РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 674 259**(13) **C2**

(51) МПК
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/444 *(2018.08);* ***A61K 31/5513*** *(2018.08);* ***A61K 38/043*** *(2018.08);* ***A61K 47/10*** *(2018.08);* ***A61P 25/30*** *(2018.08);* ***A61K 2121/00*** *(2018.08)*

(21)(22) Заявка: **2013101766, 16.06.2011**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.06.2011

Дата регистрации:
06.12.2018

Приоритет(ы):
(30) Конвенционный приоритет:
16.06.2010 US 61/355,482

(43) Дата публикации заявки: **27.07.2014** Бюл. № **21**

(45) Опубликовано: **06.12.2018** Бюл. № **34**

(85) Дата начала рассмотрения заявки PCT на национальной фазе: **16.01.2013**

(86) Заявка PCT:
US 2011/040647 (16.06.2011)

(87) Публикация заявки PCT:
WO 2011/159871 (22.12.2011)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):
ГЕДЕРС Николас Э. (US),
ФОКС Барбара С. (US),
ГЕРИН Гленн (US)

(73) Патентообладатель(и):
ЭМБЕРА НЬЮРОТЕРАПЬЮТИКС, ИНК (US),
БОРД ОФ СЬЮПЕРВАЙЗОРЗ ОФ ЛУИЗИАНА СТЭЙТ (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2009203669 A1, 13.08.2009. GUERIN G.F. et al. Effects of metyrapol on cocaine self-administration in rats // Program No. 661.4/HH5. Neuroscience Meeting Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2008. NAGAMINE S. et al. Stereoselective reductive metabolism of metyrapone and inhibitory activity of metyrapone metabolites, metyrapol** (см. прод.)

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ, ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины и фармацевтики. Первое изобретение представляет собой фармацевтическую композицию для лечения зависимости, содержащую первое фармацевтически активное средство, которое является метираполом или его фармацевтически приемлемой солью, и второе фармацевтически активное средство, которое является бензодиазепином, составленную для перорального или местного введения пациенту, где как метирапол, так и бензодиазепин присутствуют в композиции в количестве, которое неэффективно для лечения указанного заболевания при введении отдельно, дополнительно включающую третье фармацевтически активное средство, которое временно влияет на гематоэнцефалический барьер, которое представляет собой маннит или

RU 2674259 C2

брадикинин. Второе изобретение представляет собой способ лечения пациента, который страдает от зависимости, включающий идентификацию пациента, нуждающегося в лечении, и введение пациенту указанной композиции. 2 н. и 3 з.п. ф-лы, 5 пр.

(56) (продолжение):
enantiomers, on steroid 11 beta-hydroxylase in the rat // Biol Pharm Bull. - 1997. - Vol.20, No.2. - P.188-192. DUNGES W. et al. Metabolism of Metyrapone by a Soluble Enzyme System in Rat Liver // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. - 1970. - Vol.267. - P.293-296. WO 2004009073 A1, 29.01.2004.

RU 2674259 C2

RU 2674259 C2

RUSSIAN FEDERATION

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 674 259**(13) **C2**

(51) Int. Cl.
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/444 (2018.08); A61K 31/5513 (2018.08); A61K 38/043 (2018.08); A61K 47/10 (2018.08); A61P 25/30 (2018.08); A61K 2121/00 (2018.08)

(21)(22) Application: **2013101766, 16.06.2011**

(24) Effective date for property rights:
16.06.2011

Registration date:
06.12.2018

Priority:
(30) Convention priority:
16.06.2010 US 61/355,482

(43) Application published: **27.07.2014** Bull. № **21**

(45) Date of publication: **06.12.2018** Bull. № **34**

(85) Commencement of national phase: **16.01.2013**

(86) PCT application:
US 2011/040647 (16.06.2011)

(87) PCT publication:
WO 2011/159871 (22.12.2011)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B. Spasskaya, 25, stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):
GEDERS Nikolas E. (US),
FOKS Barbara S. (US),
GERIN Glenn (US)

(73) Proprietor(s):
EMBERA NYUROTERAPYUTIKS, INK (US),
BORD OF SYUPERVAJZORZ OF LUIZIANA STEJT (US)

RU 2674259 C2

RU 2674259 C2

(54) COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF ADDICTION, MENTAL DISORDERS AND NEURODEGENERATIVE DISEASE

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to the field of medicine and pharmaceuticals. First invention is a pharmaceutical composition for treating addiction, containing a first pharmaceutically active agent, which is metyrapol or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a second pharmaceutically active agent, which is benzodiazepine, prepared for oral or topical administration to a patient, where both metyrapol and benzodiazepine are present in the composition in an amount which is not effective for treating said disease when administered separately, additionally comprising a third pharmaceutically active agent which temporarily affects the blood-brain barrier, which is mannitol or bradykinin. Second invention is a method for treating a patient suffering from addiction, including identifying a patient in need of treatment and administering said composition to the patient.

EFFECT: compositions and methods for treating addiction, mental disorders and neurodegenerative disease are disclosed.

5 cl, 5 ex

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По данной заявке запрашивается приоритет в соответствии с датой подачи Предварительной Патентной Заявки США № 61/355482, которая была подана 16 Июня 2010 г. При любой юрисдикции, где разрешено включение материала посредством ссылки, полное содержание Предварительной Патентной Заявки США № 61/355482 включено в данный документ посредством ссылки.

УТВЕРЖДЕНИЕ ПРАВ ГОСУДАРСТВА

Данное изобретение было создано при государственной поддержке Службы здравоохранения США в соответствии с грантом DA06013, выданным Национальным институтом по вопросам злоупотребления наркотическими средствами. Государство имеет определенные права на изобретение.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное изобретение относится к композициям и способам для лечения зависимости, других расстройств, включающих психические расстройства, которые могут относиться или могут не относиться к зависимости (например, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство), и нейродегенеративное заболевание. Более конкретно, изобретение включает фармацевтические композиции, которые включают одно или более активных средств, которые положительно влияют на поведение в контексте зависимости, снижая риск рецидива. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции составляют таким образом, чтобы они не ингибировали значительно уровни кортизола в плазме при введении пациенту, и активные средства (средство) могут быть созданы конкретно для прохождения через гематоэнцефалический барьер.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы изобретения ранее проводили исследования, указывающие на то, что некоторые типы терапевтических средств могут применяться в комбинации для лечения зависимости от вещества, такого как наркотик, или вида деятельности, такого как азартные игры. На основании этих предшествующих исследований, авторы описали комбинированные фармакотерапии, которые могли бы предоставлять благоприятный эффект для пациента (например, снижение вероятности рецидива), и авторы выдвинули гипотезу, что эти фармакотерапии могут снижать активность в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (HPA) (например, посредством снижения индуцированных стимулом увеличений активности в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе) (см. Публикацию патентной заявки США № 2009/0203669). Среди композиций, описанных ранее, были композиции, включающие, по меньшей мере, один активный ингредиент, который целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (HPA) систему ("первое" активное средство), и, по меньшей мере, один активный ингредиент, который целенаправленно действует на префронтальную кору ("второе" активное средство). Например, композиции могут включать первое активное средство, которое снижает экспрессию или активность CRH, ACTH и/или Кортизола, и второе активное средство, которое снижает активность в префронтальной коре (например, индуцируемую стимулом активность, подавляемую ингибирующим нейромедиатором ГАМК). В то время как постоянная работа авторов изобретения поддерживает терапии, которые они ранее описали, авторы в настоящее время проводили исследования, указывающие на то, что положительные результаты могут быть достигнуты с фармацевтическими композициями, которые не снижают существенно уровни Кортизола в плазме. Авторы дополнительно разработали фармацевтические композиции, которые включают метирапол, который может

применяться по отдельности или в комбинации с дополнительными активными средствами; авторы дополнительно разработали фармацевтически активные средства, которые селективно ингибируют вредную активность в тканях, отличных от кортизол-продуцирующего надпочечника (например, в мозге); и авторы определили, что дополнительные состояния (например, нейродегенеративное расстройство) могут излечиваться не только с помощью композиций, описанных здесь, но также с помощью фармацевтических композиций, описанных ранее в Публикации патентной заявки США № 2009/0203669. Таким образом, настоящее изобретение предоставляет, среди прочего, фармацевтически приемлемые композиции, которые включают метирапол в качестве единственного фармацевтически активного средства; композиции, которые включают метирапол и, по меньшей мере, одно дополнительное фармацевтически активное средство; композиции, в которых средство, целенаправленно действующее на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, является, само по себе, новым или модифицированным (например, би-специфическим антителом, сконструированным для прохождения через гематоэнцефалический барьер, или известным соединением реконструированным посредством, например, конъюгации с веществом, которое проходит через гематоэнцефалический барьер); и композиции, в которых средство, целенаправленно действующее на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, заново составляется таким образом, что ему не удается существенно ингибировать выработку кортизола в надпочечнике. Например, композиция может быть составлена, чтобы включать дозировку, которая является слишком низкой, чтобы снижать уровни кортизола в плазме, или составлена, чтобы предпочтительно воздействовать на кожу. Например, можно составить средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему в местной готовой лекарственной форме для нанесения на кожу (например, в геле, креме, мази, лосьоне или помаде или готовой лекарственной форме, пригодной для высвобождения из трансдермального пластыря). В дополнение к коже и мозгу, настоящие композиции могут быть составлены для направленного действия на кишечник или тимус. Авторы применяют термин "конъюгированный", чтобы в широком смысле обозначить любое физическое присоединение; два средства, которые соединяются вместе посредством ковалентной связи или ионной связи, например, являются конъюгированными.

Соответственно, изобретение предоставляет фармацевтические композиции, которые включают метирапол, либо в качестве единственного активного фармацевтического средства или в качестве одного средства из комбинации из (например, одного из двух или трех) активных средств. В то время, как готовые лекарственные формы обсуждаются здесь далее, авторы отмечают, что такая композиция может быть составлена для перорального, местного, внутривенного или подкожного введения пациенту, и одно или более из активных средств может быть конъюгировано со средством на пептидной основе (например, антителом), которое облегчает его транспорт через гематоэнцефалический барьер. Там, где фармацевтическая композиция включает метирапол и второе фармацевтически активное средство, второе средство может представлять собой средство, которое увеличивает экспрессию или активность ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты); представляет собой имитатор ГАМК; или ингибирует метаболизм ГАМК у пациента. В любой конфигурации, метирапол может присутствовать в стандартной лекарственной форме в количестве, недостаточном для снижения уровней кортизола в плазме у пациента. (В других вариантах осуществления, обсуждаемых здесь далее, первое средство, такое как метирапол, может присутствовать в стандартной лекарственной форме в количестве, которое является достаточным для снижения

уровней кортизола в плазме у пациента.)

Метирапол-содержащая композиция, обсуждаемая только что выше, и любая из других композиций, описанных здесь, в качестве аспектов настоящего изобретения, могут быть получены в стандартной лекарственной форме. В такой форме, композиция подразделяется на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента (например, фармацевтически эффективные дозы). Стандартная лекарственная форма может представлять собой по существу любую дискретную единицу, известную в фармацевтической промышленности, такую как капсула, таблетка, облатка, пастилка, желатиновая капсула, пластырь (например, трансдермальный пластырь), порошок полученный, например, для выталкивания из аэрозольного ингалятора или т.п. Практически, стандартные лекарственные формы могут быть упакованы вместе, и могут быть включены в ряд, представляющий курс лечения.

Средства, которые направленно действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, включающие метирапол, могут быть конъюгированы со средством или фрагментом, которые облегчают движение средства через гематоэнцефалический барьер. Альтернативно, или дополнительно, фармацевтические композиции могут включать ингибитор оттока, который способствует поддержанию уровней активного средства (например, метирапола) в мозге, как только активное вещество достигает мозга. В то время как эксципиенты описаны далее ниже, авторы отмечают здесь, что любые из представленных фармацевтических композиций могут включать один или более из: полиэтиленгликоля, глицерина и желатина.

Изобретение также предоставляет фармацевтические композиции, которые включают первое средство, которое направленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (HPA) систему, но не снижает существенно кортизол в плазме, и второе средство, которое направленно действует на префронтальную кору. Уровни кортизола могут быть легко измерены методами, хорошо известными в области, и является признанным, что они подвергаются флуктуациям (например, в течение 24-часового периода). Как сможет признать рядовой специалист в области, уровни кортизола (например, у подвергнутого лечению пациента по сравнению с пациентом, не подвергнутым лечению) должны, следовательно, сравниваться в аналогичные моменты времени дня или при условиях, нормализованных другим образом. В контексте настоящих композиций, средство существенно снижает кортизол в плазме, когда, например, уровни кортизола в плазме составляют, по меньшей мере, или около 70% от подвергнутой лечению популяции (например, по меньшей мере, или около 75%, 80%, 85%, 90%, или 95%) оказываются ниже, чем около 5 мкг/дл (например, ниже около 5,0, 4,5, 4,0, 3,5, 3,0, 2,5 или 2,0 мкг/дл в образце крови, полученном ранним утром (например, около 8 часов утра)).

Средство, которое ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, может представлять собой средство, которое ингибирует экспрессию или активность кортикотропин-высвобождающего гормона (CRH) или адренокортикотропного гормона (ACTH). В то время как такие средства описаны ниже с дополнительными подробностями, авторы отмечают здесь, что "первое" средство может представлять собой метирапон (Metopirone®), его активный метаболит (например, метирапол), или кетоконазол (Nizoral®). Аналогично, средства, которые направленно действуют на префронтальную кору, описаны с дополнительными подробностями ниже и включают бензодиазепины, такие как оксазепам и хлордиазепоксид.

В композициях описанных выше, активные средства могут быть составлены в стандартной лекарственной форме, и эффективное количество средства, которое

целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, может представлять собой количество, недостаточное для снижения уровней кортизола в плазме у пациента. В композициях изобретения, первое средство и/или второе средство может быть конъюгировано с фрагментом, который облегчает движение через гематоэнцефалический барьер. Альтернативно, или дополнительно, композиции могут включать ингибитор оттока, который способствует поддержанию уровня первого средства и/или второго средства в мозге. Применимые эксципиенты включают полиэтиленгликоль, глицерин и желатин.

Способы лечения включают способы лечения пациента, который страдает от расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, и способ может включать введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, описанной здесь. Изобретение включает применение композиции при получении лекарственного средства, и применение при получении лекарственного средства для лечения расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, включающего конкретные расстройства, описанные здесь. Любые из способов изобретения могут включать стадию идентификации пациента, нуждающегося в лечении, и пациент может представлять собой человеческого пациента.

Расстройства, подверженные лечению, включают зависимость, тревогу, ожирение (в некоторых случаях как результат зависимости от пищи), депрессию, предменструальный дисфорический синдром, шизофрению, и нейродегенеративное заболевание. Нейродегенеративное заболевание может представлять собой болезнь Альцгеймера, Болезнь Паркинсона, Болезнь Хантингтона или амиотрофический боковой склероз.

Композиции изобретения не ограничены лишь теми композициями, которые функционируют посредством конкретного клеточного или молекулярного механизма. Однако, по отношению к зависимости, авторы выбрали средства и комбинации средств с целью блокировки способности внешних стимулов продуцировать кондиционированную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатической нервной системы, которая напоминает абститнентному зависимому больному о его или ее наркотике выбора, что приводит к тяге и рецидиву. Таким образом, композиции включают такие композиции, которые снижают способность кондиционированных стимулов увеличивать активность в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе и симпатической нервной системе, но не снижают или значительно снижают базальную активность. Данные авторов по адренэктомии позволяют предположить, что эффекты метирапона, комбинированного с оксазепамом, по меньшей мере, являются опосредованными выше уровня надпочечника, вполне возможно, в префронтальной коре, где ГАМК является активной.

Если в контексте не указано иначе, авторы применяют термин "средство" для отнесения в широком смысле к любому веществу, которое оказывает воздействие на целевую молекулу (например, мишень, такую как фермент, лиганд или рецептор, с которым связывается лиганд) или целевую область организма (например, мозг, кожу или железу или орган эндокринной системы) клинически благоприятным образом (например, чтобы ингибировать активацию HPA или стрессовой системы после предоставления пациента воздействию одного или более кондиционированных внешних стимулов). Например, авторы могут ссылаться на химические соединения, такие как метирапон (Metopirone®) и оксазепам в качестве "средств". Авторы могут также использовать термин "соединение" для ссылки на общепринятые химические соединения

(например, малые органические или неорганические молекулы). "Средство" может также представлять собой белок или белковую молекулу (например, мутантный лиганд или антитело) или нуклеиновую кислоту или соединение на основе нуклеиновой кислоты (например, антисмысловые олигонуклеотиды, молекулы РНК, которые опосредуют РНК-интерференцию, и векторы, применимые для их доставки). Например, авторы могут ссылаться на антитело, которое специфически связывает и изменяет (например, ингибирует) активность CRH (например, человеческое или гуманизированное антитело против-CRH) или на нуклеиновую кислоту (например, siРНК или shРНК), которая специфически взаимодействует с, и ингибирует трансляцию РНК, кодирующей CRH, в качестве "средства", которое ингибирует CRH. CRH представляет собой лишь одну из молекул, которые могут быть нацелены; ACTH, кортизол (в некоторых вариантах осуществления), и ГАМК могут также быть целенаправлены посредством типов средств, обсуждаемых здесь со ссылкой на CHR. Средства, применимые в способах изобретения, включают антагонисты рецептора кортизола (предварительные результаты указывают на то, что кортикостерон повышается в животной модели зависимости) и, как отмечалось, способы лечения зависимости и других состояний, описанные здесь, могут осуществляться посредством введения фармацевтических композиций, которые включают метирапон, метирапол или еще одно средство которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему без подавления уровней кортизола в плазме.

Как отмечалось, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (например, первое средство в фармацевтической композиции из двух или многих средств) может доставляться при дозировке, которая существенно не понижает уровни кортизола в плазме (и случаи, при которых такие композиции могут быть предписаны обсуждаются далее ниже). В пределах способностей рядового специалиста в области находится определение таких дозировок, так как уровни кортизола могут быть легко измерены в образцах крови. Очевидные доказательства в настоящее время позволяют предположить, что композиции, включающие 0,5-50,0 мг/кг первого средства (например, метирапона или метирапола) вводимые перорально, смогли бы достичь такого результата. В области техники хорошо известно, что циркулирующие дозировки изменяются в зависимости от пути введения и других факторов, и другие дозировки могут быть подходящими и эффективными. Как отмечалось, первое средство может также вводиться образом, который облегчает пересечение гематоэнцефалического барьера, и способы и средства для облегчения доставки соединений в мозг, известны в данной области и обсуждаются далее ниже.

Когда средство "целенаправленно действует на" ткань (например, в нервной системе, коже или эндокринной системе), она воздействует на активность клеток или биологический процесс в этой области таким образом, чтобы обеспечить благоприятный эффект для пациента. Например, там, где пациент является зависимым от вещества или вида деятельности, благоприятным эффектом может являться снижение у пациента тяги к этому веществу или виду деятельности. Например, пациент может применять вещество или осуществлять вид деятельности менее часто или в меньшей степени, чем можно было бы ожидать при отсутствии лечения, или в меньшей степени, чем перед лечением. Таким образом, благоприятный эффект может быть охарактеризован как снижение риска рецидива, даже в присутствии кондиционированных внешних стимулов. Клинический благоприятный эффект может быть субъективным в том, что пациенты могут сообщать о снижении их тяги к веществу или виду деятельности. В то время как лечение описано далее ниже, авторы отмечают здесь, что соединения и способы

изобретения могут применяться, чтобы инициировать абстиненцию или периоды абстиненции, которые являются более длительными, чем могло бы ожидаться при отсутствии лечения. Таким образом, зависимое поведение, такое как потребление наркотиков, будет иметь место менее часто. По отношению к другим состояниям, подверженным лечению, благоприятный эффект может состоять в улучшении одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с состоянием. Например, там, где проводят лечение болезни Альцгеймера, благоприятный эффект может заключаться в улучшенной когнитивной функции, что проявляется, например, улучшением памяти или способности общаться с другими. Там, где проводят лечение болезни Паркинсона, болезни Хантингтона или ALS, благоприятный эффект может представлять собой, например, улучшенные моторные навыки или улучшенную речь (или снижение степени нарушения моторных навыков и/или речи пациента).

По меньшей мере, некоторые средства, которые могут быть включены в настоящие композиции, включая ингибиторы синтеза кортизола и бензодиазепины, имеют потенциальные побочные эффекты. Например, ингибиторы синтеза кортизола обладают потенциалом вызывать недостаточность надпочечников, а бензодиазепины имеют потенциал вызывать зависимость и злоупотребление, что делает их проблематичными при лечении зависимости (Chouinary, J. Clin. Psychiatry 65 Suppl. 5:7-12, 2004; Lilja et al, Subst. Use Misuse 36(9-10): 1213-1231, 2001; O'Brien, J. Clin. Psychiatry 66 Suppl. 2:28-33, 2005).

Для решения этих проблем в контексте настоящего изобретения, авторы предоставляют, в, по меньшей мере, некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие сниженные уровни дозировки и/или комбинированные средства, которые оказывают воздействие на активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (или стрессовой системы) посредством действия через механизмы, отличные от механизмов, запускаемых при общепринятом введении, или на различные мишени (например, ткани, отличные от надпочечников). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, настоящие композиции и способы доставляют средства при дозах, которые имеют незначительный эффект или не имеют его, при введении по отдельности. Данные варианты минимизируют потенциальные токсичные и нежелательные побочные эффекты при поддержании эффективности действия лечения. Авторы продемонстрировали, на крысиной модели кокаиновой зависимости, что комбинации метирапона и оксазепама, вводимые при дозах, которые были неэффективными, при доставке поодиночке, приводили в результате к дозозависимым снижениям кокаинового самовведения у крыс (Goeders и Guerin, Pharmacol. Biochem. Behav. 91(1): 181-189, 2008). Эти такие же комбинации не оказывали воздействия на поддерживаемое пищей реагирование во время тех же самых сеансов. В отличие от предыдущих композиций, композиции, описанные здесь для лечения зависимости, включают композиции, имеющие первое средство (например, метирапон, метирапол или еще одно средство которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему), которые составляют таким образом, что циркулирующие уровни кортизола в плазме существенно не снижаются.

Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения изложены ниже в описании. Другие признаки, цели и преимущества изобретения будут очевидными из подробного описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает разнообразные композиции и способы, композиции, включающие одно или более фармацевтически активных средств для лечения

зависимости и других расстройств, описанных здесь, таких как тревога, депрессия, предменструальное дисфорическое расстройство, и нейродегенеративное расстройство. Авторы впервые описывают в дополнительных подробностях активные фармацевтические средства в настоящей композиции.

В общем случае, средство, включенное в настоящие композиции, может представлять собой средство, которое является доступным в настоящее время, но в настоящее время не составляется, как описано здесь, и/или в настоящее время не предписывается для лечения состояния, описанного здесь. Например, метирапон, который является известным в данной области, и обычно применяется для диагностики нарушения функции надпочечников, может включаться в настоящие композиции и вводиться при режимах лечения, описанных здесь. Альтернативно, одно или более средств могут заново генерироваться в соответствии с рекомендациями данного документа и информации, легко доступной в данной области. Например, антисмысловой олигонуклеотид или молекула РНК, которая опосредует РНК-интерференцию, могут быть получены с учетом данной последовательности(последовательностей) обнаруженных мишени (мишеней) (например, CRH, ACTH, или β адренергических рецепторов в симпатической нервной системе). Последовательности этих мишеней являются известными или легко доступными для рядового специалиста в области, поскольку представляют собой способы получения антисмысловых олигонуклеотидов и молекул РНК, которые опосредуют РНК-интерференцию. Другие применимые средства, либо прежде доступные или заново полученные, включают антитела, которые селективно связывают лиганд, идентифицированный здесь (например, CRH или ACTH) или рецептор, активируемый в ответ на кондиционированные внешние стимулы (например, рецептор для CRH, ACTH, кортизола или ГАМК). Там, где мишень, такая как рецептор кортизола, является локализованной в цитоплазме, средство может представлять собой интраантитело. Авторы применяют термин "селективно связывают(связывает)" как является общепринятым в области терапевтических средств-антител, для указания того, что средство-антитело проявляет специфичность по отношению к его мишени, связывая мишень со сродством, большим, чем сродство, с которым оно связывает не-мишень, и вызывая благоприятный клинический результат для пациента. Например, антитело, подходящее для включения в настоящие композиции будет связывать, например, CRH со сродством, большим, чем (и предпочтительно намного большим, чем) оно бы связывало пептидный гормон, отличный от CRH.

Средства могут быть распределены по категориям различным образом, и композиции изобретения, которые включают, по меньшей мере, два активных фармацевтических средства могут включать два или более средств одного и того же или различных типов. Например, средства могут быть распределены по категориям как химические соединения (например, метирапон и топирамат); как белковые молекулы или молекулы на основе белка, такие как мутантные лиганды (например, лиганд, который связывает, но не активирует или не активирует полностью его когнатный рецептор) или антитела; или как нуклеиновые кислоты или структуры на основе нуклеиновой кислоты, такие как антисмысловые олигонуклеотиды или молекулы РНК, которые опосредуют РНК-интерференцию. Таким образом, композиции изобретения могут включать два или более различающихся химических соединений; две или более различающихся белковых или на белковой основе молекул; или две или более различающихся нуклеиновые кислоты или структуры на основе нуклеиновой кислоты. Альтернативно, композиции могут включать два различных типа средств. Способы, посредством которых лечат пациентов, могут аналогично включать введение двух или более различающихся

химических соединений; две или более различающихся белковых или на белковой основе молекул; две или более различающихся нуклеиновые кислоты или структуры на основе нуклеиновой кислоты; или любую комбинацию из средств этих разнообразных типов (например, белок и нуклеиновую кислоту).

В первом аспекте, изобретение предоставляет композиции, в которых метирапол является единственным фармацевтическим средством (для простоты чтения, где применяют единственное активное фармацевтическое средство, авторы могут давать ссылку просто на "единственное активное вещество" или "активное вещество" и там, где композиция включает более одного активного фармацевтического средства, авторы могут просто ссылаться на "активные вещества"). Метирапол представляет собой метаболит метирапона и может быть синтезирован из метирапона. На основании литературного прецедента для данного типа химического превращения, авторы ожидают одну реакцию синтеза для осуществления восстановления боргидридом натрия кетоновой функциональности метирапона, с получением рацемической смеси метирапола. В некоторых вариантах осуществления, композиции включают метирапол в качестве единственного активного вещества, и композиции составляют таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются у пациента, которому вводят композицию. В других вариантах осуществления, композиции включают метирапол в качестве единственного активного вещества, и композиции составляют таким образом, что уровни кортизола в плазме не снижаются после введения. Там, где поддерживаются уровни кортизола в плазме, метирапол может быть включен при дозировках, которые являются слишком низкими, чтобы оказывать воздействие на циркулирующие уровни или его составляют или наносят таким образом, что метирапол селективно воздействует на ткани, отличные от надпочечников (например, мозг). Дозировки и готовые лекарственные формы обсуждаются с дополнительными подробностями ниже. Авторы отмечают здесь, что пероральные и местные готовые лекарственные формы могут быть получены и использованы с особенной простотой. Дополнительно, любое из активных средств, описанных здесь, включая метирапол, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. В то время, как это является менее удобным, эти конъюгаты и другие терапевтические средства на белковой основе, такие как биспецифические антитела, обсуждаемые ниже, могут также быть составлены для внутривенного или внутрибрюшинного введения.

Во втором аспекте, изобретение предоставляет композиции, в которых метирапол комбинируют с одним или более дополнительными активными фармацевтическими средствами. Например, метирапол может быть включен в качестве одного из двух или более активных веществ (например, метирапол может быть включен или введен как одно из трех активных средств). Дополнительное средство (например, "второе" средство) может направленно действовать на префронтальную кору или симпатическую нервную систему. Там, где присутствуют три активных средства, первое может представлять собой метирапол, второе может направленно действовать на префронтальную кору, и третье может целенаправленно действовать на симпатическую нервную систему. Таким образом, настоящие композиции могут включать метирапол и средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору; метирапол и средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему; или метирапол и средство которое целенаправленно действует на префронтальную кору, и средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Эти средства обсуждаются далее ниже. Композиции, включающие метирапол и одно или более

дополнительных активных средств, могут быть составлены таким образом, что они любо снижают или не могут снижать уровни кортизола в плазме, и дозировки и готовые формы, применимые для достижения этих клинических результатов, описаны далее ниже. Вне зависимости от того снижаются или нет уровни кортизола в плазме в ходе лечения, метирапол и/или средство, направленно действующее на префронтальную кору, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер.

Ради добавления ясности изложения, посредством первого и второго аспектов, изобретение включает композиции, в которых: метирапол является единственным активным веществом в композиции, которую составляют таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются; метирапол является единственным активным веществом в композиции, которую составляют таким образом, что уровни кортизола в плазме существенно не снижаются; метирапол является одним из двух или более активных средств в композиции, составленной таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются; и метирапол является одним из двух или более активных средств в композиции, составленной таким образом, что уровни кортизола в плазме существенно не снижаются.

В четвертом аспекте, изобретение предоставляет композиции (например, фармацевтические композиции) которые включают, в качестве единственного активного фармацевтического средства, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и эти композиции могут быть составлены таким образом, что уровни кортизола в плазме не снижаются у пациента, которому вводят композицию. Вне зависимости от того, снижаются или нет уровни кортизола в плазме, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает его транспорт через гематоэнцефалический барьер или увеличивает его доступность к тканям, отличным от надпочечника (например, коже, кишечнику и тимус). Более конкретно, единственное активное средство в этих композициях может представлять собой средство, которое ингибирует CRH или ACTH. Средства, которые ингибируют CRH, включают средства, которые ингибируют экспрессию CRH (например, нуклеиновые кислоты); средства, которые ингибируют образование CRH из пре- или препро-гормона; средства, которые ингибируют выработку или секрецию CRH посредством участия в отрицательной обратной связи (например, кортизол); антитела, которые специфически связываются с и ингибируют CRH; антагонисты рецептора CRH (например, белки, включающие мутантный CRH, антитела и интраантитела, которые связываются с рецептором CRH (например, CRH-1, CRH-2a, CRH-2b или CHR-2g) и ингибируют сигнальную трансдукцию или действуют внутриклеточно, чтобы ингибировать вторичные мессенджеры, обычно генерируемые в ответ на связывание с рецептором CRH; химические соединения (например, малые молекулы) которые ингибируют экспрессию, секрецию или активность CRH или рецептора CRH (например, соединения которые ингибируют способность CRH связываться с когнатными рецепторами в гипофизе (например, пексацерфонт (разработанный Bristol-Myers Squibb как BMS-562,086) и антиалармин)); и средства, которые облегчают метаболизм CRH. Изобретение охватывает эти средства, когда конъюгация происходит с белком или другим фрагментом, который облегчает их транспорт через гематоэнцефалический барьер, фармацевтические композиции, которые их содержат, и фармацевтические композиции, которые включают средство, которое не соединяется с активным веществом (т.е., не конъюгируется с активным веществом),

но иным образом является частью композиции, которая облегчает прохождение через гематоэнцефалический барьер или удерживание активного вещества в мозге.

Средства, которые ингибируют АСТН, включают средства, которые ингибируют экспрессию АСТН (например, нуклеиновые кислоты); средства, которые ингибируют выработку АСТН или секрецию посредством участия в отрицательной обратной связи (например, кортизол); антитела, которые специфично связываются с и ингибируют АСТН; антагонисты рецептора АСТН (например, белки, которые связываются с рецептором АСТН и ингибируют сигнальную трансдукцию или которые действуют внутриклеточно, чтобы ингибировать вторичные мессенджеры, в норме генерируемые в ответ на связывание с рецептором АСТН); химические соединения, которые ингибируют экспрессию, секрецию или активность АСТН или рецептора АСТН (например, соединения, которые ингибируют способность АСТН связываться с когнатными рецепторами в надпочечнике); и средства, которые облегчают метаболизм АСТН. Вследствие существования отрицательной обратной связи, можно вводить АСТН в чистом виде; введение количества, достаточного, чтобы инициировать ингибирование по типу обратной связи или понижающе регулировать рецептор АСТН, приводит к ингибированию АСТН. Эти средства могут быть доставлены в дозе, посредством пути введения или составлены таким образом, что они не приводят в результате к существенному снижению кортизола в плазме.

Более конкретно, средства, которые ингибируют CRH, включают [Metl8, Lys23, Glu27,29,40, Ala32,41, Leu33, 36,38] CRF9-41, который сокращают как альфа-спиральный CRF(9-41) и имеет последовательность Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Met-Leu-Glu-Met-Ala-Lys-Ala-Glu-Gln-Glu-Ala-Glu-Gln-Ala-Ala-Leu-Asn-Arg-Leu-Leu-Leu-Glu-Glu-Ala (SEQ ID NO: l)) и биологически активные фрагменты или их варианты (Rivier et al, Science 224:889, 1984) (например, CRF(8-41). Еще одно средство, которое ингибирует CRH, представляет собой [D-Phel2, Me21,38,(αMeLeu37)] CRF(12-41), который сокращают как D-Phe CRF12-41, и биологически активные фрагменты и их варианты. Другие средства, которые ингибируют CRH, включают астрессин или астрессин-B; CP-154,526; NB127914, анталармин; CRA1000; CRA1001 и антисаувагин-30.

Средства, которые целенаправленно действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, также включают соединения метирапон и метирапол (метаболит метирапона), кетоконазол, аминоглутетамид, антагонисты вещества P и ингибиторы вазопрессина. Метирапон ингибирует синтез кортизола и кортикостерона (у людей и крыс, соответственно) посредством ингибирования стадии 11β-гидроксилирования в синтезе адренокортикостероидов (Sonino, B: Agarwal (Ed), Hormone антагонисты, Walter de Gruyter, Berlin, pp 421-429, 1982; Haleem et al, Brain Res. 458, 339-347, 1988; Haynes, B: Gilman et al (Eds), Pharmacological Basis of Therapeutics, eighth edition, Pergamon Press, New York, pp. 1431-1462, 1990). Авторы исследовали эффекты ингибитора синтеза кортикостерона метирапона и кетоконазола на самовведение кокаина у крыс. Предварительное лечение метирапоном может приводить в результате к значительным дозозависимым снижениям как кортикостерона в плазме, так и продолжающегося самовведения кокаина (см. также Goeders et al, Brain Res. 722:145-152, 1996).

Кетоконазол представляет собой пероральное противогрибковое средство с широким спектром действия, которое применяют при лечении грибкового заболевания (Sonino, B: Agarwal (Ed), Hormone Antagonist, Walter de Gruyter, Berlin, pp 421-429, 1982; Thienpont et al., Experientia 35:606-607, 1979). Это лекарственное средство также ингибирует стадии 11β-гидроксилирования и 18-гидроксилирования в синтезе адренокортикостероидов (Engelhardt et al., Klin. Wochenschr. 63:607-612, 1985) и может также функционировать в

качестве антагониста глюкокортикоидного рецептора (Loose et al., J. Clin. Invest. 72:404-408, 1983). Кроме того, результаты клинических испытаний предполагают, что кетоконазол (а также и метирапон) являются эффективными при лечении гиперкортизолемической депрессии, которая является резистентной к стандартной антидепрессантной терапии (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).

Другие средства, которые целенаправленно действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вероятно посредством ингибирования 11-бета-гидроксилазы, включают этомидат и его аналоги, как описано в Zolle et al. (J. Med. Chem. 51:7652, 2008) и AY-9944, как описано в Givner et al. (Nature 203:317, 1964). Эти средства могут использоваться в настоящих композициях и способах, как описано здесь.

Как отмечалось, изобретение включает терапевтические средства на основе нуклеиновых кислот и белков, которые, вследствие их собственной природы, посредством конъюгирования с еще одним веществом или посредством составления, имеют предпочтительный доступ к целевой ткани, такой как гипоталамус, где вырабатывается CRH, и гипофизу, где вырабатывается ACTH. Эти терапевтические средства находятся среди средств, применимых в качестве средств, которые целенаправленно действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и они обсуждаются далее ниже.

Для дополнительной ясности, посредством третьего аспекта, изобретение включает композиции, в которых единственное активное средство представляет собой средство, которое ингибирует экспрессию или активность сигнальной молекулы в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе (CRH, ACTH или кортизола), или экспрессию или активность рецептора, связанного посредством такой сигнальной молекулы. Так как некоторые из этих средств в настоящее время известны и применяются в данной области, авторы хотели бы особо отметить, что известные средства (например, метирапон и кетоконазол) составляют различно в соответствии с настоящим изобретением; их составляют при дозировке, которая является слишком низкой, чтобы уменьшить уровни кортизола в плазме и/или таким образом, который предпочтительно доставляет их к подходящей целевой ткани, отличной от надпочечника (например, их составляют как местные препараты или конъюгируют с белком или другим фрагментом, который облегчает их транспорт через гематоэнцефалический барьер, смещая их доставку в мозг в большей степени, чем в надпочечник).

В четвертом аспекте, изобретение предоставляет композиции (например, фармацевтические композиции), которые включают первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору. Более того, композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме. Вне зависимости от того, оказывается или нет воздействие на уровни кортизола в плазме, каждое из двух или оба из первого и второго средства, могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, может представлять собой любое из средств, описанных здесь (например, метирапол, любые из средств, описанных выше в контексте третьего аспекта изобретения, или любые из нуклеиновых кислот или антител, описанных более подробно ниже).

Второе активное средство может целенаправленно действовать на префронтальную кору, посредством увеличения экспрессии или активности гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); имитируя ГАМК; или ингибируя метаболизм ГАМК. ГАМК представляет собой ингибирующий нейромедиатор, который гиперполяризует ингибируемый нейрон после связывания с рецептором. Это связывание открывает хлоридный и калиевый каналы, либо напрямую или косвенно. Активируемые ионотропные рецепторы представляют собой ионные каналы сами по себе, в то время, как метаботропные рецепторы являются сопряженными с G-белками рецепторами, которые активируют ионные каналы через промежуточные G-белки. Каждый из двух типов рецептора может быть активирован средством, которое имитирует ГАМК, и посредством этого целенаправленно действует на префронтальную кору. Бензодиазепины (например, оксазепам), которые являются широко назначаемыми для управления тревогой, представляют собой один класс из лекарственных средств, применимых при модулировании рецепторов ГАМК. Полагают, что бензодиазепины связываются с рецепторами ГАМК, делая их более эффективными посредством увеличения частоты, с которой хлоридный канал открывается, когда ГАМК связывается со своим собственным сайтом на рецепторе. Полученное в результате увеличение внутриклеточных хлоридных ионов в постсинаптических нейронах гиперполяризует нейрон, делая его менее возбудимым. Барбитураты продуцируют аналогичные эффекты посредством связывания еще одного сайта на рецепторе ГАМК, и являются применимыми в качестве средств, которые целенаправленно действуют на префронтальную кору.

Другие средства могут действовать посредством увеличения синтеза ГАМК. Например, нуклеиновые кислоты, кодирующие синтетический фермент декарбоксилазу L-глутаминовой кислоты, или ее биологически активный фрагмент или другой мутант, могут вводиться пациенту, который вероятно получит благоприятный эффект от способов, описанных здесь (например, пациент, который продемонстрировал или который был продиагностирован, как имеющий зависимость (другие пациенты, подвергаемые лечению, описаны далее ниже)). Средство, которое напрямую или косвенно стимулирует ГАМК в префронтальной коре, может действовать так посредством прямого или косвенного увеличения синтеза, высвобождения, или активности ГАМК. Активность может быть усилена, например, посредством усиления взаимодействия между ГАМК и когнатным рецептором. Существуют разнообразные пути для усиления этого взаимодействия, включающие увеличение концентрации ГАМК, блокирования ее обратного захвата, предоставление агониста рецептора, или видоизменения кинетики связывания с рецептором и сигнальной трансдукции. Концентрация ГАМК может, в свою очередь, быть увеличена посредством увеличения синтеза ГАМК или ингибирования метаболизма ГАМК. Концентрации ГАМК, в действительности, также увеличиваются посредством введения средств, которые имитируют ГАМК. По отношению к косвенной стимуляции, любое средство (например, антидепрессант), которое предпочтительно увеличивает допаминергическую или норадренергическую активность в префронтальной коре может косвенно оказывать воздействие (например, стимулировать) ГАМК в префронтальной коре. Миртазипин является примером антидепрессантного средства, которое может применяться, чтобы косвенно стимулировать ГАМК; атомоксетин является примером еще одного типа средства, которое может применяться аналогично. Габапентин (Нейронтин^{TM}) является примером средства, которое имитирует эффект ГАМК, и прямые стимуляторы включают любой бензодиазепин (например, оксазепам ((Serax®) или хлордиазепоксид), диазепам

(Валиум®) или алпразолам (Xanax®)). Другие применимые средства, такие как мусцимол и баклофен могут стимулировать ГАМК через рецептор $ГАМК_А$ или $ГАМК_В$, соответственно. Другие агонисты ГАМК, аналоги, или миметики включают прогабид, прегабалин, рилузол, вигабатрин, валпроевую кислоту (Депакот™), тиагабин (Габитрил™), ламотригин (Ламиктал™), фенитоин (Дилантин™), карбамазепин (Тегретол™) и топирамат (Топамакс™). Другие агонисты ГАМК и соединения, применимые для направленного действия на префронтальную кору, включают барбитураты, кариспродол, хлоральгидрат, глутетимид, L-теанин, каву, метаквалон, нейроактивные стероиды, z-лекрства, пропофол, шлемник, валериану, гамма-бутиролактон, гамма-гидроксимасляную кислоту, фенибут, дерамциклан, гиперфорин, габакулин, фенелзин, валпроат, вигабатрин, лимонную мяту (Melissa officinalis). Можно также вводить ГАМК в чистом виде, L-глутамин, пикамилон или тетаноспазмин.

Экспрессия бензодиазепиного рецептора может быть достигнута с использованием способов, известных в данной области. Например, рецепторы могут быть помечены [^{3}H]PK11195 (см. Javaid et al., Biol. Psychiatry 36:44-50. 1994; см. также Chesley et al., J. Clin. Psychiatry 51:404-406, 1990). Данные, описанные ниже, дополнительно предполагают, что бензодиазепины опосредуют некоторые аспекты кокаиновой стимуляции у крыс.

В пятом аспекте, изобретение предоставляет композиции (например, фармацевтические композиции), которые включают первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Более того, композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме. Вне зависимости от того, оказывается или нет воздействие на уровни кортизола в плазме, первое и/или второе средство (средства) могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, может быть любым из средств, описанных здесь (например, метираполом, любым из средств, описанных выше в контексте третьего аспекта изобретения, или любым из нуклеиновых кислот или антител, описанных более подробно ниже).

Средства, которые ингибируют симпатическую нервную систему, включают средства, известные в области как "бета-блокаторы." Например, средство, которое ингибирует активность в симпатической нервной системе, может представлять собой соталол (Бетапас®), имолол (Блокадрен®), картеолол (Картрол®), карведилол (Корег®), надолол (Коргард®), надол/бендрофлунетазид (Корзид®), пропранолол (Индерал®), пропранолол/HCTZ (Индерид®), бетаксолол (Керлон®), пенбутолол (Леватол®), метопролол (Лопрессор®), лабеталол (Нормодин®), ацебутолол (Сектрал®), атенолол/HCTZ (Тенoретик®), атенолол (Тенормин®), тимолол/HCTZ (Тимолид®), метопролол (Топрол®), лабеталол (Трандат®), пиндолол (Вискен®), бисопролол (Зебета®), бисопролол/HCTZ (Зиак®), эсмолол (Бревиблок®), или их комбинации.

В шестом аспекте, изобретение предоставляет композиции (например, фармацевтические композиции), которые включают первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, и третье средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Более того, композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме. Вне зависимости от того оказывается или нет

воздействие на уровни кортизола в плазме, первое и/или второе средство(средства) могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Первое, второе и третье средства могут представлять собой любое из средств, описанных здесь для направленного воздействия на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, префронтальную кору и симпатическую нервную систему, соответственно. Например, первое средство может представлять собой метирапол, любое из средств, описанных выше в контексте третьего аспекта изобретения, или любую из нуклеиновых кислот или антител, описанных более подробно ниже.

Обычно, соединения, вводимые в настоящие фармацевтические композиции, могут быть введены в виде рацемических смесей (например, приблизительно, при равных частях каждого изомера) или очищены и включены в либо D- или L-форме. Дополнительно, химические соединения могут быть модифицированы для придания большей липофильности (или большей гидрофобности), и такие модификации могут обеспечить соединениям более легкое пересечение гематоэнцефалического барьера. Соединения могут быть конъюгированы с липоаминокислотой или триглицеридом для обеспечения доставки в мозг через соответствующие белки-переносчики для этих соединений. Соединения (например, метирапон, метирапол, кетоконазол и оксазепам) могут также быть конъюгированы с лигандом, который связывается с рецептором, который опосредует транспорт веществ в мозг. Например, активное вещество может быть конъюгировано с лигандом, который связывается с трансферриновым рецептором или рецептором инсулиноподобного фактора роста. Альтернативно, соединения могут быть конъюгированы с антителами, которые селективно связываются с такими рецепторами. Дополнительно, эти связывающиеся с рецепторами белки или антитела могут быть присоединены к поверхности липосом, содержащих соединения для доставки через гематоэнцефалический барьер. Дополнительно, проникающие в клетку пептиды, такие как пептид TAT из ВИЧ-1, могут также применяться в качестве носителей для усиления захвата соединений, с которыми они были конъюгированы.

Как отмечалось, фармацевтически активные средства, применимые в настоящих композициях могут представлять собой нуклеиновые кислоты. Эти нуклеиновые кислоты могут служить в качестве первого средства, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему посредством ингибирования, напрямую или косвенно, экспрессии CRH, ACTH, или кортизола, или рецептора, связанного с одним из этих лигандов (например, NR3C1). Для ингибирования экспрессии CRH, ACTH, кортизола или их рецепторов нуклеиновые кислоты могут представлять собой антисмысловые олигонуклеотиды или РНК, которые опосредуют РНК-интерференцию посредством специфического связывания, вследствие последовательность-специфичной комплементарности, с геном или мРНК, кодирующими лиганд или рецептор. Для косвенного ингибирования экспрессии CRH, ACTH или кортизола или рецептора, связанного с одним из этих лигандов, нуклеиновые кислоты могут представлять собой антисмысловые олигонуклеотиды или РНК которые опосредуют РНК-интерференцию посредством специфического связывания, вследствие последовательность-специфичной комплементарности, с геном или мРНК, кодирующими фермент или предшественник в пути синтеза, который продуцирует лиганд или нижележащий эффектор, активируемый посредством связывания с рецептором. Аналогично, нуклеиновые кислоты могут служить в качестве второго средства, которое целенаправленно действует на префронтальную кору посредством увеличения ГАМК. Например, нуклеиновые кислоты могут увеличивать количества декарбоксилазы L-

глутаминовой кислоты, которая катализирует реакцию, генерирующую ГАМК из глутамата.

Нуклеиновые кислоты, имеющие около 9-10 нуклеотидов или более (например, 12-14, 15-17, 18-20, 21-23, или 24-27 нуклеотидов; миРНК, обычно, имеющие 21 нуклеотид) обычно применяют для ингибирования целевой экспрессии, и нуклеиновые кислоты с этой длиной могут быть включены в настоящие композиции. Вне зависимости от длины, нуклеиновые кислоты могут быть двухцепочечными или одноцепочечными и могут включать или составлять смысловую или кодирующую цепь, где желательна транскрипция, или антисмысловую или некодирующую цепь, где целью является ингибирование экспрессии мишени (например, CRH или ACTH). Нуклеиновые кислоты могут быть синтезированы с использованием стандартных нуклеотидов или нуклеотидных аналогов или производных (например, инозин- фосфотиоат- или акридинзамещенных нуклеотидов), которые могут видоизменять спаривание оснований с комплементарными последовательностями или предоставлять повышенную сопротивляемость к нуклеазам. Стабильность или растворимость данной нуклеиновой кислоты может быть модифицирована, если это желательно, посредством модификации фрагмента основания, сахарного фрагмента или фосфатного остова (например, как дается в Toulme (Nature Biotech. 19:17, 2001) или Faria et al. (Nature Biotech. 19:40-44, 2001)). Дезоксирибозфосфатный остов нуклеиновых кислот может быть модифицирован для генерации пептиднуклеиновых кислот (PNAs; см. Hyrup et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 4:5-23, 1996), которые представляют собой "миметики" нуклеиновых кислот, в которых природный остов молекулы заменен на псевдопептидный остов и сохраняется только четыре нуклеотидных основания. Это позволяет проводить специфичную гибридизацию с ДНК и РНК в условиях низкой ионной силы. ПНК могут быть синтезированы с использованием стандартных протоколов твердофазного пептидного синтеза, как описано, например, Hyrup et al. (ранее) и Perry-O'Keefe et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14670-675).

Чтобы ингибировать экспрессию, нуклеиновые кислоты могут специфически связываться либо в пределах кодирующей области целевой последовательности или с некодирующей областью (например, 5' или 3' нетранслируемой областью). Например, применимый антисмысловый олигонуклеотид может являться комплементарным с областью, окружающей сайт начала трансляции целевой мРНК (например, между -10 и +10 областями целевого гена, представляющего интерес) или с областью в или вокруг сигнала полиаденилирования. Экспрессия гена может также ингибироваться направляющими регуляторными областями (например, промоторами и/или энхансерами) с образованием трехспиральных структур, которые предотвращают транскрипцию целевого гена (см. в целом, Helene, Anticancer Drug Des. 6:569-84, 1991; Helene, Ann. N. Y. Acad. Sci. 660:27-36, 1992; и Maher, Bioassays 14:807-15, 1992). Нуклеиновые кислоты могут также представлять собой так называемые "переключающиеся" нуклеиновые кислоты, которые синтезируются чередующимся 5'-3', 3'-5' образом, таким образом, что они основывают пару с первой одной нитью дуплекса и затем с другой, устраняя необходимость в объемных удлинениях пуринов или пиримидинов на одной нити дуплекса.

В других вариантах осуществления, антисмысловые нуклеиновые кислоты могут представлять собой аномерные нуклеиновые кислоты, которые образуют специфичные двухцепочечные гибриды с комплементарной РНК в которой, в отличие от обычных b-единиц, цепь проходит параллельно к каждой другой (Gaultier et al., Nucleic Acids Res. 15:6625-6641, 1987; см. также Tanaka et al., Nucl. Acids Res. 22:3069-3074, 1994).

Альтернативно, антисмысловые нуклеиновые кислоты могут содержать 2'-о-метилрибонуклеотид (Inoue et al., Nucleic Acids Res. 15:6131-6148, 1987) или химерный аналог РНК-ДНК (Inoue et al., FEBS Lett. 215:327-330, 1987).

Авторы могут ссылаться на нуклеиновые кислоты как "изолированные", когда они не являются более ассоциированными с некоторыми или всеми из последовательностей фланкирующей нуклеиновой кислоты, с которой они естественным образом ассоциированы in vivo, и авторы могут ссылаться на нуклеиновые кислоты как "очищенные", когда их отделяют от некоторого количества клеточного материала, с которым они были ассоциированы in vivo. Например, последовательность нуклеиновой кислоты, применимая в качестве терапевтического средства, как описано здесь, может являться на, по меньшей мере, 50% чистой (например, по меньшей мере, или приблизительно 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% или 99% композиции может представлять собой нуклеиновую кислоту). Нуклеиновые кислоты могут, конечно, быть синтезированы (в большей степени, чем изолированы или очищены), и способы генерации конструкций нуклеиновых кислот и доставки их к целевым клеткам являются хорошо известными в области. Например, нуклеиновые кислоты могут вводиться в вектор (например, автономно реплицирующуюся плазмиду или вирус) перед введением пациенту, и такие векторы находятся в пределах объема настоящего изобретения. Изобретение также охватывает генетические конструкции (например, плазмиды, космиды и другие векторы, которые транспортируют нуклеиновые кислоты), которые включают нуклеиновую кислоту изобретения в смысловой или антисмысловой ориентации. Нуклеиновые кислоты могут функционально быть связаны с регуляторной последовательностью (например, промоторной, энхансерной или другой последовательностью контроля экспрессии, такой как сигнал полиаденилирования), которая облегчает экспрессию нуклеиновой кислоты. Вектор может реплицироваться автономно или интегрироваться в геном хозяина, и может представлять собой вирусный вектор, такой как ретровирус с дефективной репликацией, аденовирус, или аденоассоциированный вирус (например, аденоассоциированный вирус, описанный в Патенте США № 7955595).

Дополнительно, когда присутствуют, регуляторные последовательности могут направлять конститутивную или тканеспецифичную экспрессию нуклеиновой кислоты (например, экспрессию в коже или мозге). Подходящие нейрональные специфичные промоторы включают, но не ограничены лишь ими, нейронспецифичную енолазу (NSE) (Olivia et al, Genomics 10: 157-165, 1991; GenBank Инвентарный №: X51956), и промотор легкой цепи человеческого нейрофиламента (NEFL) (Rogaev et al, Hum. Mol. Genet. 1:781, 1992; GenBank Инвентарный №: L04147). Глиальные специфичные промоторы включают, но не ограничены лишь ими, промотор глиального фибрилярного кислого белка (GFAP) (Morii et al., Biochem. Biophys Res. Commun. 175:185-191, 1991; GenBank Инвентарный №: M65210), промотор S100 (Morii et al, Biochem. Biophys Res. Commun. 175:185-191, 1991; GenBank Инвентарный №: M65210) и промотор глутаминсинтазы (Van den et al, Biochem. Biophys. Acta. 2:249-251, 1991; GenBank Инвентарный №: X59834). Для экспрессии в гипоталамусе, конструкции нуклеиновой кислоты могут включать промотор CRH, и для экспрессии в переднем гипофизе, конструкции нуклеиновой кислоты могут включать промотор АСТН. Любая часть соответствующих промоторов может использоваться постольку, поскольку часть является достаточной для направления тканеспецифичной экспрессии.

Вместо генерации нуклеиновых кислот, которые экспрессируются в конкретных тканях, нуклеиновые кислоты, включающие антисмысловые нуклеиновые кислоты,

могут быть модифицированы для целенаправленного воздействия на выбранные клетки в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе, префронтальной коре и/или симпатической нервной системе. Например, антисмысловые нуклеиновые кислоты могут быть связаны с антителами или другими белками (например, рецепторными лигандами), которые будут специфично связываться с рецепторами клеточной поверхности или другими компонентами, ассоциированными с целевым клеточным типом. Аналогично, нуклеиновые кислоты могут включать средства, которые облегчают их транспорт через клеточную мембрану (см, например, Letsinger et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:6553-6556, 1989; Lemaitre et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:648-652, 1987; и WO 88/09810) или гематоэнцефалический барьер (см., например, WO 89/10134). Дополнительно, нуклеиновые кислоты могут быть модифицированы с помощью интеркалирующих средств (Zon, Pharm. Res. 5:539-549, 1988). Антисмысловые нуклеиновые кислоты могут также доставляться в клетки с использованием векторов, описанных здесь. Для достижения достаточных внутриклеточных концентраций антисмысловых нуклеиновых кислот, можно экспрессировать их в векторах, имеющих сильный промотор (например, сильный промотор pol II или pol III).

Как описано здесь, антитела могут также быть включены в качестве фармацевтически активных средств в настоящие композиции, и изобретение включает нуклеиновые кислоты, кодирующие эти антитела. Эти нуклеиновые кислоты являются применимыми, по меньшей мере, двумя путями; их можно использовать для продуцирования антител в экспрессионной системе (из которой антитела собирают и готовят для введения в одну или более из композиций, описанных здесь) или они могут быть составлены и вводиться напрямую пациенту, в котором антитела будут впоследствии продуцироваться.

Авторы применяют термин "антитело" для широкого обозначения белков, кодируемых генами иммуноглобулина, которые селективно связываются с мишенью, представляющей интерес (например, CRH, ACTH, рецептором CRH, рецептором ACTH или рецептором ГАМК), а также связывающихся с мишенью фрагментов и других их вариантов (например, одноцепочечного антитела, гуманизированного антитела, или фрагмента Fab). Таким образом, настоящие композиции могут включать тетрамерные антитела класса иммуноглобулинов G (IgG), и могут также применяться антитела IgM, IgD, IgA и IgE. Мишень- или антиген-связывающийся фрагмент может представлять собой: (i) Fab-фрагмент (т.е., моновалентный фрагмент, состоящий из доменов VL, VH, CL и CH1); (ii) $F(ab')_2$-фрагмент (т.е., бивалентный фрагмент, содержащий два Fab-фрагмента, связанные посредством дисульфидной связи в шарнирной области); (iii) Fd-фрагмент состоящий из VH- и CH1-доменов; (iv) Fv-фрагмент, состоящий из VL- и VH-доменов единичной области антитела, (v) dAb-фрагмент (Ward et al., Nature 341:544-546. 1989), который состоит из VH-домена; или (vi) изолированный CDR. В то время как точная структура антитела может видоизменяться, требуется, чтобы антитело специфически связывалось с мишенью, описанной здесь и изменяло эту мишень - либо посредством усиления или ингибирования ее активности в соответствии с изобретением - путем, который оказывает клинический благоприятный эффект на пациента, которому вводят антитело. Например, антитело может специфически связываться с CRH или ACTH и ингибировать их активность/функцию.

Антитела могут представлять собой поликлональные или моноклональные антитела; могут являться химерными, гуманизированными, CDR-привитыми или человеческими; и биспецифические антитела, которые пересекают гематоэнцефалический барьер, могут быть особенно применимыми при направленном действии на мозг. В целом, способы продуцирования антител являются хорошо известными в области. Например,

человеческие моноклональные антитела могут генерироваться у трансгенных мышей, несущих гены иммуноглобулинов человека, в большей степени, чем гены иммуноглобулинов мыши. Спленоциты, полученные из этих мышей (после иммунизации антигеном, представляющим интерес), могут применяться для получения гибридом, которые секретируют человеческие mAbs со специфическими аффинностями к эпитопам из человеческого белка (см., например, WO 91/00906, WO 91/10741; WO 92/03918; WO 92/03917; Lonberg et al, Nature 368:856-859, 1994; Green et al, Nature Genet. 7:13-21, 1994; Morrison et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855, 1994; Bruggeman et al, Immunol. 7: 33-40, 1993; Tuaillon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:3720-3724, 1993; и Bruggeman et al, Eur. J. Immunol 21:1323-1326, 1991). См. также Европейские Патентные заявки №№ 125,023; 184,187; 171,496; и 173,494; см. также WO 86/01533; Патент США № 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; и Takeda et al, Nature 314:452, 1984).

Для биспецифических антител, первая часть антитела может специфически связываться с мишенью, как описано здесь (например, CRH, ACTH, рецептором CRH, рецептором ACTH, или рецептором ГАМК), и вторая часть антитела может специфически связываться с белком, экспрессируемым в гематоэнцефалическом барьере, таким как рецептор трансферрина, который активирует молекулярный канал, который обычно импортирует железо в мозг. После связывания белка (например, рецептора трансферрина), антитело транспортируется в мозг, где оно может действовать против, например, CRH, ACTH, рецептора CRH, рецептора ACTH или рецептора ГАМК. Сродство антитела к первой мишени может быть более высоким, чем сродство антитела ко второй мишени (гематоэнцефалический барьер-специфичной мишени, такой как рецептор трансферрина), и сродство антитела ко второй мишени является предпочтительно достаточно низким, чтобы антитело высвобождалось из сосудистой сети после пересечения гематоэнцефалического барьера. В одном варианте осуществления, часть антитела, которая связывается с рецептором трансферрина, может быть такой же или по существу сходной со связывающейся с рецептором трансферрина частью антитела, описанной by Yu et al (Science Trans. Med. Vol. 3, Issue 84, 84ra44, 2011).

Библиотеки человеческих синтетических антител могут применяться для отбора, если желательно, и сортироваться по отношению к мишени, представляющей интерес (например, CRH или рецептору ACTH или белку, экспрессируемому в гематоэнцефалическом барьере). Положительные клоны могут быть идентифицированы посредством ELISA и секвенирования ДНК, и антитела могут быть переформатированы по необходимости в непроцессированные IgG. Созревание аффинности может осуществляться с помощью комбинатороного CDR-мутагенеза. Антитела могут затем быть скринированы in vitro по их способности ингибировать активность или функцию их мишени (например, CRH или рецептора ACTH) и их аффинность может быть оценена посредством стандартных анализов связывания (например, конкурентного ELISA). Аффинности могут изменяться посредством аланиновой замены в, например, одном или более из CDR. Индивидуальные полу-антитела могут быть очищены и объединены, и биспецифические антитела могут быть очищены посредством общепринятых средств.

Экспрессионные векторы могут применяться для продуцирования белков изобретения, включающих антитела, ex vivo (например, белки изобретения могут быть очищены из

экспрессионных систем, таких как те, что описаны здесь) или in vivo (в, например, целых организмах).

Активные фармацевтические средства, описанные здесь, могут быть разнообразно составлены для введения пациентам; фармацевтическая композиция, включающая одно или более средств, которые целенаправленно действуют на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, префронтальную кору и/или симпатическую нервную систему, могут вводиться пациенту при терапевтически эффективных дозах для снижения риска или тяжести зависимости и других состояний, описанных здесь. Терапевтически эффективная доза относится к количеству средства или комбинации средств, достаточному для улучшения, по меньшей мере, одного из признаков или симптомов зависимости или других состояний, описанных здесь. Композиции могут содержать первое и второе средства посредством физического комбинирования средств per se, или средства могут комбинироваться посредством раздельной упаковки (например, таблетки, содержащие первое активное средство, и таблетки, содержащие второе активное средство, могут комбинироваться в единичном распределителе, таком как блистерная упаковка или аналогичное распределяющее устройство, необязательно маркированное для указания дней недели или временных указателей в день, при которых композиции должны вводиться). Упаковка или распределитель могут, например, содержать металлическую или пластиковую фольгу и могут сопровождаться инструкциями по введению. Композиции, упакованные таким образом, могут быть обозначены как "наборы" или "лекарственная форма с двойной упаковкой" с инструкциями по их применению. Терапевтические средства могут также комбинироваться внутри единичной лекарственной формы (например, таблетки или капсулы).

Многие из средств, применимых в контексте настоящего изобретения, применялись прежде, для лечения пациентов по другим причинам. Там, где информация по дозированию является доступной, ее можно использовать для помощи при определении эффективных доз средств в настоящих описанных композициях. Доза, используемая для лечения пациента при зависимости или еще одном показании, описанных здесь, может быть такой же, как доза, которая применялась прежде для лечения пациентов. Дозы могут также отличаться от ранее прописанных дозировок. Например, эффективные дозировки, требуемые в связи с комбинированными терапиями, описанными здесь, могут составлять меньшие, чем прежде доказанные как безопасные и эффективные.

Токсичность и терапевтическая эффективность действия могут быть определены, по необходимости, посредством стандартных фармацевтических методик в клеточных культурах или на экспериментальных животных. Например, лабораторные животные, такие как грызуны и приматы, не являющиеся людьми, могут использоваться для определения LD_{50} (дозы, летальной для 50% популяции) и ED_{50} (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Дозовое отношение между токсическими и терапевтическими эффектами является терапевтическим показателем, который может быть выражен в виде показателя LD_{50}:ED_{50}. Соединения, которые проявляют высокие терапевтические показатели, являются обычно предпочтительными.

Данные, полученные при анализах клеточных культур и исследованиях на животных, могут использоваться при составлении интервала дозировки для применения у людей. Дозировка таких соединений лежит предпочтительно в пределах интервала циркулирующих концентраций, который включает ED_{50} с небольшой токсичностью или без токсичности. Дозировка может изменяться в пределах данного интервала в зависимости от используемой дозированной формы и применяемого пути введения.

Для любого соединения, применяемого в способе изобретения, терапевтически эффективную дозу можно оценить первоначально по анализам на клеточной культуре (например, анализам, разработанным для определения того, ингибирует (или стимулирует) ли нуклеиновая кислота, средство на основе нуклеиновой кислоты или белок, такой как антитело экспрессию или активность лиганда или рецептора, предназначенного для ингибирования (или стимулирования)).

Доза может быть составлена на животных моделях для достижения интервала циркулирующих плазменных концентраций, который включает IC_{50} (т.е., концентрацию тестируемого соединения, которая позволяет достичь полу-максимального ингибирования симптомов), как определяют на культуре клеток. Такая информация может применяться для более точного определения применимых доз (например, терапевтически эффективных доз) у людей. Уровни в плазме могут быть измерены, например, посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Одной из самых больших проблем при лечении наркотической зависимости является высокая степень рецидива. Данное явление можно тестировать на животных во время возобновления, которое общепризнанно считают доклинической моделью подверженности рецидиву к приему наркотиков, и животные модели возобновления могут применяться для дополнительного определения и установления эффективных доз средств, описанных здесь. Например, животных можно научить самостоятельно вводить наркотик, пока не установится устойчивый прием наркотиков, и затем подвергать продолжительным периодам обучения торможению или абстиненции. Как только наступает соответствие критериям торможения, или после установленного периода абстиненции, способность специфических стимулов к возобновлению в ответ на ряд манипуляций, ранее ассоциированный с доставкой инфузией наркотического средства, принимают в качестве показателя стремления к наркотику. Данное возобновление поведения со стремлением к наркотикам может быть выявлено посредством усиленных начальных инъекций самого наркотика крысам и обезьянам (Stewart, J. Psychiatr. Neurosci. 25:125-136, 2000) или посредством воздействия коротких периодов периодического электрошока лап у крыс (Shaham et al, Brain Res. Rev. 33:13-33, 2000; Stewart, J. Psychiatr. Neurosci. 25:125-136, 2000). Острое повторное подвергание воздействию самостоятельно вводимого лекарственного средства (de Wit, Exp. Clin. Psychopharmacol. 4:5-10, 1996) и подвергание воздействию стресса (Shiftman и Wills, Coping и Substabce Abuse, Academic Press, Orlando, 1985; Lamon и Alonzo, Addict. Behav. 22: 195-205, 1997; Brady and Sonne, Alc. Res. Health 23:263-271, 1999; Sinha, Psychopharmacol. 158:343-359. 2001; и Sinha et al, Psychopharmacol. 142:343-351, 1999), или просто презентация относящихся к стрессу образов (Sinha et al, Psychopharmacol. 158:343-359, 2000), были также идентифицированы как сильнодействующие события для провоцирования рецидива стремления к наркотикам у людей.

Авторы первоначально обнаружили дозу каждого из метирапона и оксазепама, которая снижала самовведение кокаина без оказания неспецифических ослабляющих эффектов на другие типы поведения. Авторы затем понижали дозу наполовину, до тех пор, пока не обнаружили дозу каждого лекарственного средства, которая более не оказывала воздействия на самовведение кокаина или любые другие наблюдаемые типы поведения (т.е., неэффективную дозу). Когда авторы затем объединили неэффективные дозы двух лекарственных средств, самовведение кокаина снижалось. Это предполагает, что, несмотря на то, что два лекарственных средства производят их эффекты через различные механизмы, эффекты являются аддитивными. Таким образом, авторы сделали вывод, что комбинирование лекарственных средств, которые воздействуют на

гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему через различные механизмы, может производить аддитивный эффект на удовлетворенность от кокаина. Кроме того, посредством комбинирования этих лекарственных средств при концентрациях, которые не обладают эффектом, когда лекарственные средства вводят по отдельности, авторы могут минимизировать потенциальные токсические побочные эффекты (например, избыточные снижения плазменного кортизола от метирапона и возможное злоупотребление бензодиазепинами), которые могут быть ассоциированы с этими соединениями. Соответственно, композиции настоящего изобретения могут включать комбинации терапевтических средств, одно или оба из которых присутствуют при уровне дозировки, меньшем, чем тот, который требовался бы для достижения эффекта от средства, вводимого по отдельности; дозировки могут быть аддитивными.

Дозировка, по меньшей мере, одного из средств в настоящей композиции может быть меньшей, чем дозировка, при которой это средство в настоящее время и обычно назначают. Например, там, где настоящие композиции включают бензодиазепин, который в настоящее время применяют при лечении тревоги, количество этого соединения, вводимого пациенту для лечения зависимости, еще одного психиатрического расстройства, которое может относиться или не относиться к зависимости, или нейродегенеративного расстройства, может быть меньшим, чем лечащий врач обычно назначил бы для лечения тревоги. В некоторых случаях, дозировки обоих средств в настоящих композициях будут меньшими, чем традиционные дозировки этих средств.

Количества химических соединений в настоящих композициях могут варьировать. Например, пациент может получать от приблизительно 1-1000 мг данного первого средства и 1-1000 мг данного второго средства при установленных интервалах. Например, пациент может подвергаться лечению каждые столько-то часов (например, приблизительно каждые 2, 4, 6, 8, 12 или 24 часов), каждые столько-то дней (например, один раз в день, один раз в каждый другой день, один раз в каждые три дня) или каждые столько-то недель (например, один раз в неделю). Например, пациент может принимать приблизительно или приблизительно до 5-500 мг (например, приблизительно 5, 10, 15, 20, 25, 35, 45, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450 или 500) первого средства и приблизительно или приблизительно до 5-500 мг (например, 5, 10, 25, 35, 45, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 450 или 500) второго средство 1-4 раза в день. Количества средств могут быть одинаковыми или различными (например, отношение первого средства ко второму может составлять приблизительно 1:1, 1,5:1; 2:1; 2,5:1, 4:1, 5:1, 10:1, 15:1, 20:1, 25:1 или 50:1). Например, композиция может содержать одно и то же количество метирапона и оксазепама; метирапола и оксазепама; кетоконазола и алпразолама; кетоконазола и оксазепама; метирапона и алпразолама; метирапола и алпразолама; мусцимола и CP-154,526; или мусцимола и метирапона. Альтернативно, эти и другие комбинации средств, описанные здесь, могут различаться по количеству или могут различаться при каждом введении образом, описанным выше. Например, композиция может включать приблизительно 250 мг метирапона и приблизительно 5 мг оксазепама, и пациенту может даваться, или он может быть инструктирован принимать эти количества от одного до четырех раз ежедневно. Другие лекарственные формы также рассматриваются. Например, композиция может включать 100-250 мг метирапона или метирапола и 5-60 (например, 10) мг оксазепама, и пациенту может даваться, или он может быть инструктирован принимать эти количества от одного до четырех раз ежедневно (например, приблизительно от одного раза в день до одного раза в каждые шесть часов). Дозировки могут также быть выражены в единицах количества, вводимого соответственно массе пациента. Таким образом, первое средство может вводиться при,

например, приблизительно 5-20 мг/кг, и второе средство может вводиться при, например, приблизительно 0,1-0,5 мг/кг.

Фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть составлены любым общепринятым образом, с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или эксципиентов. Таким образом, средства, включающие соединения и их физиологически приемлемые соли и сольваты, либо вводимые как таковые или конъюгированные, как описано здесь для облегчения транспорта через гематоэнцефалический барьер, могут быть составлены для введения посредством перорального или парентерального введения (например, местного введения). Там, где фармацевтические композиции составляют для местного введения, они могут быть составлены для введения в кожу или еще одну доступную ткань организма. Например, композиции могут быть составлены для растворения под языком или на нем или составлены для ингаляции (например, в виде аэрозоля).

Для перорального введения, фармацевтические композиции могут принимать форму, например, таблеток или капсул, полученных общепринятыми средствами с применением фармацевтически приемлемых эксципиентов, таких как связующие средства (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или оксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натрия крахмалгликолат); или увлажняющие средства (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут также включать полиэтиленгликоль, глицерин, и/или желатин. Таблетки могут покрываться посредством способов, хорошо известных в данной области. Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или они могут быть представлены в виде сухих продуктов для составления с водой или другой пригодной средой перед применением. Такие жидкие препараты могут быть получены общепринятыми средствами с помощью фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие средства (например, сироп сорбитола, производные целлюлозы или гидрированные пищевые жиры); эмульгирующие средства (например, лецитин или акация); неводные среды (например, миндальное масло, маслянистые сложные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла); и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоаты или сорбиновая кислота). Препараты могут также содержать буферные соли, ароматизатор, красящее вещество и подсластители по необходимости.

При составлении либо для перорального или парентерального (например, местного) введения, композиции изобретения могут быть подходящим образом составлены для обеспечения контролируемого высвобождения активных средств(средства).

Средства, включающие соединения (например, малые органические молекулы), нуклеиновые кислоты, и белковые активные средства, такие как антитела, и конъюгаты и их комбинации, могут быть составлены для парентерального введения посредством инъекции (например, посредством болюсной инъекции или непрерывной инфузии, включающей инфузию из имплантированного устройства). Готовые лекарственные формы для инъекции могут быть представлены в стандартной лекарственной форме (например, в ампулах или в многодозовых контейнерах) с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно,

активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для составления вместе с подходящей средой (например, стерильной апирогенной водой) перед применением.

Как отмечалось, средства могут также быть составлены в виде депо-препаратов. Такие готовые формы пролонгированного действия могут вводиться посредством имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или посредством внутримышечной инъекции. Таким образом, например, средства могут быть составлены вместе с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

Готовые лекарственные формы для непосредственной доставки в мозг также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Таким образом, композиции, описанные здесь, могут быть составлены в виде стерильных растворов для внутримозговых, интравентрикулярных или интратекальных инъекций или для инфузии в мозг из насоса для лекарств. В то время как существуют очевидно риски и неудобства, связанные с этим путем введения, пациент может, при консультации со своим лечащим врачом, выбрать лечение эти путем, если, например, его симптомы являются тяжелыми, существует несколько альтернатив (или они исчерпаны) и вероятность успеха усиливается посредством прямого введения в мозг.

Композиции могут также включать ингибитор оттока, чтобы способствовать удержанию соединений вблизи мозга. Некоторые соединения, которые поступают в мозг, не могут достичь терапевтических уровней и могут транспортироваться из мозга через транспортные механизмы ABC-оттока, причем P-гликопротеин (Pgp) является основным путем оттока при гематоэнцефалическом барьере. Таким образом, включение или со-введение ингибитора Pgp или еще одного переносчика может усилить накопление лекарственного средства в мозге. Можно также временно манипулировать целостностью гематоэнцефалического барьера, чтобы облегчить прохождение средств, описанных здесь, из общей системы циркуляции в мозг. Например, композиции могут включать маннитол или брадикинин, или эти вещества могут вводиться (например, посредством внутриартериального введения) раздельно, как часть режима лечения. Гематоэнцефалический барьер может также временно открываться с использованием фокусированного ультразвука для местного нарушения барьера.

Разнообразные композиции, описанные здесь, могут применяться для лечения зависимости от разнообразных веществ, включающих пищу, когда прием пищи является избыточным, или видов деятельности; для лечения других состояний или расстройств (например, психологических состояний, таких как депрессия, тревога и посттравматическое стрессовое расстройство), которые могут или не могут причинно-следственно или иным образом относиться к зависимости; для лечения тяжелых симптомов, ассоциированных с менопаузой или менструальным циклом; и для лечения нейродегенеративных расстройств. Таким образом, изобретение предоставляет способы лечения пациентов и применение композиций, описанных здесь при лечении или при получении лекарственного средства для лечения состояний, описанных здесь. Несмотря на то, что авторы могут ссылаться на конкретные заболевания и расстройства (например, посттравматическое стрессовое расстройство), они используют термин "расстройство" широко для ссылки на любые из состояний, описанных здесь (например, зависимость), которые являются подверженными лечению.

Композиции, описанные здесь, могут применяться для лечения пациентов, страдающих от расстройства, ассоциированного с аберрантной активностью в гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системе, префронтальной коре или, более широко, пациентов, страдающих от расстройства, которое оказывает воздействие на функцию мозга, особенно расстройств, относящихся к стрессу, или ассоциированных с выработкой организмом стресс-индуцированных веществ, таких как кортизол. Таким образом, в седьмом аспекте, изобретение предоставляет способы лечения пациента, страдающего от зависимости, которая может являться зависимостью от вещества или вида деятельности. Вещество может представлять собой химическое вещество и может также являться пищей при событии, когда пациент потребляет пищу неконтролируемым, избыточным образом. Пациент может иметь, или быть диагностированным как имеющий, зависимость от вещества такого как спирт/этанол, химический стимулятор, назначаемое (или прописанное) болеутоляющее средство, или природное наркотическое вещество растительного происхождения (например, вещество в марихуане или табаке, такое как никотин). Химический стимулятор может представлять собой кокаин, амфетамин, метамфетамин, кристаллический метиламфетамина гидрохлорид, метилфенидат или родственный стимулятор. Там, где аналоги конкретных лекарственных средств являются вызывающими привыкание, зависимости от этих аналогов могут также подвергаться лечению. Лекарственное средство может также предсталять собой барбитурат {например, тиамил (Суритал®), тиопентал (Пентотал®), амобарбитал (Амита®), пентобарбитал (Нембутал®), секобарбитал (Секонал®), Туинал (комбинированный продукт амобарбитала/секобарбитала), буталбитал (Фиорина®), бутабарбитал (Бутизол®), талбитал (Лотузат®), апробарбитал (Алурат®), фенобарбитал (Люминал®) и мефобарбитал (Мебарал®)) или опиат (например, героин, кодеин, гидрокодон и родственные опиоидные наркотические средства). Многие назначаемые медикаменты являются предметом злоупотребления, и пациенты, зависимые от таких медикаментов (например, медикаментов, назначаемых для устранения боли, таких как перкодан или перкоцет) могут подвергаться лечению, как описано здесь. Как отмечалось, вещество, о котором идет речь, может также являться пищей, в тех случаях, где пациент относится к пище зависимым образом. Такие пациенты могут страдать от родственных состояний, таких как булимия или ожирение. Пациенты, подвергаемые лечению метадоном, являются также кандидатами для лечения с помощью композиций, описанных здесь. Настоящие композиции могут помочь таким пациентам снизить и прекратить прием метадона. Пациенты, которые задействованы в зависимых типах поведения, могут также быть идентифицированы и подвергаться лечению. Эти пациенты могут страдать от зависимости от азартных игр или половой активности.

Зависимость может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, в которой метирапол является единственным активным фармацевтическим средством (как охарактеризовано выше в качестве первого аспекта изобретения). При этой ситуации, пациент может страдать от зависимости по отношению к веществу, отличного от кокаина. Композиции могут быть составлены и/или вводиться таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются, но способы этим не ограничены. Готовые лекарственные формы и режимы введения, которые не снижают уровни кортизола в плазме, могут также использоваться. При лечении зависимости, можно вводить, например, композицию, в которой метирапол является единственным активным средством и был конъюгирован с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер (например, антителом, таким как антитело, которое связывается с рецептором, экспрессируемым в сосудистой системе гематоэнцефалического барьера). В других вариантах осуществления, зависимость может подвергаться лечению посредством

введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей метирапол в качестве первого активного фармацевтического средства, и одно или более дополнительных фармацевтических активных средств, которые целенаправленно действуют на префронтальную кору и/или симпатическую нервную систему (как охарактеризовано выше в качестве второго аспекта изобретения). Поскольку композиции, включающие метирапол и одно или более дополнительных активных средств, могут быть составлены таким образом, что они либо снижают или не могут снижать уровни кортизола в плазме, способы лечения пациентов с помощью этих композиций смогли бы приводить в результате к уровням кортизола, которые поддерживаются в некоторых случаях и снижаются в других. В других вариантах осуществления, зависимость может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей, в качестве единственного активного фармацевтического средства, средство, которое целенаправленно действует на HPA. Как описано выше при описании третьего аспекта изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что уровни кортизола в плазме поддерживаются у пациента, которому вводят композицию, и этот клинический результат может быть облегчен посредством конъюгирования активного вещества с белком или другим фрагментом, который облегчает его транспорт через гематоэнцефалический барьер или увеличивает его доступность для тканей, отличных от надпочечника. Эти композиции могут также просто включать, средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или удерживание активного вещества в мозге. В других вариантах осуществления, зависимость может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору. В соответствии с четвертым аспектом изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме и, независимо от того подвергаются или нет воздействию уровни кортизола в плазме, каждое из двух или оба из первого и второго средств могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в мозге. Другие композиции, применимо вводимые в контексте зависимости, представляют собой композиции, описанные выше как составляющие пятый и шестой аспекты изобретения. Таким образом, можно вводить эффективное количество композиции, в которое первое средство целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, а второе средство целенаправленно действует на симпатическую нервную систему, или композиции, содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, и третье средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Что касается других вариантов осуществления, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, или средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в

мозге.

Любой из способов, описанных здесь для лечения зависимости, может включать не только введение настоящих композиций, но также психотерапию или еще одну форму психологической поддержки, чтобы помочь индивидууму справиться с кондиционированными реакциями на окружающие стимулы.

Постепенно, эти стимулы будут терять их значимость, поскольку они более не спарены с злоупотребляемым веществом, по мере поддержания абстиненции, и фармацевтическая терапия может быть уменьшена или прервана с течением времени.

В восьмом аспекте, настоящее изобретение предоставляет способы лечения других расстройств, включающих расстройства, считающиеся психиатрическими расстройствами, и включающих расстройства, в которые вовлечены гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (или стрессовая система) и префронтальная кора. Расстройства, которые могут подвергаться лечению, включают тревогу, включающую, но не ограниченную лишь ей, тревогу, ассоциированную с паническим расстройством, социальное тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, и острое стрессовое расстройство. Расстройство может также представлять собой обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) или посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), либо ассоциированное с тревогой или нет. Пациенты, диагностируемые как страдающие от депрессии, могут также подвергаться лечению. Их депрессия может являться, но необязательно, ассоциированной с большим депрессивным расстройством, дистимией, биполярной депрессией, депрессией, ассоциированной с медицинскими состояниями, и депрессией, ассоциированной со злоупотреблением веществом. Еще одним расстройством, которое может подвергаться лечению, является шизофрения, и пациент может проявлять негативные симптомы шизофрении и/или когнитивное нарушение, ассоциированное с шизофренией. Также подверженными лечению являются тяжелые симптомы, ассоциированные с менопаузой и предменструальным синдромом, включающие предменструальное дисфорическое расстройство.

Расстройства, описанные в параграфе выше, могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, в которой метирапол является единственным активным фармацевтическим средством (как охарактеризовано выше в качестве первого аспекта изобретения). Композиции могут быть составлены и/или вводиться таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются, но способы эти не ограничиваются. Готовые лекарственные формы и режимы введения, которые не снижают уровни кортизола в плазме, могут также использоваться. При лечении расстройств, описанных непосредственно выше (например, PTSD), можно вводить, например, композицию, в которой метирапол представляет собой единственное активное средство и был конъюгирован с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер (например, антителом, таким как антитело, которое связывается с рецептором, экспрессируемым в сосудистой системе гематоэнцефалического барьера). В других вариантах осуществления, расстройства, описанные непосредственно выше, могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей метирапол в качестве первого активного фармацевтического средства, и одно или более дополнительных фармацевтических активных средств, которые целенаправленно действуют на префронтальную кору и/или симпатическую нервную систему (как охарактеризовано выше в качестве второго аспекта изобретения). Поскольку композиции, включающие метирапол и одно или более дополнительных активных средств, могут быть составлены

таким образом, что они либо снижают или не могут снизить уровни кортизола в плазме, способы лечения пациентов с помощью этих композиций смогли бы приводить в результате к уровням кортизола, которые поддерживаются в некоторых случаях и снижаются в других. В других вариантах осуществления, расстройства, описанные непосредственно выше, могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции содержащей, в качестве единственного активного фармацевтического средства, средство, которое целенаправленно действует на HPA. Как описано выше при описании третьего аспекта изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что уровни кортизола в плазме поддерживаются у пациента, которому вводят композицию, и этому клиническому результату можно содействовать посредством конъюгирования активного вещества с белком или другим фрагментом, который облегчает его транспорт через гематоэнцефалический барьер или увеличивает его доступность к тканям, отличным от надпочечника. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или удерживание активного вещества в мозге. В других вариантах осуществления, расстройства могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору. В соответствии с четвертым аспектом изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме и, независимо от того подвергаются или нет воздействию уровни кортизола в плазме, каждое из двух или оба из первого и второго средств могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в мозге. Другие композиции, применимо вводимые в контексте зависимости, являются композициями, описанными выше, как составляющие пятый и шестой аспекты изобретения. Таким образом, можно вводить эффективное количество композиции, в которой первое средство целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство целенаправленно действует на симпатическую нервную систему, или композиции содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, и третье средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Что касается других вариантов осуществления, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, или средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в мозге.

В девятом аспекте, изобретение предоставляет способы лечения нейродегенеративного расстройства, включающего болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, и амиотрофический боковой склероз. Эти расстройства могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, в которой метирапол представляет собой единственное активное фармацевтическое средство (как охарактеризовано выше в качестве первого аспекта

изобретения). Композиции могут быть составлены и/или вводиться таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются, но способы этим не ограничены. Готовые лекарственные формы и режимы введения, которые не снижают уровни кортизола в плазме, могут также использоваться. При лечении нейродегенеративного расстройства, можно вводить, например, композицию, в которой метирапол представляет собой единственное активное средство и был конъюгирован с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер (например, антителом, таким как антитело, которое связывается с рецептором, экспрессируемым в сосудистой системе гематоэнцефалическего барьера). В других вариантах осуществления, нейродегенеративное расстройство может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей метирапол в качестве первого активного фармацевтического средства, и одно или более дополнительных фармацевтических активных средств, которые целенаправленно действуют на префронтальную кору и/или симпатическую нервную систему (как охарактеризовано выше в качестве второго аспекта изобретения). Поскольку композиции, включающие метирапол и одно или более дополнительных активных средств, могут быть составлены таким образом, что они либо снижают или не могут снизить уровни кортизола в плазме, способы лечения пациентов с помощью этих композиций могли бы приводить в результате к уровням кортизола, которые поддерживаются в некоторых случаях и снижаются в других. В других вариантах осуществления, нейродегенеративное расстройство может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей, в качестве единственного активного фармацевтического средства, средство, которое целенаправленно действует на HPA. Как описано выше при описании третьего аспекта изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что уровни кортизола в плазме поддерживаются у пациента, которому вводят композицию, и этому клиническому результату можно содействовать посредством конъюгирования активного вещества с белком или другим фрагментом, который облегчает его транспорт через гематоэнцефалический барьер или увеличивает его доступность к тканям, отличным от надпочечника. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или удерживание активного вещества в мозге. В других вариантах осуществления, зависимость может подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей первое средство которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору. В соответствии с четвертым аспектом изобретения, эти композиции могут быть составлены таким образом, что они не снижают существенно уровни кортизола в плазме и, независимо от того подвергаются или нет воздействию уровни кортизола в плазме, каждое из двух или оба из первого и второго средств могут быть конъюгированы с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер. Эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в мозге. В отличие от лечения зависимости или других психиатрических расстройств, настоящее изобретение предоставляет способы лечения нейродегенеративного расстройства с помощью композиций, включающих первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору и ни первое, ни второе средство не могут быть конъюгированы

с любым другим фрагментом. Дополнительно, композиции, включающие первое и второе средства, могут не содержать какое-либо средство, которое оказывает воздействие на транспорт через гематоэнцефалический барьер, или селективно направляет активное средство к любой ткани, отличной от надпочечника. Другие композиции, применимо вводимые в контексте нейродегенеративных расстройств, являются композициями, описанными выше, как составляющие пятый и шестой аспекты изобретения. Таким образом, можно вводить эффективное количество композиции, в которой первое средство целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, а второе средство целенаправленно действует на симпатическую нервную систему, или композиции, содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, и третье средство, которое целенаправленно действует на симпатическую нервную систему. Что касается других вариантов осуществления, средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, или средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, может быть конъюгировано с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер, и эти композиции могут также просто включать средство, которое облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер или улучшает удерживание активного вещества в мозге. Изобретение распространяется, однако, при лечении нейродегенеративного расстройства, на введение композиции, включающей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору, ни одно из которых не может быть конъюгировано с любым другим фрагментом. Дополнительно, композиции, включающие первое и второе средства, могут не содержать какое-либо средство, которое оказывает воздействие на транспорт через гематоэнцефалический барьер или селективно направляет активное средство к любой ткани, отличной от надпочечника.

В десятом аспекте, изобретение предоставляет способы лечения состояний, которые приводят к задержке жидкости, включающей задержку жидкости, вызванную заболеванием или нарушением функции почек, заболеванием печени (например, циррозом), и застойной сердечной недостаточностью. Эти расстройства могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, в которой метирапол представляет собой единственное активное фармацевтическое средство (как охарактеризовано выше в качестве первого аспекта изобретения). Композиции могут быть составлены и/или вводиться таким образом, что уровни кортизола в плазме снижаются, но способы этим не ограничены. Готовые лекарственные формы и режимы введения, которые не снижают уровни кортизола в плазме, могут также использоваться. При лечении расстройств, которые приводят в результате к задержке жидкости, можно вводить, например, композицию, в которой метирапол представляет собой единственное активное средство и был конъюгатирован с белком или другим фрагментом, который облегчает транспорт через гематоэнцефалический барьер (например, антителом, таким как антитело, которое связывается с рецептором, экспрессируемым в сосудистой системе гематоэнцефалического барьера). В других вариантах осуществления, расстройства, которые приводят в результате к задержке жидкости, могут подвергаться лечению посредством введения пациенту эффективного количества композиции, содержащей метирапол в качестве первого активного фармацевтического средства, и одно или более

дополнительных фармацевтических активных средств, которые целенаправленно действуют на префронтальную кору и/или симпатическую нервную систему (как охарактеризовано выше, в качестве второго аспекта изобретения). Поскольку композиции, включающие метирапол и одно или более дополнительных активных средств, могут быть составлены таким образом, что они либо снижают или не могут снизить уровни кортизола в плазме, способы лечения пациентов с помощью этих композиций смогли бы привести в результате к уровням кортизола, которые поддерживаются в некоторых случаях и снижаются в других.

Любые способы лечения, описанные здесь, могут включать разнообразные стадии, одна из которых может составлять идентификацию пациента, нуждающегося в лечении. Терапевты умеют хорошо обследовать и диагностировать пациентов, подозреваемых в страдании от зависимости и/или еще одного из состояний, описанных здесь. После вынесения диагноза, который может быть поставлен в виде альтернативы, терапевт может назначить терапевтически эффективное количество композиции (например, фармацевтической композиции, содержащей первое средство, которое целенаправленно действует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, и второе средство, которое целенаправленно действует на префронтальную кору). В то время как любое млекопитающее может подвергаться лечению (например, домашнее животное, такое как собака или кошка), авторы ожидают, что пациентом в большинстве случаев будет человеческий пациент.

Успех лечения может быть оценен разнообразными путями, включающими объективные измерения (например, снижение частоты или тяжести самовведения наркотического средства или другой зависимой деятельности), общее улучшения здоровья (например, улучшение показаний артериального давления, функции почек, функции печени, или анализ крови) и/или субъективные измерения (например, сообщение пациента о снижении тяги к веществу или виду деятельности или лучшее ощущение самочувствия (например, сниженная тревога или улучшенное настроение)).

ПРИМЕРЫ

Пример 1: Эффекты метирапона и оксазепама на самовведение кокаина после адреналэктомии у крыс.

Авторы обнаружили, что двусторонняя адреналэктомия (ADX), которая по существу устраняет выработку кортикостерона (CORT), отменяет проведение внутривенного самовведения кокаина (SA) без оказания воздействия на подкрепленное пищей реагирование. Это подавление самовведения может быть сделано частично обратимым посредством добавления CORT к питьевой воде для крыс. Дополнительно, авторы, обнаружили, что ADX снижает продолжающееся самовведение кокаина на приблизительно 25%, но не устраняет его, позволяя предположить, что CORT может быть необходим для проведения, но не поддержания самовведения кокаина. В еще одном эксперименте, предварительное лечение метирапоном (MET), который блокирует синтез CORT, приводил к дозозависимым снижениям продолжающегося самовведения кокаина. Оксазепам (OX), бензодиазепин, также дозозависимо снижал продолжающееся самовведение кокаина, либо когда доставлялся по отдельности или в комбинации с MET. Комбинация была эффективной при дозах, которые не продуцировали никаких эффектов сами по себе и не оказывали эффект на CORT в плазме. Исследование, описанное ниже было спланировано, чтобы определить будут ли MET и OX еще снижать самовведение кокаина после ADX. Если будут, тогда механизмы, отличные от выработки CORT надпочечниками должны отвечать за их эффекты.

Субъекты: Самцов крыс линии Вистар помещали в AALAC-разрешенное помещение

для ухода за животными и поддерживали при 85-90% от их массы тела при кормлении со свободным доступом. Эти крысы находились при обращенном 12-часовом световом, 12-часовом темновом цикле от начала экспериментальных процедур.

Катетеризация: постоянный катетер долговременного действия, введенный в яремную вену, (0,012 дюйм вн. диам.×0,025 дюйм наружн. диаметр, силиконовая трубка) имплантировали каждой крысе в условиях анестезии пентобарбиталом (50 мг/кг внутрибрюш.) с предварительной обработкой нитратом метилатропина (10 мг/кг внутрибрюш.). Животным инъекционно вводили стерильную суспензию пенициллина с G-прокаином (75000 Ед, внутримыш.) немедленно перед операцией и давали 5-7 дней для восстановления.

Операция адреналэктомии: Животных анестезировали пентобарбиталом (50 мг/кг внутрибрюш.) с предварительной обработкой нитратом метилатропина (10 мг/кг внутрибрюш.). Надпочечники располагали через разрез и удаляли. Животным инъекционно вводили стерильную суспензию пенициллина с G-прокаином (75000 Ед, внутримыш.) и давали восстановиться после операции в течение 7 дней. После ADX, крысы получали питьевую воду, содержащую 0,9% физраствор и 1,0% сахарозу. Животные в группе SHAM проходили ту же операцию, за исключением того, что надпочечники не удаляли. Они продолжали получать водопроводную воду для питья.

Оборудование: Звукопоглощающие оперантные кондиционирующие камеры (Med-Associates, Inc.) были оборудованы двумя рычагами для ответной реакции и световым стимулом, расположенным непосредственно выше каждого рычага. Раздатчик пищевых гранул был расположен между рычагами. Каждая камера также имела шприцевой насос с приводом от двигателя для доставки лекарственного средства и снабженное противовесом поворотное устройство для обеспечения относительно свободного движения внутри камеры. IBM-совместимый персональный компьютер и систему интерфейса применяли для программирования процедуры и сбора экспериментальных данных.

Схема с чередованием кокаина и пищевого подкрепления: После восстановления от катетеризации, крыс обучали реагировать в условиях схемы многократного чередующегося пищевого подкрепления и самовведения кокаина. Им был обеспечен доступ к обоим подкрепляющим стимулам в течение 15 минут (лоток) во время во время 2-часового поведенческого сеанса с 1-минутной задержкой между каждым лотком. Каждый индивидуальный подкрепляющий стимул требовал завершения 4 доставляемых ответных реакций (FR4). Каждая пищевая попытка сопровождалась 35-секундной задержкой, и каждая инфузия кокаина (0,25 мг/кг/инфузия) доставлялась в течение 5,6 секунд с последующей 20-секундной задержкой. Поддержанное пищей реагирование применяли в качестве контроля для потенциальных неспецифических эффектов лекарственных средств и адреналэктомии. Пробы на замещение физраствором и прекращение приема пищи проводили, по меньшей мере, каждые 2 недели для демонстрации того, что животные могут различать присутствие или отсутствие кокаина. После стабилизации ответной реакции на оба подкрепляющих стимула при FR4, животных тестировали со Средой (VEH). MET 50, 0X5, OX10, MET 50/OX 5, и MET 50/ OX 10 (мг/кг). Животные затем были адреналэктомированы. После восстановления в течение 1 недели, им снова был обеспечен доступ к кокаину и пищевому подкреплению. После стабилизации ответной реакции на оба подкрепляющих стимула в очередной раз, животных снова тестировали с такими же дозами MET и OX.

Определение гормонов: Кровь собирали через имплантированные катетеры в конце сеансов поведенческого теста для измерения уровней плазменных CORT и

адренокортикотропин-высвобождающего гормона (ACTH). Образцы хранили на льду до центрифугирования в охлажденной центрифуге, и плазму собирали и замораживали до анализа. Плазменные CORT и ACTH (нг/мл) впоследствии определяли посредством радиоиммунологического анализа.

Результаты: Метирапон и оксазепам являлись настолько же эффективными, и возможно даже более эффективными, при блокировании самовведения кокаина после адреналэктомии при сравнении со значениями перед адреналэктомией. Адреналэктомия сама по себе снижала самовведение на 15%, в то время как снижение от доз метирапона и оксазепама и комбинаций снижало его на 16-74%. Эффекты на самовведение пищи по существу не изменялись при адреналэктомии, несмотря на то, что комбинации по-видимому обладают большим эффектом после адреналэктомии. Кортикостерон не изменялся посредством любой из доз метирапона или оксазепама перед адреналэктомией и фактически был элиминирован после адреналэктомии. ACTH не изменялся посредством любой из доз метирапона или оксазепама перед адреналэктомией, но был очень высоким после адреналэктомии вследствие потери отрицательной обратной связи от надпочечников.

Авторы сделали вывод, что эффекты метирапона и оксазепама на самовведение кокаина не являются зависимыми от кортикостерона в плазме. Крыса, по-видимому, становится даже более чувствительной к эффектам метирапона и оксазепама после адреналэктомии. Эти данные позволяют предположить, что должен существовать механизм, возможно независимый от гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вовлеченный в эффекты этих лекарственных средств на поддержание самовведения кокаина.

Пример 2: Эффекты комбинации метирапона и оксазепама на стремление к метамфетамину у крыс.

Авторы изобретения ранее сообщали, что комбинирование низких доз метирапона (ингибитора синтеза кортикостерона) и оксазепама (агониста бензодиазепинового рецептора) снижает внутривенное самовведение кокаина и индуцированное стимулом возобновление исчезнувшего стремления к кокаину у крыс. Это исследование было спланировано, чтобы исследовать будет или не будет комбинация метирапона и оксазепама также блокировать реактивность на стимул, ассоциированную с самовведением метамфетамина у крыс. Взрослым самцам крыс имплантировали катетеры, введенные в яремную вену, и обучали самостоятельно вводить метамфетамин (0,06 мг/кг/инфузию) во время ежедневных 2-часовых сеансов. Во время обучения, доставку метамфетамина сочетали с презентацией звука и иллюминацией общего освещения. Как только наблюдали устойчивые базовые уровни самовведения, крыс помещали в условия принудительной абстиненции, где крысы оставались в клетках для содержания в течение 14 дней. Во время тестирования реактивности на стимул на 15-ый день, крыс помещали в оперантные камеры, и ответная реакция приводила только к презентации кондиционированного подкрепления (т.е., освещения и звука, ранее сочетанных с самовведением метамфетамина); никакой метамфетамин не доставлялся. Сопряженная с ответом презентация кондиционированного подкрепления надежно поддерживала стремление к метамфетамину (т.е., нажатие на рычаг) после обработки средой. Предварительное введение комбинации оксазепама (OX) и метирапона (MET) (5 мг/кг оксазепама и 25 мг/кг метирапона или 10 мг/кг оксазепама и 50 мг/кг метирапона, внутрибрюш.) приводило в результате к дозозависимому ослаблению стремления к метамфетамину. Эти данные позволяют предположить, что комбинация оксазепама и метирапона является применимой при блокировании способности внешних

стимулов к стимуляции стремления к метамфетамину.

Субъекты: Взрослых самцов крыс линии Вистар (n=26) поддерживали при 85-90% от их массы тела при кормлении со свободным доступом, и обеспечивали им свободный доступ к воде. Каждой крысе имплантировали постоянный катетер долговременного действия, введенный в яремную вену, и давали минимально пять дней для восстановления после операции. Проходимость катетеров тестировали еженедельно.

Оборудование: Поведенческие эксперименты проводили в стандартных оперантных кондиционирующих камерах из PLEXIGLAS® и нержавеющей стали с пониженной звукопроницаемостью (Med-Associates, Inc.). Каждая экспериментальная камера была оборудована двумя рычагами ответной реакции, установленными на одной стене камеры, и световой стимул располагали выше каждого рычага. Камеры также оборудовали освещением и звуковым генератором, используемым для создания "стимула", который сочетали с каждой инфузией метамфетамина.

Обучение самовведению: Крыс обучали самостоятельно вводить метамфетамин посредством нажатия одного из рычагов ответной реакции (т.е., "активного" рычага) при 4 фиксированных интервалах (FR4) схемы подкрепления во время ежедневных 2-часовых сеансов. При начале каждого сеанса, световой стимул выше активного рычага освещали для указания доступности метамфетамина. Первоначально, одно нажатие активного рычага (фиксированный интервал 1 или FR1) приводил к внутривенной инфузии метамфетамина (0,06 мг/кг/инфузию, доставляемой в 200 мкл 0,9% гепаринизированного NaCl в течение 5,6 с) и сопутствующей презентации освещения и звуковых стимулов. Таким образом, стимулы становились условным, или вторичным подкрепляющим стимулом. 20-секундный период задержки (TO) следовал после каждой инфузии. Световой стимул выше активного рычага затемняли во время инфузии и периода задержки и освещали снова по окончании задержки. Когда реагирование на активный рычаг изменялся менее, чем на 20% для двух последовательных дней, коэффициент ответа меняли от FR1 до FR2. Когда этот поведенческий критерий снова достигался, требование ответной реакции увеличивали от FR2 до FR4. Устойчивого базового уровня реагирования (менее 10% вариации для 3 последовательных сеансов) по схеме FR4 подкрепления достигали минимально через 10 дней. Ответы на неактивный рычаг приводили к непрограммируемым последствиям в любое время.

Абстиненция: Как только наступало соответствие критериям для стабильного реагирования по схеме FR4, приступали к принудительной абстиненции. Сразу же после последнего сеанса самовведения, крысу помещали в ее клетку для содержания и оставляли там на 14 последующих дней без какого-либо доступа к метамфетамину или сочетанных с наркотиком стимулов.

Тестирование реактивности на стимул: На 15-ый день, проводили тестирование реактивности на стимул. Крысам вводили либо среду или одну из двух дозовых комбинаций оксазепама и метирапона (5 мг/кг оксазепама и 25 мг/кг метирапона или 10 мг/кг оксазепама и 50 мг/кг метирапона, внутрибрюш.) за 30 минут перед началом тестового сеанса. Затем их помещали в экспериментальные камеры и световой стимул активного рычага освещали. Ответные реакции на оба рычага регистрировали, но ответные реакции на неактивный рычаг приводили к непрограммируемым последствиям. После ответной реакции на активный рычаг, условные стимулы в виде звука и освещения представляли в течение 5,6 секунд, и световой стимул затемняли в течение 20 секунд (как во время регулярного самовведения); однако, не инфузировали метамфетамин. Каждую крысу тестировали до 4 раз по схеме с чередованием среды и 5 мг/кг оксазепама и 25 мг/кг метирапона или среды и 10 мг/кг оксазепама и 50 мг/кг метирапона.

Анализ сбора образцов крови: Образцы крови отбирали через постоянный катетер, введенный в яремную вену, или надрез на хвосте в три момента времени, немедленно после последнего сеанса стабильного FR4 реагирования на самовведение, в последний (14-ый) день принудительной абстиненции, и немедленно после сеанса тестирования реактивности на стимул, для определения флуктуаций кортикостерона в плазме. Образцы на кортикостерон центрифугировали, и плазму собирали и немедленно замораживали при -20°C. Образцы плазмы анализировали посредством радиоиммунологического анализа и считывали в гамма-счетчике.

Результаты: Обе комбинации оксазепама и метирапона значительно снижали ответную реакцию на активный рычаг. Кортикостерон в плазме существенно не отличался между группами при всех трех моментах времени. FR4 соответствует последнему дню стабильного реагирования при самовведении, ABST является последним днем принудительной абстиненции, и CUE-R является днем тестирования реактивности на стимул.

Число ответных реакций на активный рычаг в день тестирования реактивности на стимул было значительным при сравнении между средой и Ox5/Met 25 ($p<0,05$), и между средой и Oxl0/Met50 ($p<0,001$), но не было значительным между Ox5/Met25 и Oxl0/Met50 ($p>0,05$, однофакторный ANOVA). Кортикостерон в плазме в последний день стабильного FR4 реагирования существенно не различался между всеми группами ($p>0,05$). Кортикостерон в плазме в последний день принудительной абстиненции существенно не различался между всеми группами ($p>0,05$). Кортикостерон в день тестирования реактивности на стимул существенно не различался между всеми группами ($p>0,05$).

На основании результатов, описанных выше, авторы сделали вывод, что предварительное введение комбинаций оксазепама и метирапона (5 мг/кг оксазепама и 25 мг/кг метирапона или 10 мг/кг оксазепама и 50 мг/кг метирапона, внутрибрюш.) приводило к дозозависимому ослаблению стремления к метамфетамину. Уровни кортикостерона существенно не изменялись относительно среды при любом из моментов времени на протяжении эксперимента. Эти данные позволяют предположить, что комбинация оксазепама и метирапона является применимой для блокирования способности внешних стимулов стимулировать стремление к метамфетамину без изменения кортикостерона в плазме.

Пример 3: Эффекты комбинации метирапона и оксазепама на внутривенное самовведение никотина у крыс

Исследование, описанное здесь, было спланировано, чтобы тестировать эффекты комбинации метирапона и оксазепама на самовведение никотина у крыс. Несколько дозовых комбинаций метирапона (25 или 50 мг/кг) и оксазепама (5 или 10 мг/кг) тестировали на крысах, обученных внутривенно (IV) самостоятельно вводить никотин (0,03 мг/кг/инфузию) во время 1-часовых сеансов самовведения, с использованием схем как с фиксированным интервалом, так и прогрессивным интервалом подкрепления. Введение низких доз метирапона и оксазепама в комбинации снижало внутривенное самовведение никотина у крыс при обеих схемах подкрепления. Варениклин также тестировали с использованием схемы с фиксированным интервалом, и снижения приема наркотика, наблюдаемые с варениклином, были сравнимы со снижениями, наблюдаемыми при наинизшей дозе тестируемой комбинации. Результаты данного исследования позволяют предположить пригодность комбинации метирапона и оксазепама для отказа от курения у людей.

Сообщалось, что α4β2 частичный агонист никотинового ацетилхолинового рецептора

варениклин (Keating and Lyseng-Williamson, Pharmacoeconomics 28(3):231-254, 2010) увеличивал эффективность отказа от курения по сравнению с либо бупропионом (Cahill et al, Drug Safety 32(2): 119-135, 2009; Gonzales et al. JAMA 296(1):47-55. 2006; Jorenby et al., JAMA 296(1):56-63. 2006) или никотин-заместительной терапией (Aubin et al., Thorax 63(8):717-724, 2008; Cahill et al., Drug Safety 32(2): 119-135, 2009), несмотря на то, что проценты бросивших курить после одного года, составляют только 14% (Nides et al., Arch. Intern. Med. 166 (15): 1561-1568. 2006). Эти данные позволяют предположить, что существует постоянная потребность в разработке безопасных и эффективных фармакотерапий для лечения никотиновой зависимости.

Животные: Самцы крыс, производных от линии Вистар (250-300 г) были получены от Harlan Laboratories (Livermore, CA), размещены в группах по две, и содержались в окружении с контролируемой температурой при 12ч: 12ч световом цикле. Перед тестированием, животным был обеспечен свободный доступ к пище и воде в течение однонедельного периода привыкания, и их брали на руки ежедневно в течение нескольких дней, чтобы уменьшить их восприимчивость к стрессу от переноски. Каждая крыса, включенная в анализ данных, получала все виды лечения, чтобы получить надежные оценки эффектов лекарственных средств и уменьшить воздействие вариабельности между животными. Животных переносили, размещали и умерщвляли в соответствии с принятыми инструкциями NIH и всеми применимыми местными, для данного штата и федеральными правилами и инструкциями.

Введение лекарственных средств: Крысы получали одну из нескольких дозовых комбинаций метирапона (25 или 50 мг/кг, Sigma Aldrich) и оксазепама (5 или 10 мг/кг, Sigma Aldrich) или среду, вводимых внутрибрюшинно в виде суспензии, содержащей 5% Alkamuls EL-620 (Rhodia) в 0,9% физрастворе. Варениклин-HCl (Ontario Chemicals), при 1 мг/кг (в пересчете на свободное основание), использовали в качестве положительного контроля и вводили подкожно. Гидротартрат никотина (Sigma Aldrich) растворяли в изотоническом физрастворе при 0,3 мг/мл (в пересчете на свободное основание), доводили до pH 7,0, и разбавляли для доставки 0,03 мг/кг/инфузию. Все тестируемые соединения вводили за 30 минут перед сеансами самовведения никотина при объеме, равном 1 мл/кг. Дозы, тестируемые в исследовании с фиксированными интервалами, составляли: 50 мг/кг метирапона: 10 мг/кг оксазепама; 50 мг/кг метирапона:5 мг/кг оксазепама; 25 мг/кг метирапона:5 мг/кг оксазепама; и 1 мг/кг варениклина. Самую низкую дозу комбинации (т.е., 25 мг/кг метирапона:5 мг/кг оксазепама) тестировали в эксперименте с подкреплением через прогрессирующие интервалы. Авторы выбрали эти дозы на основании их предыдущих данных по этой лекарственной комбинации на крысиной модели самовведения кокаина (Goeders and Guerin, Pharmacol. Biochem. Behav. 91(1):181-189, 2008).

Устройство: Обучение пище и самовведению никотина происходило в 8 стандартных оперантных кондиционирующих камерах Coulbourn™. Каждую камеру располагали в камере с ослаблением звука. Оперантные камеры были оборудованы двумя рычагами, установленными на 2 см выше пола, и световым стимулом, установленным на 2 см выше правого рычага (активного рычага) на задней стенке камеры. Для обучения пище, кормораздаточный бункер был расположен на 2 см влево/вправо от обоих рычагов в середине задней стенки. Внутривенные инфузии доставляли в объеме 0,1 мл в течение 1-секундного интервала через насос для инфузии с приводом от двигателя (Razel), расположенном снаружи камеры с ослаблением звука.

Обучение пище: Нажатие на рычаг было установлено, как демонстрировалось ранее (Hyttia et al, Psychopharmacology (Berl.) 125(3):248-254. 1996). Первоначально, крысы

были ограничены до 15 граммов ежедневной пищи, чтобы поддерживать их при приблизительно 85% от их массы телы при свободном кормлении. После второго дня ограничения в пище, крыс обучали реагировать при схеме с пищевым подкреплением через 1 фиксированный интервал (FR1) (т.е., 1 гранулу пищи доставляли после каждого нажатия рычага) с 1-секундной задержкой (TO-1s) после каждой доставки гранулы, и требование ответной реакции постепенно увеличивали по схеме подкрепления FR1, TO-20s. Сеансы обучения проводили дважды ежедневно, и каждый сеанс длился в течение 30 минут. Как только крысы получали устойчивое реагирование базового уровня при схеме подкрепления FR1, TO-20s, определенной как с менее, чем 20% вариабельностью через 3 последовательных сеанса, их возвращали к кормлению ad libitum (неограниченно) для подготовки к хирургической имплантации внутривенного катетера, введенного в яремную вену.

Операция: Крыс подвергали анестезии с помощью смеси изофлуран-кислород (l-3% изофлурана), и долговременный силастиковый катетер для яремной вены вводили во внешнюю яремную вену и проводили подкожно в полиэтиленовую сборную конструкцию, установленную на спине животного. Сборная конструкция катетера состояла из силастиковой трубки длиной 13-см (внутренний диаметр 0,31 мм; наружный диаметр 0,64 мм), присоединенной к изгибу проводящей канюли при правом угле. Канюлю погружали в основу из зубного цемента и зацепляли с помощью квадрата 2×2 см сетки длительного пользования. Катетер проводили подкожно от спины крысы в яремную вену, где его вставляли и прикрепляли с помощью шва из не поглощающего шелка. При успешном завершении операции, крысам давали 5 дней для восстановления перед началом сеансов самовведения базового уровня. Во время периода восстановления, крысы оставались с доступом к пище ad libitum и их катетерные линии промывали ежедневно, для предотвращения свертывания крови и инфекции.

Самовведение никотина: После успешного восстановления от операции, крыс снова лишали пищи до достижения ими 85% их массы тела при свободном питании, и обучали самостоятельно вводить никотин (0,03 мг/кг/инфузию, IV) во время 1-часовых сеансов базового уровня, проводимых 5 дней в неделю по схеме с подкреплением F1, TO-20s до достижения стабильного реагирования. Стабильное реагирование теперь определяли как меньшее, чем с 20% вариабельности через 2 последовательных сеанса. После достижения стабильного реагирования на никотин, разнообразные дозовые комбинации метирапона и оксазепама или среды тестировали, используя метод латинских квадратов в субъектах (LSD). После тестирования дозы, крысам давали возможность заново установить стабильное реагирование базового уровня перед тестированием следующей дозы. После тестирования дозы по методу LSD с метирапоном и оксазепамом, крыс пропускали через условия базового уровня в течение минимально 5 дней до достижения стабильного реагирования, после которого тестировали положительный контроль варениклин (1 мг/кг, вводимый подкожно). По завершении тестирования варениклина, крыс снова пропускали через условия базового уровня в течение минимально 5 дней до достижения стабильного реагирования. Тех же крыс далее тестировали с использованием схемы с подкреплением через прогрессивные интервалы (PR), причем каждая инфузия никотина приводила к прогрессивному увеличению числа нажатий рычага, требуемых для получения последующей инфузии. Прогрессия нажатий рычага была следующей: 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, 62, 77, 95, и т.д., производная из формулы ((5×e0,2n)-5), с округлением до ближайшего целого числа, где n является положением в последовательности интервалов. Для PR тестирования, половину крыс тестировали с метирапоном и оксазепамом и другую половину тестировали со средой

на PR день 1. После PR дня 1, крыс снова пропускали через условия базового уровня (FR1, TO-20) при 0,03 мг/кг/инфузию до повторного наблюдения стабильного реагирования. Второй PR сеанс затем проводили с крысами, которые получали лечение лекарственным средством в первом PR сеансе с приемом среды, и крысами, которые получали среду в первом PR сеансе с приемом метирапона и оксазепама. Катетеры промывали до и после каждого тестового сеанса, чтобы гарантировать проходимость катетера, предотвратить свертывание крови и снизить риск инфекции. Одну крысу удалили во время исследования вследствие неудачи с катетером; показанные данные представляют ответную реакцию 8 крыс, которые завершили тестирование со всеми тестируемыми средствами.

Сбор статистических данных, обработка, анализ: Данные собирали в поточном режиме одновременно от множества оперантных камер. Данные эксперимента по самовведению никотина с методом LSD приведены в виде среднего совокупного количества никотин-подкрепленных ответных реакций. Результаты PR исследования приведены в виде среднего количества подкрепленных ответных реакций и контрольной точки. Как правило, тесты на однородность дисперсии сначала проводили на данных. Если балльные оценки не нарушали допущения об однородности дисперсии, осуществляли соответствующий дисперсионный анализ (ANOVA). Данные тестирования анализировали с использованием пакета статистических программ StatView на PC-совместимом компьютере. Для анализа кривых зависимости доза-ответ, проводили повторные измерения ANOVA. Анализы последующего наблюдения с использованием парных t-критериев проводили по необходимости.

Результаты: В условиях контроля (введение среды), крысы получали в среднем 15,0+1,5 инфузий никотина в течение 1-часового сеанса тестирования по схеме с подкреплением FRl-TO-20s. Введение комбинации метирапон:оксазепам снижало самовведение никотина дозозависимым образом, причем дозовые отношения, равные 25:5 мг/кг, 50:5 мг/кг и 50:10 мг/кг снижали инфузии никотина до 7,1+1,6, 5,3+1,3 и 3,1+1,0, соответственно.

Анализ ANOVA по группам введения показал, что эффект метирапона:оксазепама на прием никотина относительно среды был достоверным [$F(3,21)=16,970$, $p<0,0001$]. Анализ последующего наблюдения (т.е., парный t-тест) индивидуальной дозовой комбинации метирапона и оксазепама показал, что результаты для всех дозовых комбинаций существенно отличались от результатов, полученных со средой (метирапон: оксазепам, 25:5 мг/кг, $p=0,0091$; 50:5 мг/кг, $p=0,008$; 50:10 мг/кг, $p=<0,0001$). Анализ эффектов порядка, с использованием среднего значения для всех крыс в пределах каждого дня введения, не обнаружил существенных находок.

Было обнаружено, что введение Варениклина снижало инфузии никотина от 15,4+1,0 до 7,7+1,2. ANOVA этих данных показал, что это снижение числа инфузий никотина во время 1-часового сеанса самовведения было статистически достоверным [$F(1,7)=47,042$, $p<0,0003$). Сравнение результатов по варениклину с результатами, наблюдаемыми с метирапоном:оксазепамом, показал, что при всех тестируемых дозах, комбинация метирапон:оксазепам была более эффективной, чем варениклин при снижении самовведения никотина.

Самую низкую дозу комбинации метирапон:оксазепам (25:5 мг/кг) тестировали по схеме с прогрессирующим интервалом. Предварительная обработка комбинацией метирапон:оксазепам снижала количество инфузий никотина от 6,1+0,5 до 2,8+0,6. Контрольная точка снижалась от 12,6+1,6 нажатий рычага со средой до 3,9+0,9 с метирапоном:оксазепамом. ANOVA данных, полученных при прогрессивных интервалах,

показал, что предварительная обработка 25:5 мг/кг комбинации метирапон:оксазепам приводила к существенному снижению общего количества инфузий никотина [F(l,7)= 15,997, p<0,0055) и контрольной точки [F(l,7)=19,533, p<0,0035]. Варениклин не тестировали с помощью схемы с прогрессирующим интервалом.

Был описан ряд вариантов осуществления. Тем не менее, будет понятно, что разнообразные модификации могут быть проделаны без отступления от сущности и объема притязаний изобретения. Соответственно, другие варианты осуществления находятся в пределах объема следующей формулы изобретения.

Пример 4: Эффекты комбинации метирапона и оксазепама на пристрастие к кокаину и прием кокаина: Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое пилотное исследование

Это исследование было спланировано для оценки безопасности и эффективности действия комбинации ингибитора синтеза кортизола метирапона и бензодиазепина оксазепама, у 45 кокаин-зависимых индивидуумов. Субъекты были статистически распределены на группы с общей суточной дозой, равной 500 мг метирапона/20 мг оксазепама (низкая доза), общей суточной дозой, равной 1500 мг метирапона/20 мг оксазепама (высокая доза), или плацебо в течение шести недель лечения. Выходными показателями являлись снижение пристрастия к кокаину и ассоциированный прием кокаина, как определялось посредством количественных измерений метаболита кокаина BE в моче при всех визитах. Из рандомизированных субъектов, 49% полностью прошли исследование. Комбинация метирапона и оксазепама хорошо переносилась, и проявляла тенденцию к снижению пристрастия к кокаину и приема кокаин, при значительных снижениях в некоторые моменты времени, когда проводили контроль балльных оценок контрольной группы.

Исследование авторов изобретения (Клинические Испытания. gov: NCT00567814) проводилось для оценки того, снижает ли комбинация метирапона и оксазепама пристрастие к кокаину и его прием у кокаин-зависимых субъектов в окружении по месту жительства. Это перспективное, одноцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование проводилось в исследовательском блоке психофарамакологии в Научном центре здоровья университета штата Луизиана в Шривпорте (LSUHSC-S). Субъекты были рандомизированы в группы с низкой общей суточной дозой, равной 500 мг метирапона/20 мг оксазепама, высокой общей суточной дозой, равной 1500 мг метирапона/20 мг оксазепама, или плацебо. 6-недельный период лечения, с визитами в День 0 и День 3 каждой недели (Визиты 1-12), сопровождался завершающим визитом исследования на Неделе 7, День 0 (Визит 13) и визитом последующего наблюдения от 7 до 14 дней после окончания лечения (Визит 14). Лекарственное средство и плацебо давали в двух раздельных дозах для введения два раза в сутки.

Авторы обследовали 45 субъектов, которые соответствовали критериям кокаиновой зависимости Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) с использованием Краткого международного нейропсихиатрического опросника (MINI Sheehan et al., J. Clin. Psychiatry 59 (Suppl. 20: 22-33; quiz 34-57). Субъекты были статистически распределены на группы лечения, основанные на порядке, в котором они проходили исследование.

Субъекты представляли собой мужчин и женщин, с возрастом от 18 до 65 лет, которые обращались по поводу лечения от кокаиновой зависимости, были способны предоставить письменное информированное согласие, и имели положительный результат теста на бензоилэкгонин (BE) в моче в пределах 14-дневного периода скрининга.

Критерии исключения включали любое выраженное расстройство по оси I DSM-IV, отличное от кокаиновой зависимости, как определялось психиатром при первоначальном интервью, злоупотребление другими психоактивными веществами, которые не соответствовали критериям для зависимости, и алкогольную зависимость, которая не требовала медицинской детоксикации, были приемлемыми, поскольку кокаин был основным наркотическим средством отбора. Другие критерии исключения включали ферменты печени >2 раз, чем норма, сывороточный кортизол < 3 мкг/дл в любое время перед исследованием или во время его, медицинская история гепатита или расстройств, требующих постоянного лечения стероидами при скрининге или в прошлом, существенно аномальная ЭКГ, беременность, или прием любого сопутствующего медикамента, который мог бы взаимодействовать с медикаментами исследования (например, других бензодиазепинов).

Во время 6-недельного периода лечения, субъектов инструктировали принимать вслепую капсулы два раза в сутки с пищей для общей суточной дозы, равной 500 мг метирапона/20 мг оксазепама, 1500 мг метирапона/20 мг оксазепама (которая начиналась с низкой дозы на Неделе 1 и повышалась до высокой дозы в течение оставшихся 5 недель), или плацебо (лактозу). Психосоциальная поддержка не оказывалась, чтобы избежать смешанных эффектов и попытаться выделить эффект медикамента по отдельности.

Пристрастие к кокаину оценивали, используя две версии Опросника по пристрастию к кокаину (CCQ), самостоятельно используемого опросника с субъективной оценкой, который запрашивает субъектов оценить их уровень согласия с каждым утверждением, основанном на 7-балльной шкале типа Лайкерта. Утверждения CCQ оценивают текущий статус субъектов, касающийся их желания принимать кокаин, ожидания положительных исходов от приема, ожидания облегчения от отказа или отрицательных симптомов настроения, намерения принимать кокаин, и отсутствия контроля в течение приемов (Tiffany et al., Drug Alcohol Depend. 34: 19-28, 1993). CCQ-Now состоит из 45 вопросов. CCQ-Brief выделяет 10 из 45 вопросов из CCQ-Now. CCQ-Now применяли при Визите 1 и при завершающем визите исследования 13; CCQ-Brief применяли при всех других визитах. В CCQ-Brief не было пропущенных данных. В некоторых случаях для CCQ-Now, общий балл получали посредством присвоения среднего значения доступных ответов на вопросы при тех визитах для субъекта в большей степени, чем отбрасывания записи из анализов.

Прием кокаина определяли посредством количественных измерений метаболита кокаина, бензоилэкгонина (BE), в моче при всех визитах. Другие показатели эффективности действия, оцениваемые при всех визитах, включали прием сопутствующего лекарственного средства, который измеряли по профилю лекарств в моче (включающий уровни котинина у субъектов, которые принимали никотиновые продукты), и собственное сообщение о приеме кокаина и алкоголя. Шкалу Гамильтона для оценки тревожности (HAM-A) и Шкалу Гамильтона для оценки депрессии (HAM-D) применяли при Визитах 1, 2, 3, 5, 7, 9, и 11, при завершающем визите исследования 13 и при визите последующего наблюдения 14.

Основной показатель эффективности представлял собой среднее изменение в CCQ-Brief от первого введения (Визит 2) до последнего введения (Визит 12) в оцениваемом наборе данных по эффективности для групп с высокой и низкой дозой, объединенных в ("смешанную группу"), по сравнению с субъектами, принимающими плацебо с переносом данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Анализ основного показателя эффективности был основан на модели повторных измерений с факторами для лечения,

времени, и времени на лечение с контрольным уровнем в качестве ковариантa. Никаких поправок на множественность конечных показателей оценки не делали вследствие исследовательской природы исследования. Анализы эффективности также осуществляли посредством сравнения индивидуальных групп лечения по сравнению с группой плацебо, используя модель, описанную выше.

Группа первичного анализа на безопасность включала все субъекты, которые получали, по меньшей мере, одну дозу исследовательского медикамента в соответствии со схемой рандомизации. Неблагоприятные события кодировали, используя Медицинский словарь по регуляторной деятельности (MedDRA Version 10,0). Число и процентное содержание субъектов с возникшим после начала лечения неблагоприятным явлением обобщали для каждой группы лечения. Суммарную статистику для группы лечения (т.е., n, среднее, стандартное отклонение, медиану, минимум, и максимум) рассчитывали для непрерывных переменных. Дискретные переменные (n и процентные содержания) обобщали в табличной форме. Никакого дедуктивного тестирования, отличного от свободного тестирования для события, имеющего клинический интерес, не планировали.

Два ретроспективных анализа осуществляли, чтобы способствовать интерпретации результатов исследования. Во-первых, характеристики контрольной группы для оцениваемых как эффективные и оцениваемых как неэффективные популяций анализировали, чтобы определить приводит ли высокий показатель выбывших из исследования к обнаруживаемому искажению популяции пациентов. Во-вторых, осуществляли анализ мощности с использованием наблюдаемого ответа на плацебо при изменении в CCQ-Brief и размера набора данных для оценки эффективности, чтобы определить, является ли статистически вероятным достичь перспективно-определенного основного конечного показателя.

В целом, 49% рандомизированных субъектов завершили исследование. Наибольшее количество выбываний (72%) являлось результатом потери субъектов для последующего наблюдения. Потеря субъектов вследствие неблагоприятных событий описано в разделе по Безопасности ниже. Из 45 рандомизированных субъектов, 26 были подлежащими оценке на эффективность. Набор данных для оценки эффективности включал приблизительно равное число субъектов в группах с низкой дозой, высокой дозой, и плацебо (9, 8, и 9 соответственно).

Пристрастие к кокаину представляло собой основной перспективно-определенный конечный критерий оценки для данного исследования. Поскольку субъекты были статистически распределены на основания порядка вхождения в исследование, а не на основании любого медицинского или научного параметра, существовала вероятность различий между группами на базовом уровне. Во время анализа данных после окончания исследования, было обнаружено, что базовые уровни пристрастия, измеренные при Визите 1 посредством CCQ-Now, являются немного более высокими в группе с плацебо (4,13) по сравнению с группами с низкой дозой (3,55) и высокой дозой (3,55). Эти уровни пристрастия были сравнимыми с уровнями в предшествующих исследованиях в аналогичных популяциях на основании результатов CCQ-Now (Tiffany et al, Drug Alcohol Depend. 34: 19-28, 1993). Различие между группами повторно проявилось при Визите 2, когда значения CCQ-Brief также были более высокими в группе с плацебо (3,5), чем в группах с низкой дозой (2,3) и высокой дозой (2,4).

Несмотря на то, что очень быстрые изменения в пристрастии были видны на первых неделях испытания, они, по-видимому, не являются относящимися к лекарственному средству и вероятно представляют эффект плацебо на отбор для лечения. В то время

как этот эффект мог бы быть минимизирован посредством применения вводного периода для плацебо, это могло бы сделать испытание более продолжительным и сделать даже более трудным удерживание пациентов.

После Визита 6, наблюдали тенденции, благоприятствующие среднему изменению от первоначального введения CCQ-Brief для смешанной группы и группы с высокой дозой относительно плацебо. Эти различия достигали статистической значимости при нескольких отметках времени. Для смешанной группы, статистическая значимость по сравнению с плацебо достигалась для всех визитов между Визитом 3 и Визитами 7-11 ($p<0,01$ при визите 3 и $<0,04$ для визитов 7-11, тест с критерием хи-квадрат, полученный из модели повторных измерений). Для группы с высокой дозой, статистическая значимость в сравнении с плацебо достигалась для Визитов 3, 7, 9 и 11 ($p<0,01$, 0,02, 0,01 и 0,01 для визитов 3, 7, 9, и 11, соответственно, тест с критерием хи-квадрат, полученным из модели повторных измерений).

Основной показатель эффективности, изменение CCQ-Brief от Визита 2 до Визита 12, существенно не отличался для смешанной группы в сравнении с плацебо. Это было ожидаемым результатом, так как набор данных для оценки эффективности в этом небольшом пилотном исследовании не имел достаточной статистической мощности, вследствие большого числа пациентов, прервавших исследование.

Снижения приема кокаина, как было определено по измерению метаболита кокаина, BE, в моче, был вторичным конечным показателем в данном исследовании. Все субъекты, с положительным тестом на кокаин в образцах мочи при скрининге, были статистически отнесены в группы лечения. Что касается измерений пристрастия, различия между группами были видны по приему кокаина при базовом Визите 1, когда 7 плацебо-субъектов (78%) имели положительный результат теста на кокаин в моче, по сравнению с 5 субъектами в группе с низкой дозой (56%) и 3 субъектами в группе с высокой дозой (38%). Однако, группы имели сравнимые показатели приема кокаина в течение следующих нескольких визитов, предполагая, что эти различия вероятно отражают вариабельность приема кокаина в данной популяции в большей степени, чем присущий дисбаланс в группах.

При завершающем визите исследования под номером 13, число субъектов с положительным результатом скрининга на кокаин в моче в смешанной группе (4 субъекта; 24%) было значительно ниже, чем в группе с плацебо (7 субъектов; 78%; $p=0,02$, точный критерий Фишера). При Визитах 12 и 13, число субъектов с положительным результатом в моче в группе с высокой дозой было существенно ниже, чем в группе с плацебо ($p=0,02$ и 0,01 для Визитов 12 и 13, соответственно, Точный критерий Фишера). Дополнительно, при всех визитах после Визита 8, процентное отношение субъектов в группе с низкой дозой с положительным результатом для образца мочи на кокаин составляло меньше, чем в группе с плацебо. Среднее число визитов на субъекта с положительным результатом для образца мочи на кокаин во время Визитов 3-12 было существенно ниже в обеих группах с высокой дозой (3,9; $p<0,05$; Критерий суммы рангов) и смешанной группе (4,5; $p=0,04$; Критерий суммы рангов) в сравнении с группой с плацебо (7,1).

После Визита 2, средние количества BE в моче проявляли тенденцию показывать заметное снижение по скринингу группы с низкой дозой и группы с высокой дозой, в то время как количества метаболита были иногда увеличенными в группе с плацебо. Снижения в группе с высокой дозой были всегда в числовом выражении больше, чем в группе с плацебо, и эти различия были статистически значимыми при Визите 1 и Визите 6 ($p<0,05$; Критерий суммы рангов).

Никаких статистически значимых различий не наблюдали в HAM-A или HAM-D среди групп лечения, несмотря на то, что тенденция к снижению проявилась к концу исследования в группе с высокой дозой. Не наблюдали никаких различий при собственных сообщениях о потреблении алкоголя или сигарет между группами, и никаких отличий не было видно в результатах скрининга на алкоголь, метаболиты никотина или других злоупотребляемых наркотических средств. Однако, при базовом уровне показатели тревоги и депрессии были низкими, субъекты сообщали о низкой степени потребления алкоголя, и сообщалось о большой вариабельности в показателях курения среди групп. Следовательно, отсутствие существенных различий между группами во время прохождения исследования не является статистически значимым.

В целом, введение метирапона и оксазепама при дозах, применяемых в данном клиническом исследовании, было хорошо переносимым, с низкой долей тяжелых неблагоприятных событий и выбываний вследствие неблагоприятных событий. В то время как данное исследование является очень небольшим, и интерпретация данных по безопасности ограничена небольшими количествами и высокими показателями выбывания субъектов, не было никаких показателей снижения безопасности или неожиданных обнаружений. Два субъекта выбыли из исследования вследствие неблагоприятных событий. Один субъект выбыл вследствие низкого сывороточного кортизола при Визите 11, хотя субъект не проявлял никаких признаков или симптомов низкого Кортизола; сывороточный кортизол <3 мкг/дл был перспективно определен как причина для прерывания. Второй субъект выбыл вследствие раздражительности и тошноты при Визите 3. Следует заметить, что второй субъект продолжал принимать кокаин во время участия в исследовании. Все 45 субъектов сообщали о, по меньшей мере, 1 неблагоприятном событии во время исследования. Только 6 из 109 событий в смешанной группе рассматривали как вероятно или определенно относящиеся к исследуемому лекарственному средству.

Изменения сывороточных концентраций кортизола и АСТН являются известными эффектами метирапона. Были видны тенденции к снижению сывороточного кортизола (группа с высокой дозой в сравнении с плацебо) и возрастанию сывороточного АСТН (группы с низкой и высокой дозой в сравнении с плацебо). Восемь субъектов имели концентрации сывороточного кортизола ниже нижнего предела стандартного интервала в одной точке во время исследования; однако, обзор сопутствующих неблагоприятных событий не показал каких-либо неблагоприятных событий, указывающих на признаки или симптомы низкого кортизола. Пять из этих 8 субъектов завершили исследование, один пациент рано прервал исследование, но имел нормальные концентрации кортизола после низшего уровня, и 2 рано прервали исследование, и последняя доступная сывороточная концентрация кортизола была низкой (Визит 5 для 1 субъекта, завершающий исследование Визит 13 для 1 субъекта). Оба этих субъекта были потеряны для последующего наблюдения и не возвращались для последующих требуемых визитов.

Оценка безопасности в некоторой степени является усложненной в исследовании из-за высокого показателя прерывания, причем 23 субъекта прервали исследование перед его завершением, и 18 из этих 23 субъектов были потеряны для последующего наблюдения. В то время как могут иногда возникать опасения по поводу общей переносимости и возможности того, что субъекты прерывают исследование по причине несообщаемых неблагоприятных событий, ничто не указывает, что это имеет место в данном исследовании. Высокий показатель прерывания наиболее вероятно относится к характеристикам исследуемой популяции.

В данном пилотном исследовании клинической эффективности и безопасности

комбинации метирапона и оксазепама у кокаин-зависимых субъектов, прием кокаина был существенно ниже в конце лечения в группе с высокой дозой по сравнению с группой плацебо, что подтверждает потенциальную эффективность комбинации метирапон/оксазепам. Комбинация при высокой дозе также проявляла тенденцию к снижению пристрастия во время исследования по данным измерений посредством CCQ-Brief. Обе дозы комбинации по-видимому являются хорошо переносимыми. Эти данные совпадают с результатами, наблюдаемыми на животных моделях кокаиновой зависимости (Goeders et al, Pharmacol. Biochem. Behav. 91: 181-189, 2008) и подтверждают дополнительное исследование комбинированного лекарственного средства.

Основным перспективно-определенным конечным критерием оценки для данного исследования было изменение в CCQ-Brief от Визита 2 до Визита 12. Несмотря на то, что показатель приема кокаина, такой как собственное сообщение о приеме кокаина, подтвержденное содержанием бензоилэкгонина в моче, обычно выбирают в качестве основного критерия эффективности при исследованиях лечения кокаиновой зависимости (Anderson, Drug Alcohol Depend. 104:133-139, 2009), CCQ-Brief, по-видимому, является оправданным выбором в качестве конечного показателя, поскольку предлагаемый механизм действия комбинации метирапон/оксазепам при снижении способности вызванных стрессом внешних стимулов стимулировать прием наркотика и рецидив, вероятно, включает пристрастие как промежуточное звено. Однако, поскольку пристрастие является гипотетической конструкцией, бензоилэкгонин в моче также измеряли как показатель действительного приема кокаина для более полной оценки реакций на комбинацию метирапон/оксазепам. Ретроспективный анализ данных CCQ-Brief показал, что число субъектов, оцениваемых по эффективности действия, было слишком малым для того, чтобы служить значимым конечным показателем. С учетом наблюдаемого эффекта лекарственного средства и эффекта плацебо, требовалось 15 субъектов на группу для достижения 80% мощности. С учетом только 8-9 субъектов на группу, завершивших исследование, отсутствие существенного различия между группами не является информативным. В соответствии с целью данного исследования, были изучены тенденции для обобщенных данных и эффектов в конкретные моменты времени, чтобы дать представление об активности комбинации лекарственных средств.

Несмотря на небольшой размер выборки образцов, существенные снижения в приеме кокаина и пристрастии к нему наблюдали по нескольким показателям. Пристрастие к кокаину было существенно снижено для смешанной группы, при сравнении с плацебо для всех визитов между Визитом 7 и Визитом 11, в то время как для группы с высокой дозой, статистическая значимость в сравнении с плацебо достигалась для Визитов 7, 9 и 11 при контроле для значения базовой оценки. Аналогично, число субъектов, подвергнутых лечению метирапоном/оксазепамом, которые имели положительные результаты теста на кокаин в моче, было существенно снижено в некоторые моменты времени. Кроме того, среднее общее число визитов на субъект с положительным результатом для образца мочи на кокаин от Недель 2 - 6 было существенно ниже как в группе с высокой дозой, так и смешанной группе при сравнении с группой плацебо.

Эти статистически значимые результаты находились в направлении дозозависимого ответа, причем существенные эффекты были получены в основном в группе с высокой дозой. Аналогичные тенденции наблюдались во всем наборе данных, со снижениями, как пристрастия, так и приема кокаина, видимых с течением времени, и тенденцией в сторону сниженных уровней BE в моче. Эти результаты, даже при тех моментах времени, когда снижения не были статистически значимыми, показывают, что существенные результаты являлись частью общих тенденций для данных. Данные по эффективности

в целом подтверждают значимый эффект комбинации лекарственных средств метирапона/оксазепама на прием кокаина и пристрастие к нему.

Различия по базовому уровню между группами были видны как по приему кокаина, так и пристрастию к нему. Большее число субъектов с плацебо, субъектов с высокой дозой имели положительные результаты скрининга на кокаин при базовом уровне, и базовые уровни пристрастия были выше в группе с плацебо, чем в группе с высокой дозой. Эти различия базового уровня были подвергнуты статистическому анализу, и дисбаланс между группами не препятствовал статистической обработке результатов по сниженному приему кокаина и пристрастия к нему в группах, принимавших лекарственное средство. Однако, возможно, что это различие могло способствовать благоприятному эффекту от лечения, наблюдаемому в группе с высокой дозой. Если субъекты с высокой дозой имели менее тяжелую степень заболевания (меньшее пристрастие и меньшее употребление кокаина), они могли быть более подверженными эффекту плацебо, приводящему к кажущемуся благоприятному эффекту от лекарственного средства. В то время как эту возможность нельзя исключить полностью, следует отметить, что в данном исследовании не оказывалось никакой психосоциальной поддержки, и эффект плацебо ожидался незначительным. Этот аспект может полностью быть адресован для тестирования лекарственной комбинации метирапон/оксазепам в более крупных исследованиях, необходимость которых, как полагают авторы, подтверждает данное исследование.

Никаких статистически значимых различий по HAM-A или HAM-D не наблюдали между группами, проходящими лечение, несмотря на появление тенденции к снижению к концу исследования в группе с высокой дозой. Отсутствие различий между группами, проходящими лечение, не является удивительным с учетом низких балльных оценок базового уровня для этих показателей тревоги и депрессии. Анализ эффектов комбинированного лечения на употребление других наркотических средств - алкоголя и никотина, конкретно, вероятно был также ограничен шаблонами использования в данном исследовании. Употребление алкоголя был низким на протяжении исследования во всех лечебных группах (т.е., приблизительно 1 прием в день). Группа с высокой дозой потребляла гораздо меньшее среднее число сигарет в день при базовом уровне в сравнении с группой плацебо (т.е., приблизительно 60% от плацебо), и среди групп существовала большая вариабельность по числу сигарет, выкуренных в день.

Пример 5: Эффекты Метирапола на самовведение кокаина у крыс

Авторы изобретения провели следующий эксперимент для исследования того, будет ли метирапол снижать самовведение кокаина на животной модели. Взрослых самцов крыс линии Вистар приучали реагировать в условиях 2-часовой множественной, схемы с чередованием пищевого подкрепления и самовведения кокаина (4фиксированных интервала) во время чередующихся 15-минутных периодов. Перед тестированием, крыс подвергали пробам на множественную замену физраствором и устранения пищи. В дни тестирования, крысам предварительно вводили за 30 минут перед началом поведенческого сеанса (25, 50, 100 и 150 мг/кг, внутрибрюш.) метирапол или среду. Субъектов первоначально обучали и тестировали с 0,25 мг/кг/инфузию кокаина и, последовательно, 0,125 и 0,5 мг/кг/инфузию. Самовведение кокаина дозозависимо снижалось при всех трех дозах кокаина. На поддерживаемое пищей реагирование не оказывалось существенного воздействия за исключением самых высоких доз метирапола. Эти данные подтверждают гипотезу, что метирапол играет роль при эффектах метирапона, и позволяют предположить, что метирапол является применимым при лечении кокаиновой зависимости.

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция для лечения зависимости, содержащая первое фармацевтически активное средство, которое является метирапоном или его фармацевтически приемлемой солью, и второе фармацевтически активное средство, где вторым фармацевтически активным средством является бензодиазепин, составленная для перорального или местного введения пациенту, и где как метирапол, так и второе средство бензодиазепин присутствуют в композиции в количестве, которое неэффективно для лечения указанного заболевания при введении отдельно, дополнительно включающая третье фармацевтически активное средство, которое временно влияет на гематоэнцефалический барьер, где средство, которое временно влияет на гематоэнцефалический барьер, представляет собой маннит или брадикинин.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанная фармацевтическая композиция присутствует в стандартной лекарственной форме.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1, где бензодиазепин представляет собой оксазепам или хлордиазепоксид.

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, дополнительно содержащая ингибитор оттока, который помогает поддерживать уровень первого средства или второго средства в мозгу, или эксципиент, содержащий один или более из: полиэтиленгликоля, глицерина и желатина.

5. Способ лечения пациента, который страдает от зависимости, включающий: (a) идентификацию пациента, нуждающегося в лечении; и (b) введение пациенту композиции по п. 1.