificación individual puede ser inferior a la cantidad del primer agente o el segundo agente que actualmente o por lo general se prescribe para un paciente que necesita la misma dosificación individual. La combinación de los agentes puede permitir su administración a dosificaciones que son inferiores a las que se esperan dadas las dosificaciones que se prescriben normalmente en la actualidad. Por ejemplo, una composición

farmacéutica puede incluir aproximadamente 5-60 mg de oxazepam y aproximadamente 230-1000 mg de metirapona (Metopirone®) en forma de dosificación individual. Cualquiera de estas composiciones puede incluir adicionalmente un tercer agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático. El tercer agente puede ser un beta bloqueador (por ejemplo, sotalol (Betapace®), imolol (Blocadren®), carteolol (Cartrol®), carvedilol (Coreg®), nadolol (Corgard®), nadol/bendroflumetazida (Corzide®), propranolol (Inderal®), propranolol/HCTZ (Inderide®), betaxolol (Kerlone®), penbutolol (Levatol®), metoprolol (Lopressor®), labetalol (Normodyne®), acebutolol (Sectral®), atenolol/HCTZ (Tenoretic®), atenolol (Tenormin®), timolol/HCTZ (Timolide®), metoprolol (Toprol®), labetalol (Trandate®), pindolol (Visken®), bisoprolol (Zebeta®), bisoprolol/HCTZ (Ziac®), o esmolol (Brevibloc®)) u otro compuesto ansiolítico (por ejemplo, un SSRI tal como citalopram (Celexa®), oxalato de escitalopram (Lexapro®), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Paxil®), fluoxetina (Prozac®), o sertralina (Zoloft®)). El compuesto o agente ansiolítico también puede ser un inhibidor de la angiotensina II (por ejemplo, candasartán (Atacand®), eprosartán (Teveten®), irbesartán (Avapro®), losartán (Cozaar®), telmisartán (Micardis®), o valsartán (Diovan®)).

[0076] Las composiciones concentradas, adecuadas para envío, almacenamiento, y posterior dilución también se encuentran dentro de la invención.

[0077] Las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente se pueden usar en los métodos que se describen en la presente memoria, que incluyen los que siguen a continuación, y para los fines de uso que se describen a continuación (por ejemplo, para su uso en la preparación de un medicamento y/o en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno o afección que se describe en la presente memoria).

[0078] *Métodos de tratamiento:* Tal como se ha indicado, las composiciones que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar a pacientes que padecen un trastorno asociado a la actividad anómala en el eje HPA. Los métodos de tratamiento pueden incluir diversas etapas, una de las cuales puede constituir la identificación de un paciente en necesidad de tratamiento. Los médicos son muy capaces de examinar y diagnosticar a pacientes de los que se sospecha que padecen adicción y/o otras de las afecciones que se describen en la presente memoria. Después de un diagnóstico, que se puede hacer como alternativa, el médico puede prescribir una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un primer agente que se dirige al eje HPA y un segundo agente que se dirige la corteza prefrontal). El paciente puede tener, o se puede diagnosticar como que tiene, una adicción a una sustancia tal como alcohol, un estimulante químico, un analgésico con receta médica (o prescrita), o una droga derivada de plantas de origen natural. El estimulante químico puede ser cocaína, una anfetamina, metanfetamina, o clorhidrato de metilamfetamina cristalina, o metilfenidato. Cuando los análogos de drogas específicas son adictivos, las adicciones a esos análogos también se pueden tratar.

[0079] El fármaco puede ser también un barbitúrico (por ejemplo, tiamil (Surital®), tiopental (Pentothal®), amobarbital (Amyta®), pentobarbital (Nembutal®), secobarbital (Seconal®), Tuinal (un producto de combinación de amobarbital/secobarbital), butalbital (Fiorina®), butabarbital (Butisol®), talbutal (Lotusate®), aprobarbital (Alurate®), fenobarbital (Luminal®), y mefobarbital (Mebaral®)), u opiáceos (*por ejemplo*, heroína, codeína, hidrocodona).

[0080] Las drogas derivadas de plantas de origen natural incluyen marihuana y tabaco. Las composiciones que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar generalmente a pacientes adictos a estas sustancias y/o a un ingrediente más específico en las mismas (por ejemplo, la nicotina en el tabaco). La adicción también se puede manifestar como adicción a una actividad tal como juego, sexo o una actividad sexual, o sobrealimentación (que puede estar asociada a un trastorno de alimentación o puede dar como resultado obesidad). Más generalmente, y no formando parte de la invención que se reivindica, los trastornos de alimentación y de sueño se encuentran entre los susceptibles de tratamiento con las presentes composiciones. Los trastornos de alimentación incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón compulsivo y trastornos de alimentación que no se especifican de otro modo (EDNOS, en inglés). Varios estudios han examinado la función del eje HPA en la anorexia nerviosa. Un hallazgo principal es el del hipercortisolismo, asociado a un aumento de los niveles de hormona de liberación de corticotropina central y niveles de circulación normales de la hormona adrenocorticotrópica. Aunque diagnosticar la anorexia nerviosa puede ser difícil, los pacientes con este trastorno presentan una disfunción endocrina, a menudo evidente en forma de amenorrea, regulación anómala de la temperatura, niveles anómalos de hormona de crecimiento, y alimentación anómala. Los presentes métodos pueden incluir una etapa de identificación de un paciente con necesidad de tratamiento, y estas características serían, o se encontrarían probablemente entre, las usadas por los médicos para diagnosticar la anorexia nerviosa.

[0081] De forma análoga en general, las presentes composiciones se pueden usar para tratar a pacientes que tienen el síndrome de Prader Willi, y los métodos para tratar a dichos pacientes están dentro del alcance de la invención.

[0082] Los trastornos del sueño incluyen insomnio, trastorno del sueño por apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas (RLS, en inglés) y trastorno de movimiento límbico periódico (PLMD, en inglés), y narcolepsia.

[0083] Los pacientes susceptibles de tratamiento de acuerdo con la invención que se reivindica incluyen los que padecen ansiedad asociada al trastorno de estrés postraumático (TEPT). Cuando la afección es depresión, puede ser depresión asociada al trastorno depresivo mayor o distimia, depresión bipolar, o puede estar asociada a una

afección médica o abuso de sustancias. El riesgo de desarrollar depresión u otros trastornos afectivos graves se determina mediante una compleja interacción entre susceptibilidad genética, exposiciones ambientales y envejecimiento.

5 **[0084]** Otros pacientes susceptibles de tratamiento que no forman parte de la invención que se reivindica incluyen los que padecen esquizofrenia; aquéllos con un trastorno de déficit de atención (por ejemplo, ADD o ADHD); los que experimentan menopausia; y los que padecen un síndrome relacionado con el ciclo menstrual (por ejemplo, PMS).

10 **[0085]** Los trastornos y sucesos que se describen en la presente memoria se pueden clasificar de formas diversas y se pueden relacionar entre sí de diferentes maneras. Por ejemplo, la ansiedad social puede contribuir a un trastorno de alimentación y otras afecciones asociadas con la ansiedad, tales como los TEPT, se pueden manifestar en forma de un trastorno del sueño. Los pacientes diagnosticados como clínicamente deprimidos también pueden experimentar trastornos del sueño. La adicción, que se ha clasificado como un trastorno progresivo, puede comenzar con la autoadministración de una droga con receta médica o sin receta médica para aliviar un síntoma de otro trastorno neuropsiquiátrico. Por ejemplo, un paciente se puede autoadministrar alcohol o marihuana en el caso de una depresión o ansiedad o una ayuda para el sueño para tratar la dificultad para dormir como un resultado de los mismos. Las relaciones entre los trastornos y las afecciones o síntomas relacionados pueden fluir también en diferentes direcciones. Por ejemplo, la activación crónica del eje HPA en insomnio pone a las personas que padecen insomnio en riesgo, no sólo de trastornos mentales (es decir, ansiedad crónica y depresión), sino también de morbilidad médica significativa asociada a dicha activación. El insomnio es, de lejos, el trastorno del sueño más comúnmente encontrado en la práctica médica. Ya sea como un síntoma de diversos trastornos psiquiátricos o médicos, o como el resultado de una situación de estrés, el insomnio crónico y severo es percibido por el paciente como un trastorno distinto (véase Vgontzas et al., *J. Clin. Endocrinol. Metabl.* 86: 3787-3794, 2006). Los trastornos del sueño, que incluyen insomnio, pueden ocurrir durante la menopausia o cuando un paciente padece PMS.

25 **[0086]** Así como puede existir alguna superposición en la clasificación de las indicaciones que se describen en la presente memoria, puede existir alguna superposición en la naturaleza de los agentes aplicados y/o en la manera en la que se clasifican. Por ejemplo, y tal como se ha indicado anteriormente, las benzodiazepinas se pueden usar como el "segundo" agente para dirigirse a la corteza prefrontal. Las benzodiazepinas también se pueden clasificar como fármacos antiansiedad y, por lo tanto, son adecuadas como el "tercer" agente que se describe en la presente memoria cuando pertenecen a composiciones y métodos que no forman parte de la invención que se reivindica.

30 **[0087]** El éxito del tratamiento se puede evaluar de una diversidad de formas, que incluyen medidas objetivas (por ejemplo, cuando el paciente es adicto a una sustancia o actividad, una reducción en la frecuencia o gravedad de la autoadministración de drogas u otra actividad adictiva), una mejora general de la salud (por ejemplo, una mejora de la presión sanguínea, función renal, función hepática o recuento sanguíneo) y/o medidas subjetivas (por ejemplo, un informe del paciente de menor deseo de una sustancia o actividad o una mejor sensación de bienestar (por ejemplo, cuando el paciente padece TEPT relacionado con ansiedad, un informe de ansiedad reducida, un mejor estado de ánimo, una mejor sensación de bienestar, o una mayor capacidad para afrontar los agentes estresantes diarios)). Cuando la afección tratada es un trastorno de alimentación o un trastorno del sueño, el tratamiento se puede evaluar mediante el juicio del retorno eficaz a (o retorno a) la alimentación o a patrones de sueño normales.

40 **[0088]** En realizaciones específicas, la invención presenta métodos para tratar a un paciente que padece un trastorno asociado a la actividad anómala en el eje HPA. El método puede incluir las etapas de: (a) identificar a un paciente con necesidad de tratamiento; y (b) administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que se describe en la presente memoria. El trastorno se selecciona entre adicción, TEPT o depresión; el trastorno puede ser una adicción a una sustancia (por ejemplo, un estimulante químico tal como un opiáceo (por ejemplo, heroína, codeína, hidrocodona, o análogos de los mismos), nicotina, alcohol, analgésico con receta médica, o drogas derivadas de plantas de origen natural, tales como nicotina). El estimulante químico también puede ser cocaína, una anfetamina, una metanfetamina, metilfenidato, o análogos de los mismos.

45 **[0089]** El trastorno también puede ser una adicción a una actividad tal como el juego o la participación en una actividad sexual o ingesta excesiva de alimentos.

50 **[0090]** Cuando el paciente padece ansiedad, la ansiedad está asociada a el trastorno por estrés postraumático (TEPT). Cuando el paciente padece depresión, la depresión puede estar asociada a un trastorno depresivo mayor o a distimia, a una depresión bipolar, o una afección médica o abuso de sustancias.

55 **[0091]** La invención presenta el uso de las composiciones que se describen en la presente memoria formando parte de la invención que se reivindica, en la preparación de un medicamento. La invención presenta adicionalmente el uso de las composiciones que se describen en la presente memoria en la preparación de un medicamento para el tratamiento de adicción; depresión; y/o TEPT. En lo sucesivo, todos los ejemplos que pertenecen a CP-154 526, muscimol, y/o ketoconazol como un primer agente en modos de adicción no forman parte de la invención que se reivindica y se deberían considerar como comparativos de los mismos.

Ejemplos

[0092] *Los efectos de farmacoterapia de combinación a dosis bajas en la autoadministración de cocaína en ratas:* los estudios que se describen aquí examinan una farmacoterapia de combinación, acorde con la que se describe en la presente memoria, para el tratamiento de adicciones (más específicamente, abuso de cocaína). Usando este planteamiento, dos compuestos, que se cree que usan mecanismos divergentes de acción para producir en última instancia efectos similares en las respuestas a agentes estresantes en el organismo, se administran en conjunto a dosis que no son eficaces, o mucho menos eficaces, solas. Las ratas Wistar macho adulto se entrenaron bajo un programa alterno, múltiple de autoadministración de cocaína y alimento. Este programa consistía en periodos alternantes de acceso a cocaína y refuerzo de alimento. En algunos casos, como se describe adicionalmente a continuación, se sometieron a ensayo tres dosis de cocaína (0,125, 0,25, o 0,50 mg/kg/infusión). Las ratas también se entrenaron periódicamente con sustitución salina (extinción de cocaína) y extinción de alimentos durante la misma sesión.

[0093] Estos estudios apoyan la conclusión de que el tratamiento previo con los inhibidores de la síntesis de corticosterona metirapona y ketoconazol, las benzodiazepinas clordiazepóxido, alprazolam y oxazepam, y el antagonista del receptor de CRH CP-154,526 todos disminuyen la autoadministración de cocaína y el restablecimiento de la búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Creemos que la farmacoterapia de combinación reduce la probabilidad de recaídas mediante la atenuación de aumentos inducidos por señales en la actividad dentro del eje HPA, reduciendo por lo tanto la secreción inducida por señales de CRH, ACTH y cortisol (corticosterona), y mediante la disminución de alteraciones inducidas por señales en la actividad en la corteza prefrontal.

[0094] *Combinaciones sometidas a ensayo:* Las combinaciones de fármacos que sometimos a ensayo incluyen:

(1) metirapona y oxazepam; (2) ketoconazol y alprazolam; (3) ketoconazol y oxazepam; (4) metirapona y alprazolam; (5) muscimol y CP-154,526; y (6) muscimol y metirapona. Las combinaciones de fármacos consisten en al menos un fármaco de cada clase (por ejemplo, metirapona y oxazepam). Tal como se ha indicado, los fármacos se combinaron a dosis por debajo de su dosis normalmente eficaz, y apareció un efecto aditivo o sinérgico.

[0095] *Entrenamiento para autoadministración de cocaína:* En nuestro modelo, las ratas se expusieron a periodos alternos de 15 minutos de acceso a autoadministración de cocaína y refuerzo alimentario. El alimento se usó para controlar los posibles efectos de ataxia no específicos de los fármacos y combinaciones. El fármaco o combinación de fármacos ideal es uno que reduce la autoadministración de cocaína sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. El otro modelo preclínico que usamos es el restablecimiento inducido por señales del modelo de recaída en la búsqueda de cocaína extinguida. En este modelo, las ratas se entrenan para autoadministrarse cocaína y la capacidad de señales condicionadas en el entorno para restablecer la respuesta extinguida se evalúa y se toma como una medida de la recaída.

[0096] Más específicamente, se implantaron en ratas Wistar macho adultas catéteres yugulares crónicos. Después de la recuperación de la cirugía, la rata se entrenó para responder en un programa alterno, múltiple de refuerzo de alimentación y autoadministración de cocaína. La respuesta mantenida de alimento se usó para controlar los efectos motores no específicos de los diversos tratamientos. Para el componente de alimentación del programa, la luz de estímulo situada por encima de la palanca de respuesta de alimento se iluminó para indicar la disponibilidad de refuerzo de alimento. Inicialmente, cada bajada de la palanca de respuesta de alimento dio como resultado un breve oscurecimiento de la luz de estímulo de alimento (0,6 segundos) y la administración de un gránulo de alimento (45 mg). Un tiempo de espera de 25 segundos siguió a la administración de cada gránulo de alimento. Durante este tiempo de espera, la luz de estímulo se oscureció y las respuestas en la palanca de alimento se contaron pero no hubo consecuencias programadas. La respuesta sobre la otra palanca (cocaína) durante el componente de alimento tampoco tuvo consecuencias programadas. El requisito de respuesta para la palanca de alimento se aumentó gradualmente durante varias sesiones desde refuerzo continuo hasta un programa de relación fija de cuatro mediante el cual se necesitaban cuatro respuestas para la presentación del alimento. Después de 15 minutos de acceso al alimento, todas las luces de estímulo de la cámara se oscurecieron durante un tiempo de espera de 1 minuto. Después del tiempo de espera, la luz de estímulo sobre la palanca de respuesta de cocaína se iluminó para indicar la disponibilidad de cocaína (0,125, 0,25, o 0,5 mg/kg/infusión). Inicialmente, cada bajada de la palanca de respuesta de cocaína dio como resultado un breve oscurecimiento de la luz de estímulo y una infusión de cocaína (200 μ l administrados durante 5,6 segundos). Un período de tiempo de espera de 20 segundos siguió a cada infusión. El requisito de respuesta para la cocaína se aumentó gradualmente hasta un programa de refuerzo de relación fija de cuatro. Después de 15 minutos de acceso a cocaína y un tiempo de espera de 1 minuto, se permitió de nuevo que las ratas tuvieran acceso durante 15 minutos al componente de alimento del programa. El acceso al alimento y a cocaína se alternó de esta manera cada 15 minutos durante las sesiones de comportamiento de dos horas de modo que cada rata se expuso a alimento y a cocaína durante cuatro períodos de 15 minutos cada uno. Cada sesión de comportamiento comenzó con acceso de 15 minutos a alimento o cocaína, y esto se alternó diariamente. Se establecieron valores de referencia estables de respuesta cuando el número total de presentaciones de cocaína y alimento, así como el número de presentaciones durante cada una de las cuatro exposiciones cada sesión, variaron menos del 10 % durante tres sesiones consecutivas. Como mínimo se sometieron a ensayo tres dosis diferentes de cocaína (por ejemplo, 0,125, 0,25, y 0,5 mg/kg/infusión). Las ratas se entrenaron primero para la autoadministración de 0,25 mg/kg/infusión, nuestra dosis convencional de cocaína. Cuando la respuesta se

estabilizó, la dosis se cambió a 0,125 o 0,5 mg/kg/infusión según fuera apropiado. Hemos descubierto que inicialmente, las ratas entrenadas con esta dosis moderada de cocaína (es decir, 0,25 mg/kg/infusión) acelera la estabilidad con la dosis inferior (es decir, 0,125 mg/kg/ infusión).

5 **[0097]** Una vez que se obtuvieron valores de referencia estables de respuesta, las curvas de dosis-respuesta para los diversos compuestos se generaron individualmente para cada rata. Las ratas se trataron con cada dosis al menos dos veces con un mínimo de dos días de autoadministración de cocaína al valor de referencia intercalados entre cada ensayo. Cada grupo de ratas se sometió a ensayo solamente con dos de los compuestos de ensayo para minimizar los efectos potenciales remanentes. La dosis mínimamente eficaz que redujo la autoadministración de cocaína en al menos un 50 % sin afectar a la respuesta mantenida con alimento (es decir, la dosis alta) se determinó para cada compuesto. La dosis seleccionada para los experimentos de combinación de fármacos fue la mitad de la dosis mínimamente eficaz, y esta dosis también tuvo que producir una disminución inferior al 10 % en la autoadministración de cocaína (es decir, una dosis ineficaz). Si la mitad de la dosis mínimamente eficaz reducía la autoadministración de cocaína en más del 10 %, entonces la dosis se reducía de nuevo otra vez a la mitad. Por ejemplo, la dosis mínimamente eficaz de ketoconazol fue 25 mg/kg, y hemos usado satisfactoriamente 12,5 mg/kg en nuestros estudios con alprazolam y oxazepam. Esta dosis (12,5 mg/kg) no tiene efecto en la respuesta mantenida con alimento o cocaína cuando se somete a ensayo de forma aislada, pero reduce significativamente la autoadministración de cocaína cuando se combina con una dosis ineficaz del mismo modo de alprazolam (es decir, 1,0 mg/kg, intraperitoneal) u oxazepam (10 mg/kg, intraperitoneal). Este razonamiento guió la selección de las dosis de cada uno de los compuestos en los estudios de combinación. Cada grupo experimental constó de entre 8 y 10 ratas.

25 **[0098]** *Restablecimiento inducido por señales de búsqueda de cocaína extinguida:* Los experimentos que se describen en la presente memoria se diseñaron para investigar si las combinaciones de fármacos identificadas como eficaces en la reducción de la autoadministración de cocaína también bloquearían la capacidad de las señales condicionadas para restablecer el comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido. Se implantaron a ratas Wistar adultas macho catéteres yugulares crónicos y se entrenaron para la autoadministración de cocaína (0,25 mg/kg/infusión) mediante la presión de una de las palancas de respuesta en la cámara experimental (es decir, la palanca "activa" o "cocaína") bajo un programa de relación fija cuatro (FR4) de refuerzo durante sesiones de 2 horas diariamente realizadas 5 días a la semana. Al comienzo de cada sesión, ambas palancas se extendieron en la cámara y la luz de estímulo sobre la palanca activa se iluminó para indicar la disponibilidad de cocaína. Inicialmente, cada bajada de la palanca activa dio como resultado una infusión intravenosa de cocaína y la presentación simultánea de un estímulo compuesto de tono y luz (es decir, la señal condicionada o el refuerzo secundario). Un periodo de tiempo de espera de 20 segundos siguió a cada infusión. La luz de estímulo sobre la palanca activa y el estímulo compuesto de luz y tono se extinguieron durante el periodo de tiempo de espera, y la luz por encima de la palanca activa se iluminó una vez que el tiempo de espera finalizó. Cuando la respuesta sobre la palanca activa varió menos del 20 % durante dos días consecutivos, el requisito de respuesta aumentó a FR2. Cuando se observó una estabilidad similar en el programa FR2 o refuerzo, el requisito de respuesta se elevó a la relación final de cuatro. El criterio para la respuesta estable en el programa FR4 de refuerzo fue un mínimo de 10 días de exposición a este programa que concluyó con al menos tres días consecutivos cuando la respuesta varió en menos del 10 %. Se contaron las respuestas sobre la palanca inactiva pero no dio como resultado consecuencias programadas en ningún momento. Una vez que se observó autoadministración estable de cocaína, las ratas se expusieron a la extinción; las ratas se colocaron en las cámaras de comportamiento, pero la respuesta sobre la palanca de "cocaína" (activa) no produjo consecuencias programadas. El entrenamiento de extinción continuó hasta que la respuesta disminuyó a menos del 20 % de autoadministración del valor de referencia. A continuación, el ensayo de restablecimiento comenzó. Las ratas se colocaron en las cámaras experimentales, ambas palancas de respuesta se extendieron en la cámara, y la luz de estímulo sobre la palanca "activa" se iluminó mientras como durante el entrenamiento de autoadministración. Durante el restablecimiento, la respuesta sobre la palanca "activa" dio como resultado una presentación de 5,6 segundos del refuerzo condicionado (es decir, el estímulo compuesto de luz y tono que se había emparejado con la cocaína durante la autoadministración). Las respuestas sobre la palanca "inactiva" se contaron pero no dieron como resultado consecuencias programadas. La respuesta sobre la palanca "activa" durante el ensayo de restablecimiento se tomó como un índice de comportamiento de búsqueda de cocaína. Cada grupo experimental consistió en 8 a 10 ratas.

55 **[0099]** *El efecto de metirapona y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de metirapona y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno, múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en el gráfico de la Figura 1A. La primera barra a la izquierda ("Ext") muestra los resultados de la extinción cuando la respuesta sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La segunda barra ("Veh") representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) para los fármacos del tratamiento. La barra "Met-alta" muestra el número de infusiones de cocaína después del tratamiento previo con la dosis alta de metirapona (25-1,75 mg/kg, intraperitoneal), mientras que la barra "OX-alto" representa el número de infusiones de cocaína autoadministrada después del tratamiento previo con la dosis alta de oxazepam (5-80 mg/kg, intraperitoneal).

[0100] Tanto la metirapona como el oxazepam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar a la respuesta mantenida de alimento a estas dosis. Las barras "Met-baja" y "OX-bajo" representan la respuesta después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas (oxazepam 5-25 mg/kg, intraperitoneal; metirapona 25-50 mg/kg, intraperitoneal) de metirapona y oxazepam solos. Claramente, estas dosis no afectan significativamente a la autoadministración de cocaína (o respuesta mantenida de alimento) cuando se administran por sí solas. La barra "COM-baja" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consta de las dosis ineficaces de metirapona y oxazepam). Como se puede observar, la farmacoterapia de combinación que consiste en metirapona y oxazepam redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se administró solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida de alimento, lo que sugiere que la combinación fue reduciendo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o la motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0101] La Figura 1B representa los mismos datos tal como se muestran en la Figura 1A, pero los datos se presentan como el porcentaje de infusiones de referencia bajo las condiciones sometidas a ensayo. La dosis "alta" de metirapona y oxazepam redujo la autoadministración de cocaína a menos del 50 % de la autoadministración de referencia, mientras que las dosis "bajas" sólo redujeron la autoadministración un 10 % o menos. Como en la Figura 1A, la combinación de las dosis bajas de oxazepam y metirapona redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados durante la extinción.

[0102] La Figura 2A representa experimentos diseñados para investigar los efectos de la combinación de las dosis ineficaces de metirapona y oxazepam sobre la autoadministración de cocaína cuando diferentes grupos de ratas se entrenaron para autoadministrarse diferentes dosis de cocaína. Es importante determinar si las ratas podrían superar o no los efectos de la combinación cuando estén disponibles dosis más altas de cocaína. Esto sería análogo a un adicto a la cocaína que aumenta su consumo de cocaína para superar los efectos de la farmacoterapia de combinación. Los números en el eje X representan las tres dosis de cocaína que se autoadministraron. La "solución salina" muestra el número de infusiones autoadministradas cuando solo había solución salina en la jeringa (es decir, extinción). El "vehículo" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas cuando el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) para el tratamiento de fármacos se administró antes del comienzo de la sesión de autoadministración de cocaína. La "combinación" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la combinación de las dosis ineficaces de metirapona y oxazepam. Claramente, esta combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción independientemente de la dosis de cocaína que estaba disponible para la autoadministración. Esto indica que los efectos de la farmacoterapia de combinación no se superarían fácilmente con el aumento del consumo o dosis de cocaína.

[0103] La Figura 2B representa los mismos datos como la Figura 2A, pero los datos se presentan como el porcentaje de las infusiones de referencia en diferentes condiciones. La Figura 2A muestra que la combinación de las dosis bajas de oxazepam y metirapona redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados durante la extinción independientemente de la dosis de cocaína que estaba disponible para la autoadministración.

[0104] También realizamos experimentos para determinar el efecto de una combinación de metirapona y oxazepam sobre el restablecimiento inducido por señales de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Usamos un modelo animal de recaída en la búsqueda de cocaína. Haciendo referencia a la Figura 10, la barra marcada como "SA" representa el número de respuestas dadas sobre la palanca "activa" durante la autoadministración de cocaína. La barra marcada como "EXT" representa el número de respuestas sobre la palanca "activa" durante la extinción cuando la respuesta sobre esta palanca solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La tercera barra, "VEH", representa la respuesta sobre la palanca "activa" durante el ensayo de restablecimiento después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) para los fármacos del tratamiento. La última barra, "COMBINACIÓN", representa el número de respuestas sobre la palanca "activa" durante el ensayo de restablecimiento después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de metirapona y oxazepam tal como se determina en los experimentos de autoadministración de cocaína (véase la Figura 1A). La farmacoterapia de combinación redujo la búsqueda de cocaína (es decir, la respuesta sobre la palanca activa durante el restablecimiento) a niveles observados cuando se administraba solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La terapia de combinación redujo el restablecimiento (recaída) a niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Esto sugiere que la combinación redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0105] El efecto de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración intravenosa de cocaína: Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de ketoconazol y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los datos se presentan en la Figura 3. La barra oscura ("VEH") representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina). La barra clara ("EXT") muestra los resultados de la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. Las barras "ALP" (a rayas) y "KETO"

(ligeramente sombreada) representan la autoadministración después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas (alprazolam 0,2-2 mg/kg, intraperitoneal; ketoconazol 5-75 mg/kg, intraperitoneal) de alprazolam y ketoconazol solos. Claramente, estas dosis no afectan significativamente a la autoadministración de cocaína (o respuesta mantenida de alimento) cuando se administran solas. La barra "COMBINACIÓN" (rayas pequeñas) representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de alprazolam y ketoconazol). Como se puede observar claramente, la farmacoterapia de combinación que consiste en alprazolam y ketoconazol redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se administró solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Esto sugiere que la combinación fue reduciendo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento). Estos datos también demuestran que los efectos de la farmacoterapia de combinación se observan con al menos dos inhibidores de la síntesis de corticosterona diferentes y dos benzodiazepinas diferentes.

[0106] Haciendo referencia a la Figura 4, observamos los resultados de los experimentos diseñados para investigar los efectos de la combinación de dosis ineficaces de ketoconazol (por ejemplo, 12,5 mg/kg, intraperitoneal) y alprazolam (por ejemplo, 1 mg/kg, intraperitoneal) sobre la autoadministración de cocaína cuando diferentes grupos de ratas se entrenaron para autoadministrarse diferentes dosis de cocaína. Esto es importante por la misma razón que se ha proporcionado anteriormente para nuestros estudios con metirapona y oxazepam. Los números sobre el eje X representan las tres dosis de cocaína que se autoadministraron. El "vehículo" muestra el número de infusiones autoadministradas cuando se administró el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina). "Keto 12,5" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de las dosis ineficaces de ketoconazol (es decir, 12,5 mg/kg, intraperitoneal), mientras que "Alp 1" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la dosis ineficaz de alprazolam (es decir, 1 mg/kg, intraperitoneal). "Keto/Alp" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la combinación de las dosis ineficaces de ketoconazol y alprazolam. Claramente, esta combinación redujo significativamente la autoadministración de cocaína independientemente de la dosis de cocaína que estaba disponible para la autoadministración. Esto indica que los efectos de la farmacoterapia de combinación no se superarían fácilmente al aumentar el consumo o dosis de cocaína.

[0107] *El efecto de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de ketoconazol y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Haciendo referencia a la Figura 5, la barra oscura ("VEH") representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) para los fármacos del tratamiento. La barra clara ("EXT") muestra los resultados de la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra rayada ("OX") y la barra sombreada ("KETO") representan la autoadministración después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas (oxazepam 10 mg/kg, intraperitoneal; ketoconazol 12,5 mg/kg, intraperitoneal) de oxazepam y ketoconazol solos. Estas dosis no afectaron significativamente a la autoadministración de cocaína (o respuesta mantenida de alimento) cuando se administraron solas. La barra con rayas pequeñas ("COMBINACIÓN") representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de oxazepam y ketoconazol). Como se puede observar en la Figura 5, la farmacoterapia de combinación que consiste en oxazepam y ketoconazol redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se administró solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida de alimento, lo que sugiere que la combinación fue reduciendo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento). Estos datos demuestran adicionalmente que los efectos de la farmacoterapia de combinación se observa con diferentes inhibidores de la síntesis de corticosterona y diferentes benzodiazepinas.

[0108] *El efecto de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración intravenosa de cocaína:*

[0109] Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y oxazepam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los resultados se presentan en la Figura 6 como el porcentaje de las infusiones de referencia en las condiciones sometidas a ensayo. La barra de color blanco ("Ext") muestra los resultados de la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra marcada como "CP-alto" representa el número de infusiones autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de CP-154,526 (10-80 mg/kg, intraperitoneal), mientras que la barra "OX-alto" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de oxazepam (5-25 mg/kg, intraperitoneal). Tanto CP-154,526 como oxazepam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar a la respuesta mantenida de alimento a estas dosis. La barra "CP-bajo" y "OX-bajo" representan la respuesta después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas (CP-154,526, 5-25 mg/kg, intraperitoneal; oxazepam, 5-25 mg/kg, intraperitoneal) de CP-154,526 y oxazepam solos. Estas dosis no afectaron significativamente a la autoadministración de cocaína o respuesta mantenida de alimento

cuando se administraron solas. La barra "COM-baja" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de CP-154,526 y oxazepam). Como se puede observar a partir de la Figura 6, la farmacoterapia de combinación que consiste en CP-154,526 y oxazepam redujo la autoadministración de cocaína a niveles observados cuando se administró solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento, lo que sugiere que la combinación fue reduciendo la motivación para buscar cocaína sin respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento). Estos datos también demuestran que los efectos de la farmacoterapia de combinación se observan con la combinación de una benzodiazepina y un antagonista del receptor de CRH.

[0110] *El efecto de metirapona y alprazolam en la autoadministración intravenosa de cocaína:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de metirapona y alprazolam en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Haciendo referencia a la Figura 7, la barra más a la izquierda ("Veh") representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) para los fármacos del tratamiento. La barra marcada como "Ext" muestra los resultados de la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra "Met-H" muestra el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de metirapona (25-175 mg/kg, intraperitoneal), mientras que la barra "ALP-H" representa el número de infusiones de cocaína autoadministrada después del tratamiento previo con la dosis alta de alprazolam (1-5 mg/kg, intraperitoneal). Tanto la metirapona como el alprazolam redujeron la autoadministración de cocaína sin afectar a la respuesta mantenida de alimento a estas dosis. Las barras "Met-L" y "ALI'-L" representan la respuesta después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas (metirapona, 25-50 mg/kg, intraperitoneal; alprazolam 0,5-2 mg/kg, intraperitoneal) de metirapona y alprazolam solos. Estas dosis no afectaron significativamente la autoadministración de cocaína o respuesta mantenida de alimento cuando se administran solas. La barra "COMBINACIÓN" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de metirapona y alprazolam). La farmacoterapia de combinación que consiste en metirapona y alprazolam redujo la autoadministración de cocaína a los niveles observados cuando se administró sólo solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína a niveles de extinción sin afectar la respuesta mantenida de alimento lo que sugiere que la combinación fue reduciendo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0111] *El efecto de muscimol y CP-154,526 en la autoadministración intravenosa de cocaína:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y muscimol en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en la Figura 8. La barra marcada como "Ext" representa los resultados de extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra "Mus-alto" muestra el número de infusiones autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de muscimol (1-4 mg/kg, intraperitoneal), mientras que la barra "CP-alta" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de CP-154,526 (10-80 mg/kg, intraperitoneal). Tanto el muscimol como CP-154,526 redujeron la autoadministración de cocaína a estas dosis sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Las barras "Mus-bajo" y "CP- baja" representan la respuesta después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas de muscimol (0,5-2,0 mg/kg, intraperitoneal) y CP-154,526 (5-25 mg/kg, intraperitoneal) solos. Estas dosis no afectaron significativamente a la autoadministración de cocaína de respuesta mantenida de alimento cuando se administraron solas. La barra "COM-baja" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de muscimol y CP-154,526). Como se puede observar en la Figura 8, la farmacoterapia de combinación que consiste en muscimol y CP-154,526 redujo la autoadministración de cocaína cerca de niveles observados cuando se administraba solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína cerca de niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento, lo que sugiere que la combinación redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0112] *El efecto de muscimol y metirapona en la autoadministración intravenosa de cocaína:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de muscimol y metirapona en la autoadministración de cocaína intravenosa en ratas que responden bajo un programa alterno múltiple de refuerzo de alimento y autoadministración de cocaína. Los resultados se muestran en la Figura 9. La barra marcada como "Ext" representa los resultados de la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra "Mus-alto" muestra el número de infusiones autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de muscimol (1-4 mg/kg, intraperitoneal), mientras que la barra "Met-alto" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después del tratamiento previo con la dosis alta de metirapona (25-175 mg/kg, intraperitoneal). Tanto el muscimol como la metirapona redujeron la autoadministración de cocaína a

estas dosis sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Las barras "Mus-bajo" y "Met-bajo" representan la respuesta después del tratamiento previo con las dosis ineficaces bajas de muscimol (0,5-2,0 mg/kg, intraperitoneal) y metirapona (25-50 mg/kg, intraperitoneal) solos. Estas dosis no afectaron significativamente a la autoadministración de cocaína de respuesta mantenida de alimento cuando se administraron solas. La barra "COM-baja" representa el número de infusiones de cocaína autoadministradas después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de muscimol y metirapona). Como se puede observar en la Figura 9, la farmacoterapia de combinación que consiste en muscimol y metirapona redujo la autoadministración de cocaína cerca de niveles observados cuando se administraba solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo la autoadministración de cocaína cerca de niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento, lo que sugiere que la combinación de un agonista del receptor GABA_A y un inhibidor de la síntesis de corticosterona redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0113] *El efecto de inyecciones crónicas de metirapona sobre el restablecimiento inducido por señales de comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de la administración crónica de metirapona sobre el restablecimiento inducido por señales de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Usamos un modelo de la recaída a la búsqueda de cocaína. Este es un experimento importante ya que la farmacoterapia de combinación se administraría a los adictos a la cocaína de manera crónica. Haciendo referencia a la Figura 11, la barra marcada como "SA" representa el número de respuestas dadas sobre la palanca "activa" durante la autoadministración de cocaína. La barra marcada como "EXT" representa el número de respuestas sobre la palanca "activa" durante la extinción cuando la respuesta sobre esta palanca solamente dio como resultado infusiones de solución salina. La barra marcada como "VEH" representa la respuesta sobre la palanca "activa" durante el ensayo de restablecimiento después del tratamiento previo con el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina). La barra marcada como "Metirapona" representa el número de respuestas sobre la palanca "activa" durante el ensayo de restablecimiento después de la administración crónica de metirapona (50 mg/kg, intraperitoneal, una vez al día durante 14 días). Como se puede observar en la Figura 11, la administración crónica de metirapona redujo la búsqueda de cocaína a niveles observados cuando se administraba solamente solución salina cuando la palanca activa se presionó durante la extinción. Estos datos demuestran que la metirapona sigue siendo eficaz en el bloqueo de la recaída a la búsqueda de cocaína después de la administración crónica.

[0114] *Efectos de la combinación de CP-154,526 y oxazepam sobre el restablecimiento inducido por señales de comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido:* Estos experimentos se diseñaron para determinar los efectos de una combinación de CP-154,526 y oxazepam sobre el restablecimiento inducido por señales de búsqueda de cocaína extinguida en ratas. Haciendo referencia a la Figura 12, el conjunto de barras marcadas como "Auto-Admin" representan el número de respuestas dadas sobre la palanca "activa" y una segunda palanca "inactiva" durante la autoadministración de cocaína. Las primeras dos barras en el conjunto representan las respuestas de ratas que finalmente recibieron el vehículo (5 % emulfor en 0,9 % solución salina) como fármacos de tratamiento durante el ensayo de restablecimiento. La tercera y la cuarta barra representan la respuesta de la ratas que finalmente recibieron la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de CP-154,526 y oxazepam tal como se determinó en los experimentos de autoadministración de cocaína) durante el ensayo de restablecimiento. Se inyectó a las ratas solamente el vehículo o la farmacoterapia de combinación una vez, que fue 30 minutos antes del comienzo de la sesión para el ensayo de restablecimiento. Las respuestas durante la autoadministración y extinción solamente se presentan en la Figura 12 para demostrar que no hubo diferencias significativas en la respuesta entre los grupos. La respuesta sobre la palanca "inactiva" no produjo consecuencias programadas en ningún momento. El segundo conjunto de barras, marcadas como "Extinción", representa el número de respuestas sobre las palancas "activa" y "inactiva" durante la extinción cuando la reacción sobre la palanca "activa" solamente dio como resultado infusiones de solución salina. El tercer conjunto de barras, marcadas como "Restablecimiento", representa el número de respuestas sobre las palancas "activa" e "inactiva" durante el ensayo de restablecimiento después de la administración de la farmacoterapia de combinación (es decir, una inyección que consiste en las dosis ineficaces de CP-154,526 y oxazepam tal como se determina en los experimentos de autoadministración de cocaína). Como se puede observar claramente, la farmacoterapia de combinación que consiste en CP-154,526 y oxazepam redujo la búsqueda de cocaína (es decir, la respuesta sobre la palanca activa durante el restablecimiento) a niveles observados cuando se administraba solamente solución salina cuando la palanca activa se presionaba durante la extinción. La farmacoterapia de combinación redujo el restablecimiento (recaída) a niveles de extinción sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Esto sugiere que la combinación redujo la motivación para buscar cocaína sin afectar a la respuesta o motivación hacia otro refuerzo (es decir, alimento).

[0115] *No hay evidencia de interacción farmacocinética entre cocaína, metirapona, y oxazepam:* A ratas Wistar macho adultas (de 90 a 120 días de edad) se les implantaron catéteres yugulares permanentes crónicos y se les permitió recuperarse de la cirugía. En el día del ensayo, las ratas fueron tratadas previamente con inyecciones intraperitoneales de diversas combinaciones de oxazepam y metirapona (tal como se indica en la tabla de la Figura 14) o vehículo (5 % emulfor en solución salina) 30 minutos antes de que se administraran las inyecciones de cocaína. Las combinaciones de oxazepam/metirapona se seleccionaron a partir de los estudios de comportamiento

que demostraban que estas combinaciones reducían la autoadministración de cocaína o el restablecimiento inducido por señales de búsqueda de cocaína extinguida sin afectar a la respuesta mantenida de alimento. Treinta minutos después de la inyección de combinación de fármacos o de vehículo, las ratas recibieron inyecciones intravenosas de cocaína (0,25 mg/kg/infusión) cada 2 minutos durante 1 hora. Después de la inyección final de cocaína, se recogió sangre a partir del catéter para análisis de cocaína y sus metabolitos éster metílico de ecgonina y benzoilecgonina. También se determinaron las concentraciones de metirapona y metirapol así como oxazepam. Todas las concentraciones del fármaco se determinaron usando procedimientos de GCMS. Los resultados de estos estudios demostraron que las combinaciones de oxazepam y metirapona no tenían efecto sobre las concentraciones en plasma de cocaína o sus metabolitos. Estos estudios también demostraron que la metirapona y el oxazepam no influían en las concentraciones en plasma entre sí. Además, la presencia de cocaína no afectaba a las concentraciones de plasma de metirapona u oxazepam. Estos datos sugieren que los efectos de comportamiento que hemos observado en ratas no se deben a interacciones farmacocinéticas entre diversos fármacos.

[0116] *Una combinación de oxazepam y metirapona sometida a ensayo en el ensayo de natación forzada, un modelo animal de depresión:* El Ensayo de Natación Forzada (FST, en inglés) es un modelo animal que posee validez predictiva para evaluar una eficacia antidepressiva de fármacos. El sujeto se expone a una situación inevitable y potencialmente mortal para provocar impotencia aprendida. Para conseguir esto, las ratas se colocan en un cilindro relleno con agua del que no pueden escapar y en el que deben nadar para mantenerse a flote. En un momento dado en el que la rata 'se da cuenta' de que su situación es desesperada, aparece el comportamiento de tipo desesperación y en lugar de tratar escapar o nadar, la rata permanece inmóvil. El tiempo en esta postura de inmovilidad es el comportamiento que se mide como desesperación. Se ha demostrado que el oxazepam, una benzodiazepina, y metirapona, un inhibidor de la 11-β-hidroxilasa de la síntesis de corticosterona, tienen eficacia ansiolítica y antidepressiva, respectivamente. Las propiedades antidepressivas potenciales del oxazepam y metirapona administrados solos y en conjunto, tanto de forma aguda como crónica, se valoraron en ratas Wistar macho usando el FST. Se inyectó a las ratas uno de los fármacos (5 o 10 mg/kg de oxazepam, 25 o 50 mg/kg de metirapona) o combinaciones de los mismos en el día uno después del ensayo y de nuevo en el segundo día antes del ensayo (agudo) o durante catorce días antes del inicio del ensayo en el primer día (crónico). Las administraciones aguda y crónica de los fármacos, solos y en combinación, fueron eficaces en la reducción de inmovilidad en el FST, indicando que esta farmacoterapia tiene actividad antidepressiva.

[0117] La indefensión aprendida es el constructo sobre el que se basa la validez del uso del FST como un modelo de depresión. En seres humanos, la indefensión aprendida se manifiesta a menudo como un síntoma de depresión, que aparece como una pérdida de la capacidad de afrontamiento. Por esa razón creemos que los fármacos que tienen el efecto de disminuir el tiempo de inmovilidad en el FST tienen potencial como candidatos para disminuir la pérdida de capacidad de afrontamiento observada en el modo humano de depresión. En los presentes estudios, el oxazepam y la metirapona se sometieron a ensayo por sí solos y en combinación en el FST para determinar si estos agentes podrían mostrar actividad antidepressiva.

[0118] Los parámetros del estudio se han expuesto anteriormente. Más específicamente, se usaron ratas Wistar macho de Harlan con un peso de 275-400 gramos. Se permitió que las ratas se aclimataran al menos un día en la instalación de recursos animales después de la llegada antes de ser sometidos a ensayo. Para llevar a cabo el FST, un cilindro de Plexiglas (40 cm de altura x 18 cm de diámetro) se relleno con agua dulce a 25 °C hasta una profundidad de 20 cm, que es lo suficientemente profundo para que la rata no pueda tocar el fondo, pero lo suficientemente lejos del borde para evitar que la rata se escape. Se inyectó a las ratas por vía intraperitoneal vehículo, fármacos, o combinaciones de oxazepam y metirapona en el día uno después del ensayo y de nuevo en el segundo día antes del ensayo (agudo) o durante catorce días antes de iniciar el ensayo en el primer día (crónico). En el día uno, la rata se retiró de su jaula, se colocó en el agua, y se observó durante quince minutos. Generalmente, durante los primeros minutos, la rata nadaba alrededor con sus patas agitándose sobre la línea de flotación, oliendo, buceando, y tratando de saltar fuera del cilindro. Dichas acciones se consideraron comportamiento orientado a escapar. Después del comportamiento orientado a escapar hubo un tiempo caracterizado por que la rata suspendía sus intentos de escapar. Generalmente, la rata se mantenía a flote en el agua, ejerciendo solamente la energía suficiente para mantener su cabeza fuera del agua, o flotaba sólo con su nariz fuera de la línea de flotación. Esta segunda fase de comportamiento se consideró la postura de inmovilidad. Se registró la duración del tiempo de permanencia en comportamiento orientado a escapar y la postura de inmovilidad. A continuación la rata se sacó del agua, se secó con una toalla, y se devolvió a su jaula de alojamiento. En el día dos, el procedimiento se repitió durante cinco minutos y se registró el tiempo empleado en el comportamiento orientado a escapar y la postura de inmovilidad. La duración de inmovilidad del segundo día se comparó entre los diferentes grupos. Los grupos de dosificación se compararon con los controles inyectados con vehículo usando un ANOVA de una vía con $p < 0,05$. Si el Tiempo de Inmovilidad para un grupo de fármacos era estadísticamente significativo en comparación con el del grupo de vehículo, se consideraba que la combinación de fármacos presentaba un efecto de tipo antidepressivo.

[0119] Los efectos de la administración crónica de oxazepam y metirapona fueron más significativos en los grupos tratados con la combinación. Solamente un grupo al que se administraron fármacos individuales, el grupo Met50, mostró una disminución del tiempo de inmovilidad. Esto sugiere una acción sinérgica cuando ambos fármacos se administran simultáneamente. Quizá este efecto sinérgico se puede explicar mediante un aumento en la acción

agonista de oxazepam sobre el receptor GABA_A inducido por los subproductos metabólicos de la metirapona. Cuando la metirapona inhibe la síntesis de la corticosterona, aumentan las concentraciones de los dos precursores anteriores de corticosterona, 11-Desoxicorticosterona (11-DOC) y Progesterona (Prog). Este aumento puede derivar la vía hacia la producción de neurosteroides activos para GABA_A tales como alopregnanolona y tetrahydrodesoxicorticosterona. Estos dos neurosteroides se unen de manera alostérica al receptor de GABA_A dando como resultado un aumento del flujo de Cl en la célula, causando de este modo hiperpolarización y disminución de la excitabilidad neuronal. El posible resultado es que, tanto el oxazepam (mediante la unión directa) como la metirapona (indirectamente a través de neurosteroides), ambos influyen en corrientes de GABA_A mediante mecanismos alostéricos. Independientemente del mecanismo de acción, es evidente que la combinación de Ox 10/Met 50 obtuvo la reducción en el tiempo de inmovilidad más alta. Parece que se ha formado tolerancia en los grupos tratados crónicamente, especialmente en aquellos grupos que recibieron solamente Ox o Met. Esto es evidente mediante la observación de que los medios para estos grupos fueron iguales a o superaban al vehículo.

[0120] Se han descrito varias realizaciones de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende metirapona y una benzodiazepina, o una sal, solvato, hidrato, o polimorfo de la misma farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece una adicción, depresión o trastorno por estrés posttraumático (TEPT).
- 2.** El uso de la reivindicación 1, donde la adicción es una adicción a una sustancia, preferiblemente un estimulante químico (que incluye cocaína, una anfetamina, una metanfetamina, metilfenidato, o un análogo de los mismos), opiáceo (que incluye heroína, codeína, hidrocodona, o un análogo de las mismas), nicotina, alcohol, analgésico con receta médica, o droga derivada de plantas de origen natural (tal como la marihuana).
- 10 **3.** El uso de la reivindicación 1, donde la adicción es una adicción a una actividad, preferiblemente juego o participación en una actividad sexual; o ingesta excesiva de alimentos.
- 4.** El uso de la reivindicación 1, donde la depresión está asociada a trastorno depresivo mayor o distimia es una depresión bipolar, o está asociada a una afección médica o abuso de sustancias.
- 5.** El uso de la reivindicación 1, donde la benzodiazepina es oxazepam.
- 15 **6.** El uso de la reivindicación 5, donde el paciente recibe aproximadamente 10-6000 mg de metirapona y aproximadamente 5-100 mg de oxazepam.
- 7.** El uso de la reivindicación 6, donde el paciente recibe aproximadamente 250-1000 mg de metirapona y aproximadamente 5-60 mg de oxazepam.
- 20 **8.** El uso de la reivindicación 7, comprendiendo la composición adicionalmente un tercer agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático.
- 9.** El uso de la reivindicación 1, donde la composición comprende adicionalmente un tercer agente que inhibe la actividad en el sistema nervioso simpático, preferiblemente un beta bloqueador u otro compuesto ansiolítico; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (SSRI); o un inhibidor de la angiotensina II.
- 25 **10.** El uso de la reivindicación 9, donde el beta bloqueador es sotalol, imolol, carteolol, carvedilol, nadolol, nadolol/bendroflunetazida, propranolol, propranolol/hidroclorotiazida (HCTZ), betaxolol, penbutolol, metoprolol, labetalol, acebutolol, atenolol/HCTZ, atenolol, timolol/HCTZ, metoprolol, labetalol, pindolol, bisoprolol, bisoprolol/HCTZ, o esmolol; o donde el SSRI es citalopram, oxalato de escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, fluoxetina o sertralina; o donde el inhibidor de la angiotensina II es candasartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán o valsartán.
- 30 **11.** El uso de la reivindicación 1, donde uno o ambos de la metirapona y la benzodiazepina están presentes a un nivel de dosificación inferior al que se necesitaría para conseguir un efecto si la metirapona o la benzodiazepina se hubieran administrado solas.
- 12.** Una composición farmacéutica que comprende aproximadamente 5-100 mg de oxazepam y aproximadamente 10-6000 mg de metirapona.
- 35 **13.** La composición farmacéutica de la reivindicación 12 que comprende aproximadamente 5-60 mg de oxazepam y aproximadamente 250-1000 mg de metirapona.
- 14.** El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende ketoconazol y una benzodiazepina, o una sal, solvato, hidrato, o polimorfo de la misma farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para tratar a un paciente que padece depresión o trastorno por estrés posttraumático (TEPT).

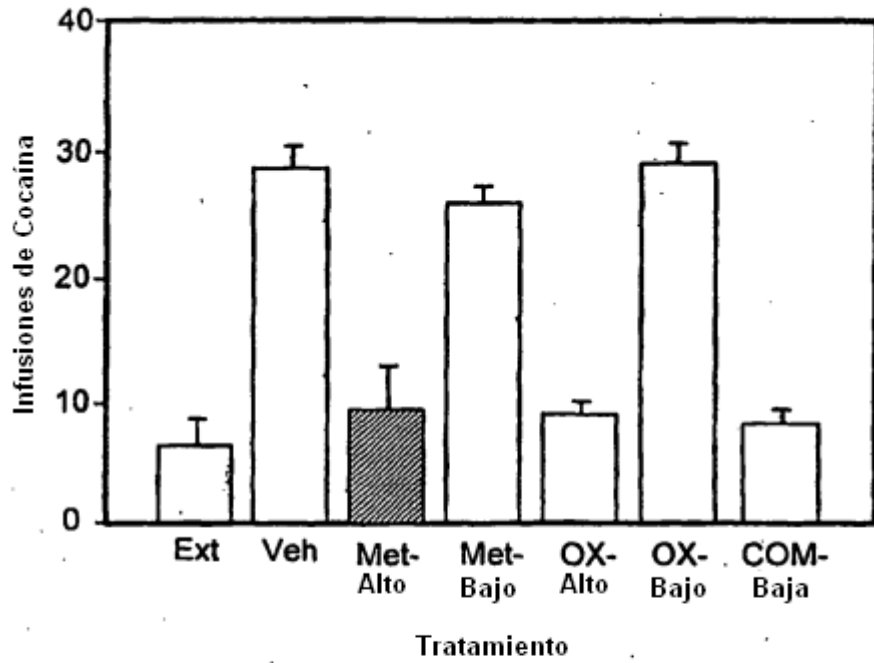


FIG. 1A

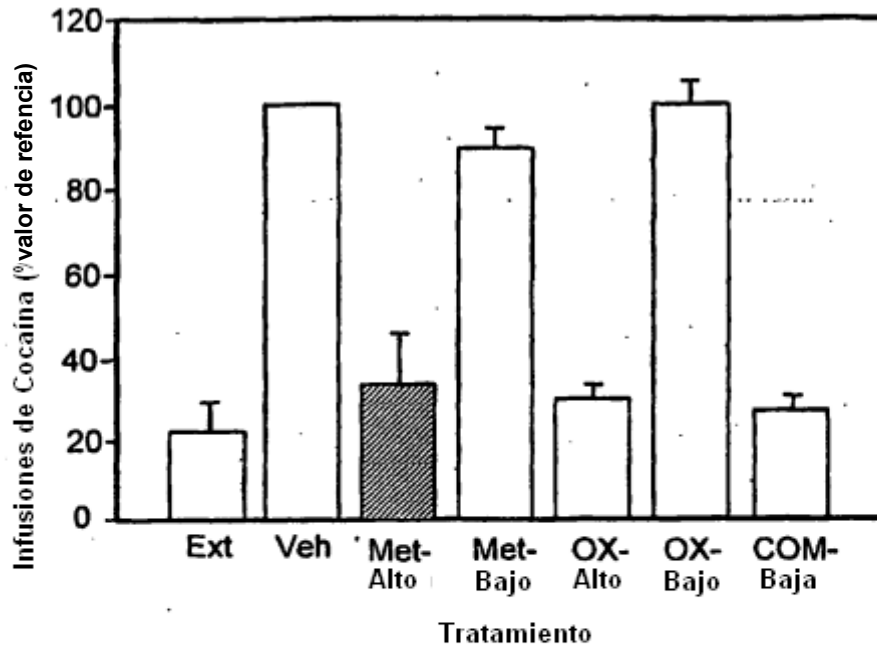


FIG. 1B

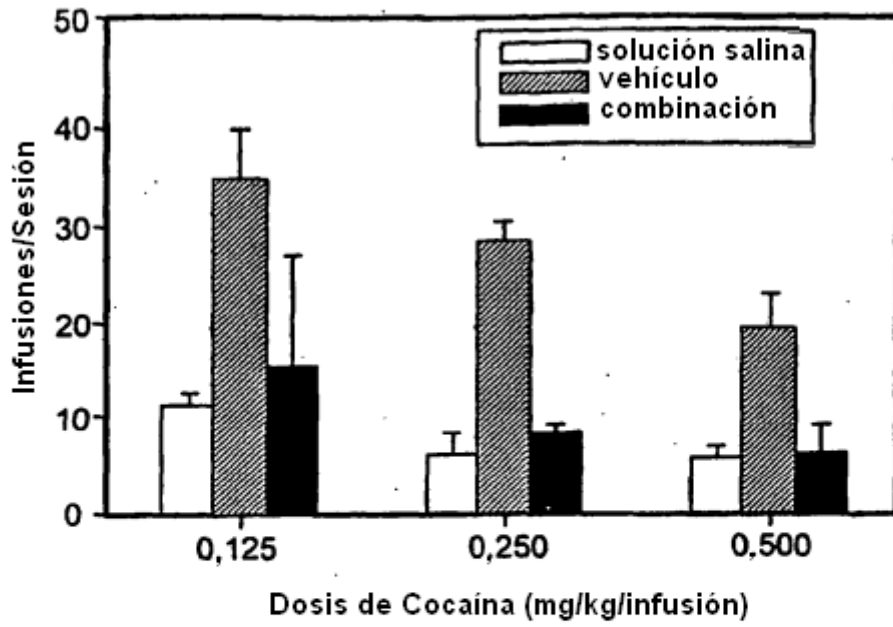


FIG. 2A

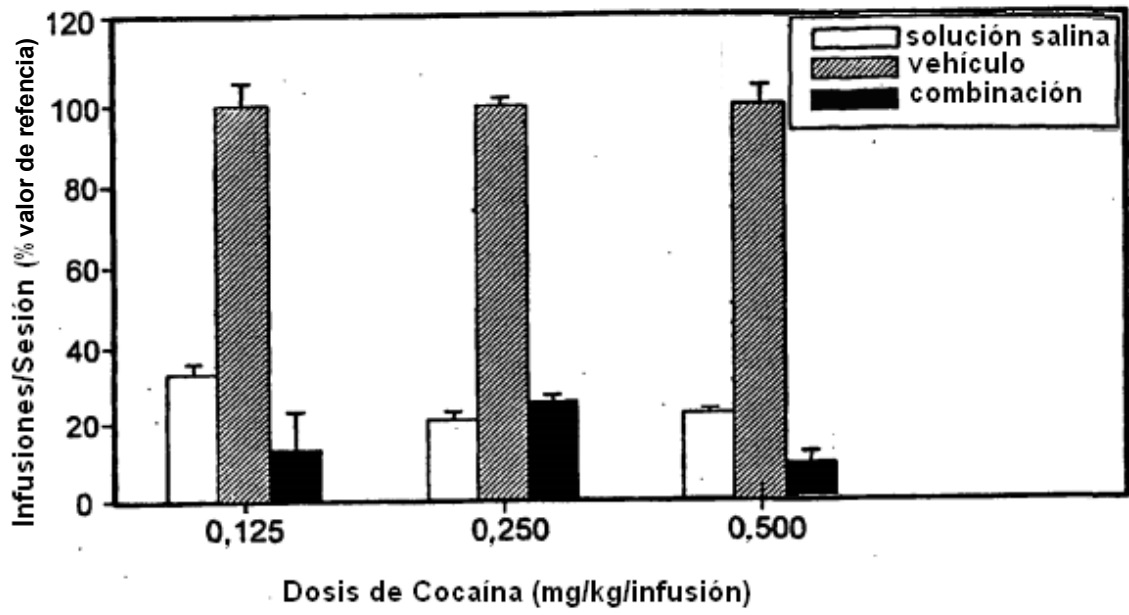


FIG. 2B

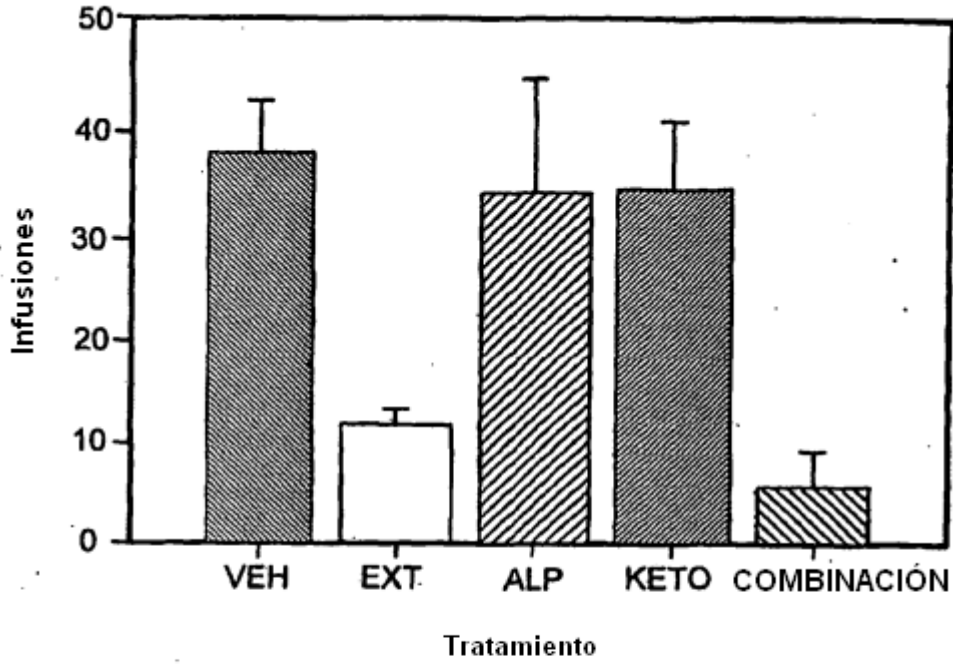


FIG. 3

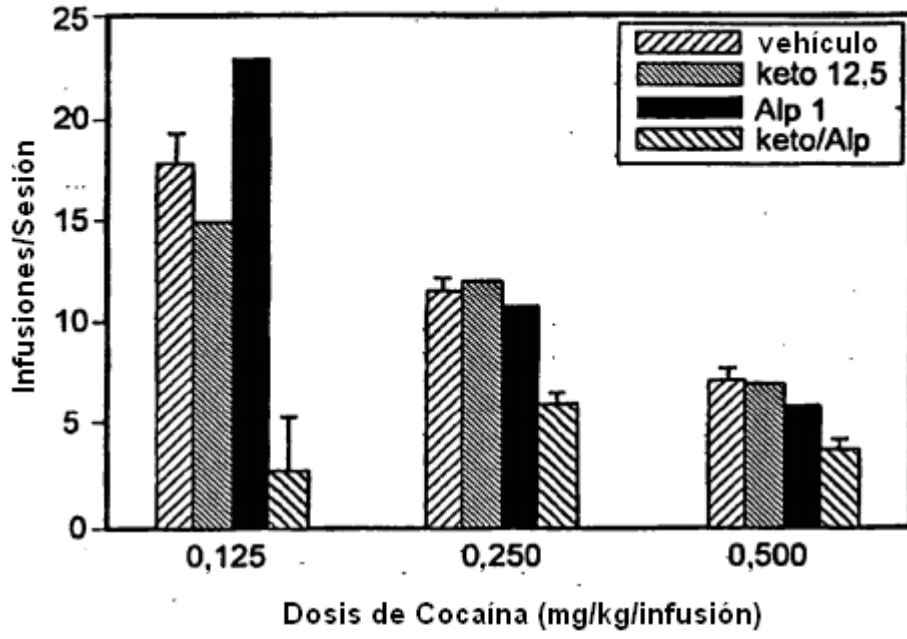


FIG. 4

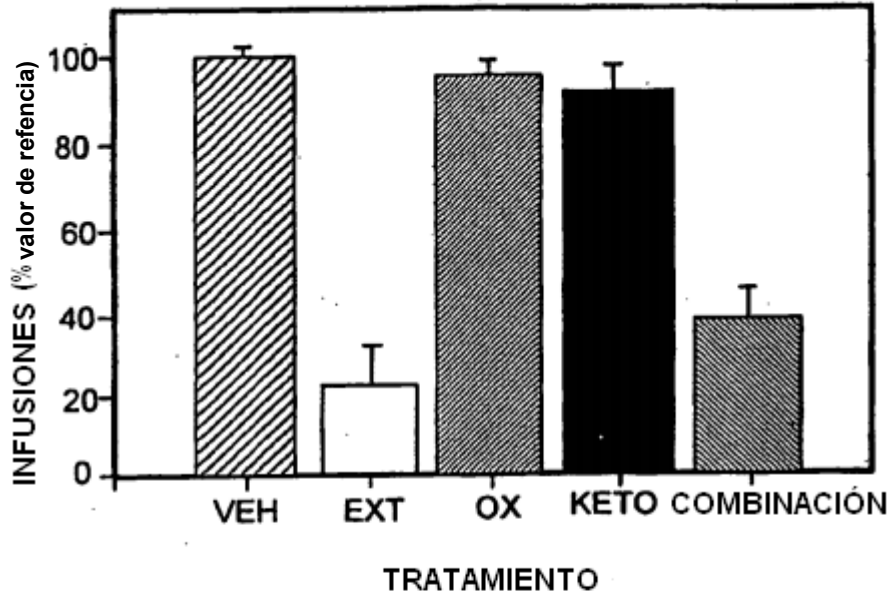


FIG. 5

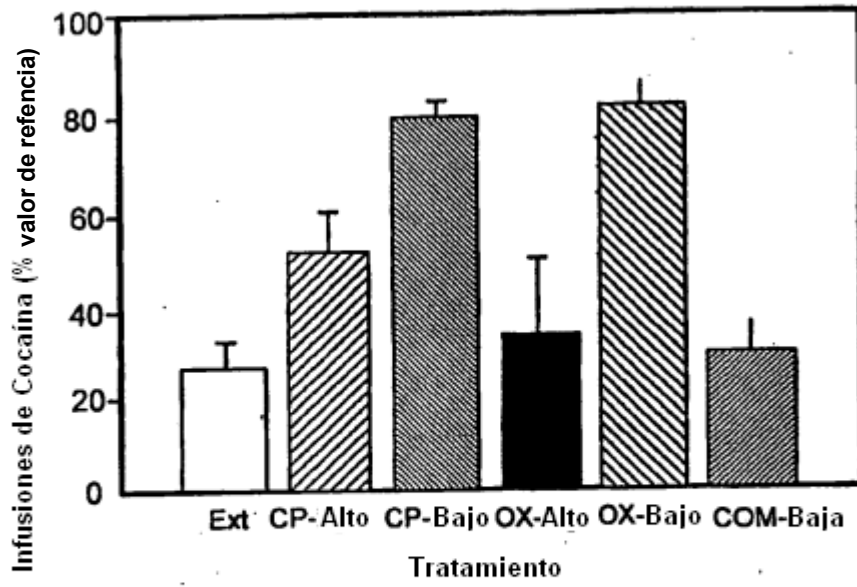


FIG. 6

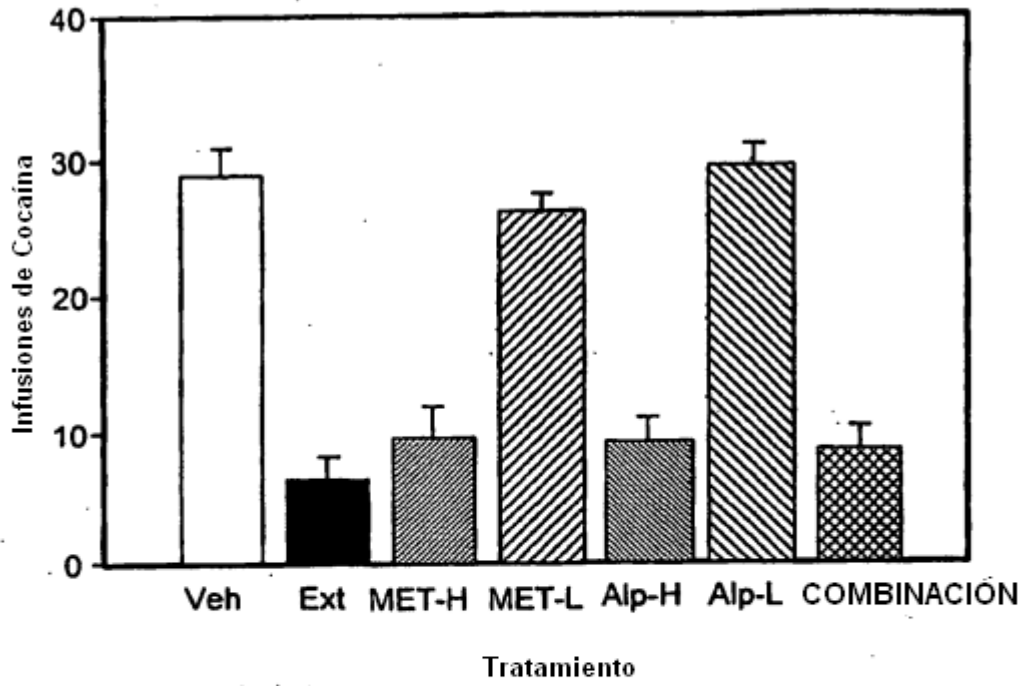


FIG. 7

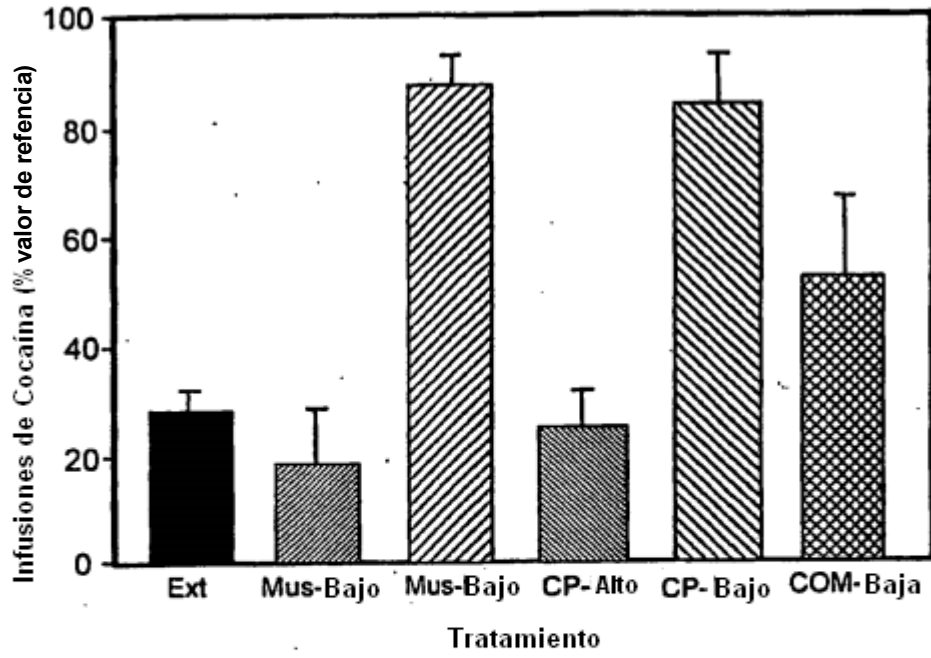


FIG. 8

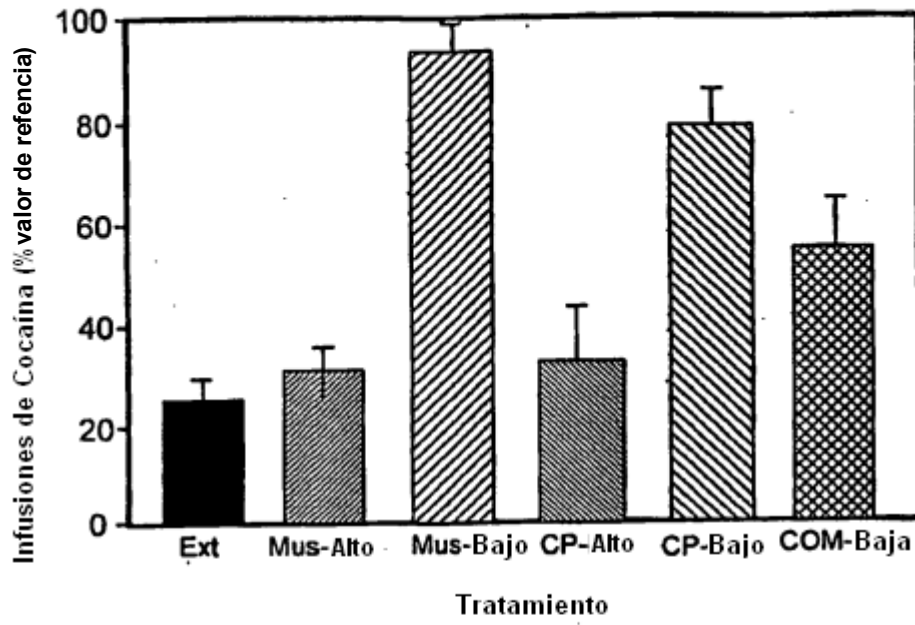


FIG: 9

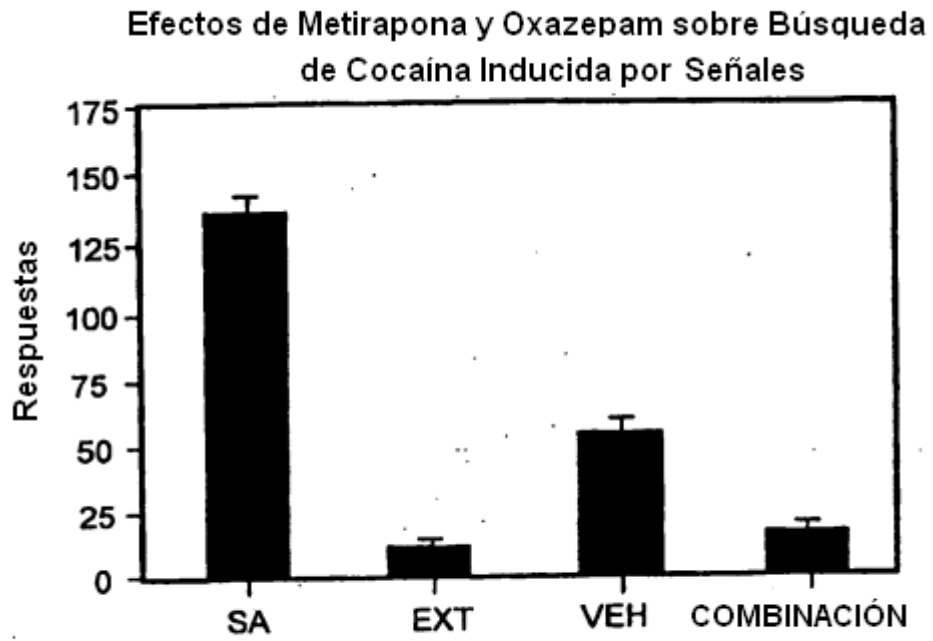


FIG. 10

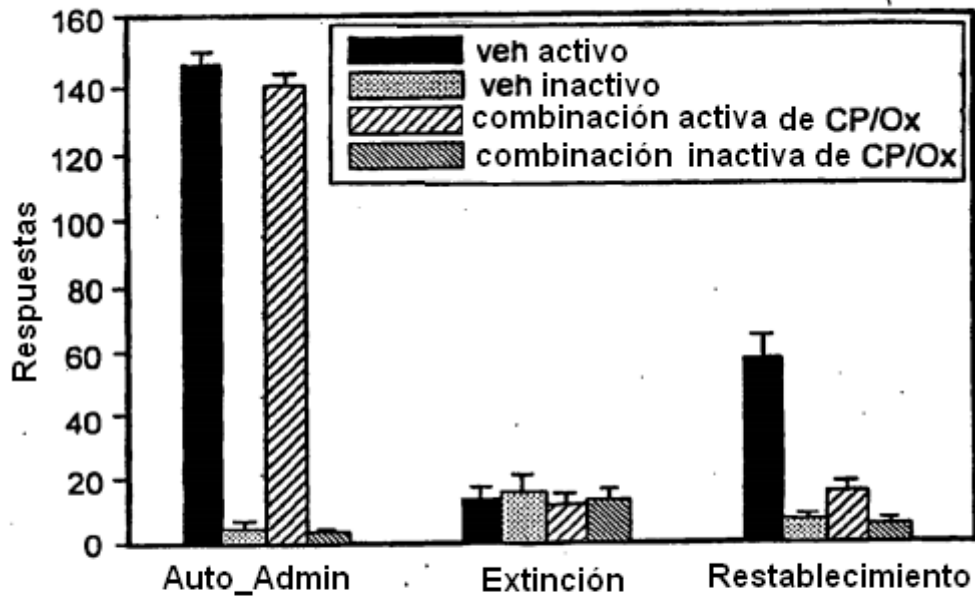


FIG. 11

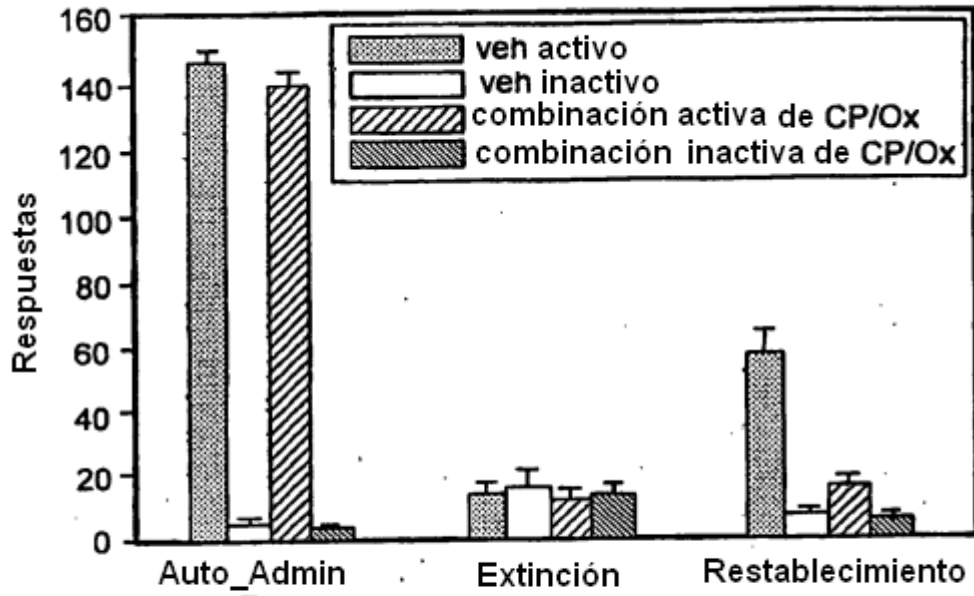


FIG. 12

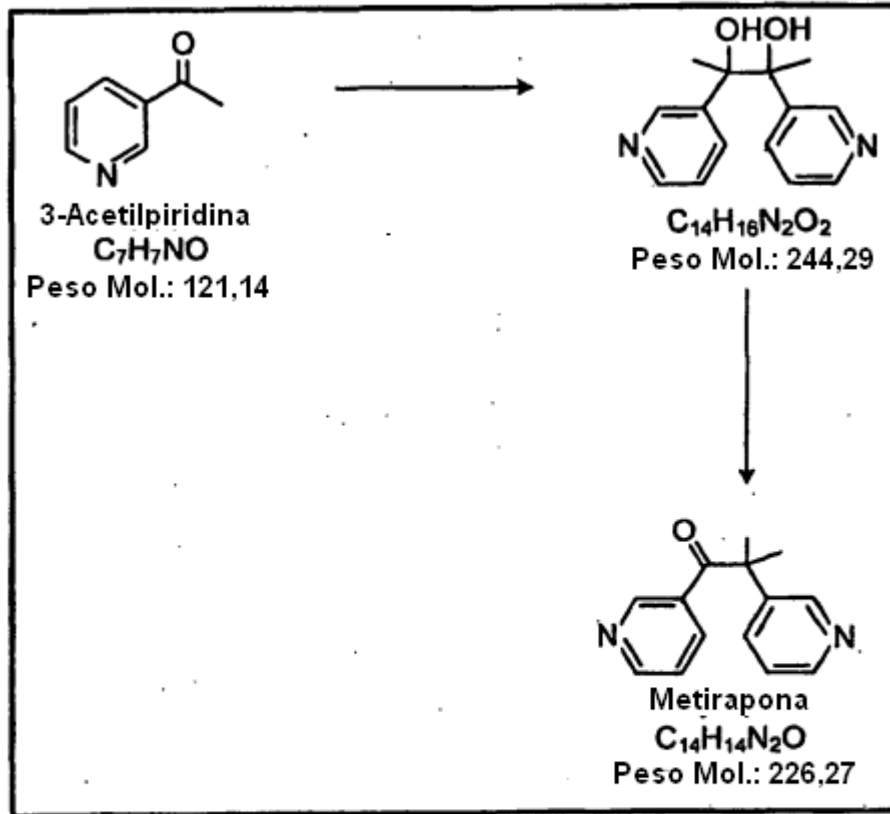


FIG. 13

	Éster metílico de Ecgonina						metirapona SEM	metirapol SEM	SEM			
	Cocaina SEM	36	19	3	642	35				oxazepam SEM	8	
VEH	517	36	19	3	642	35	15	8	0	0	0	0
OX 5 MET 25	529	50	35	3	694	58	864	182	2458	667	10383	1709
OX 10 MET 25	713	131	11	3	516	78	1408	228	3351	464	10047	1307
OS 10 MET 50	578	52	23	6	687	38	1509	281	5864	2040	18134	2661
OX 30 MET 50	720	51	26	2	698	79	2321	690	6720	1218	17353	1032
OX 40 MET 25	694	223	24	5	491	36	3259	773	2590	430	9482	1716

FIG. 14