



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103893** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**G01N 33/48** (2006.01)**G01N 33/68** (2006.01)**G01N 33/94** (2006.01)**A61K 45/06** (2006.01)**A61B 10/00****A61P 25/32** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

- (21) Номер заявки: **а 2010 11545**
- (22) Дата подання заявки: **27.02.2009**
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **10.12.2013**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/032,263, 61/059,301, 61/146,440**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **28.02.2008, 06.06.2008, 22.01.2009**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US, US**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **10.12.2010, Бюл.№ 23**
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: **10.12.2013, Бюл.№ 23**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2009/035420, 27.02.2009**
- (72) Винахідник(и): **Джонсон Банколе А. (US)**
- (73) Власник(и): **ЮНІВЕРСІТІ ОФ ВІРДЖІНІЯ ПЕЙТЕНТ ФАУНДЕЙШН, 250 West Main Street, Suite 300 Charlottesville, VA 22902, United States of America (US)**
- (74) Представник: **Гренчук Сергій Рудольфович, реєстр. №170**

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:  
US 2007/0292880 A1, 20.12.2007  
US 2006/0286594 A1, 21.12.2006  
CHORBOV ET AL. / Relationship of 5-HTTLPR Genotypes and Depression Risk in the Presence of Trauma in a Female Twin Sample // AM. J MED GEN PART B (NEUROPSYCH GENET). - vol. 144B. - 2007. - P.830-838 (реферат)  
US 2008/0004291 A1, 03.01.2008  
KONISHI ET AL. / ADH1 B\*1, ADH1C\*2, DRD2 (-141C ins), and 5-HTTLPR are associated with alcoholism in Mexican American men living // ALCOHOL CLIN EXP RES. - vol.28, no.8. - 2004, LOS ANGELES. - P.1145 - 1152 (реферат)  
KAYSEN ET AL.. / Domestic Violence and Alcohol Use: Trauma-related Symptoms and Motives for Drinking // ADDICT BEHAV. - vol.32, no.6. - 2007. - P.1272-1283  
US 2007/0167423 A1, 19.07.2007  
US 2004/0167164 A1, 26.08.2006  
SZILAGYI ET AL. / Combined effect of promoter polymorphisms in the dopamine D4 receptor and the serotonin transporter genes in heroin dependence // NEUROPSYCHOPHARMACOL HUNG. - vol.7, no.1. - 2005. - P.28-33 (реферат)  
MANNELLI PAOLO ET AL./ Polymorphism in the serotonin transporter gene and response to treatment in African American cocaine and alcohol-abusing individuals // ADDICTION BIOLOGY, ABINGDON CARFAX PUBLISHING, ABINGDON, GB. - vol.10, no.3. - 01.09.2005. - P.261-268 (реферат)  
MARY-ANNE ENOCH ET AL. / Genetics of Alcoholism Using Intermediate Phenotypes // ALCOHOLISM: CLINICAL & EXPERIMENTAL RESEARCH. - vol.27, no.2. - 01.02.2003, P.169-176 (реферат)  
YING LIU ET AL. / Association of habitual smoking and drinking with single nucleotide polymorphism (SNP) in 40 candidate genes: data from random population-based Japanese samples // JOURNAL OF HUMAN GENETICS, SPRINGER-VERLAG, TO. - vol.50, no.2. - 01.02.2005. - P.62-68  
SAMOCHOWIEC J ET AL. / Family-based and case-control study of DRD2, DAT, 5HTT, COMT genes polymorphisms in alcohol dependence // NEUROSCIENCE LETTERS, LIMERICK, IE. - vol.410, no.1, 13.12.2006. - P.1-5  
WO 00/50639 A2, 31.08.2000  
WO 2007/095580 A2, 23.08.2007

**(54) ГЕН ТРАНСПОРТЕРУ СЕРОТОНІНУ ТА СПОСОБИ ПРОГНОЗУВАННЯ СХИЛЬНОСТІ ДО РОЗВИТКУ ПОВ'ЯЗАНОЇ З АЛКОГОЛЕМ ХВОРОБИ ЧИ РОЗЛАДУ, СПОСОБИ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕАКЦІЇ НА ЛІКУВАННЯ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ВІДПОВІДНИХ ХВОРОБ**

UA 103893 C2

---

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способів прогнозування схильності до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби чи розладу, способів прогнозування реакції на лікування та способів лікування відповідних хвороб та розладів. Способи базуються на відмінності в лікуванні і діагностиці в залежності чи цей суб'єкт має G-алель або є гомозиготним щодо T-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4 та чи має ген транспортеру серотоніну SLC6A4 обстежуваного суб'єкта LL генотип зв'язаної з транспортером серотоніну поліморфної ділянки 5-HTTLPR.

## ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

Згідно § 119(e) Кодексу законів США, дана заявка претендує на пріоритет попередніх патентних заявок: №61/032,263, поданої 28 лютого 2008 р., №61/059,301, поданої 6 червня 2008 р., і №61/146,440, поданої 22 січня 2009 р.

## 5 ЗАЯВА СТОСОВНО ДОСЛІДЖЕНЬ ЧИ РОЗРОБОК, СПОНСОРОВАНИХ ДЕРЖАВОЮ

Даний винахід було зроблено за часткової підтримки Уряду Сполучених Штатів у формі грантів №№ U10 AA011776-10, 1 N01 AA001016-000, 7 R01 AA010522-12, 5 R01 AA012964-06, 5 K23 AA000329-06, 3 R01 DA012844 і 5 R01 DA013783 від Національних Інститутів здоров'я. Відповідно, Уряд Сполучених Штатів має певні права на цей винахід.

## 10 ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід стосується загалом царини діагностування сприйнятливості до хвороб і розладів, пов'язаних зі звиканням, і розладів контролю над імпульсами, зокрема хвороб і розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголем, а також до контролю і лікування таких хвороб і розладів.

## 15 РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Схильність до залежності від алкоголю є спадковою, з частотою від 0,52 до 0,64 (Kendler, 2001). Не дивлячись на таку високу частоту успадкування, тільки один маркерний алель (гени альдегід дегідрогенази, що метаболізують алкоголь) стабільно ідентифікувався як такий, що асоціюється з алкоголізмом (Kranzler et al., 2002). З різних нейромедіаторних систем, через які алкоголь опосередковує свою дію, було показано, що саме серотонінергічна система відіграє важливу роль в потязі до алкоголю і його споживанні (Johnson, 2004). Синаптична серотонінергічна нейропередача закінчується тоді, коли серотонін (5-HT) транспортується назад в пресинаптичні нейрони транспортерами 5-HT (Talvenheimo & Rudnick, 1980). Отже, основна частина функціональної спроможності серотонінергічної системи регулюється транспортером 5-HT. Тяжке епізодичне п'янство асоціюється з численними психіатричними і загально-медицинічними станами, які становлять суттєву проблему для системи охорони здоров'я (Cargiulo, 2007). Кілька досліджень повідомляли про залежність доза-реакція між ступенем тяжкого п'янства і ризиком пов'язаних з алкоголем захворюваності і смертності серед п'яниць (Makela & Mustonen, 2007; Gastfriend et al., 2007). Відповідно, зменшення тяжкого п'янства використовується в якості індикатору реакції на лікування в клінічних випробуваннях, спрямованих на лікування алкогольної залежності.

З різних нейромедіаторних систем, через які алкоголь опосередковує свою дію, було показано, що саме серотонінергічна система відіграє важливу роль в потязі до алкоголю і його споживанні (Johnson, 2004). Синаптична серотонінергічна нейропередача закінчується тоді, коли серотонін (5-HT) транспортується назад в пресинаптичні нейрони транспортерами 5-HT (Talvenheimo & Rudnick, 1980), і ступінь повторного захоплення 5-HT залежить від щільності транспортерів 5-HT на пресинаптичній поверхні. Було показано, що селективні інгібітори повторного захоплення 5-HT зменшують споживання алкоголю щурами (Gill & Amit, 1989). Однак у людей селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну були ефективними у відношенні зменшення тяжкого п'янства тільки серед певних підтипів алкоголіків, а саме у алкоголіків типу А, але не у алкоголіків типу В (Dundon et al., 2004; Pettinati et al., 2000), які вважаються більш біологічно схильними до розвитку алкогольної залежності. Відповідно, є всі підстави припустити, що алельні варіації, які змінюють рівні експресії гену SLC6A4, будуть чинити суттєвий вплив на інтенсивність п'янства.

Транспортер 5-HT людини кодується єдиним геном (SLC6A4), локалізованим на хромосомі 17q11.1–q12 (Ramamoorthy et al., 1993). Ген SLC6A4 займає ~35 кб і має 14 екзонів. Білок, закодований цим геном, 5-HTT, є трансмембранним білком, що містить 630 амінокислот (Heils et al., 1996). Рівень експресії гену SLC6A4 регулюється щонайменше трьома механізмами: регуляторними елементами транскрипції в промоторі (Ramamoorthy et al., 1993), диференційним сплайсингом (процес створення матричної РНК на основі різних екзонів) (Bradley & Blakely, 1997) і використанням різних сайтів 3' поліаденілювання (Battersby et al., 1999). Більш того, було показано, що певні інші поліморфізми, які змінюють амінокислотну послідовність (Thr4Ala, Gly56Ala, Glu215Lys, Lys605Asn і Pro612Ser) транспортеру 5-HT, впливають на функцію захоплення 5-HT в клітинних культурах (Prasad et al., 2003).

Хоча довгий (L) і короткий (S) поліморфізм зв'язаної з 5-HTT поліморфної ділянки (5-HTTLPR) гену SLC6A4 екстенсивно досліджувався в літературі, результати є суперечливими. Наприклад, в мета-аналізі 17 досліджень Feinn et al. (2005) показали, що алель S достовірно асоціюється з алкогольною залежністю у суб'єктів з наявними серотонінергічними відхиленнями, тоді як в кількох інших дослідженнях повідомлялось про зв'язок алкогольної залежності з алелем L (Kweon et al., 2005; Hu et al., 2005). З іншого боку, численні дослідження, включаючи

звіт нашої групи, виявляли диференційований зв'язок між пияцтвом як хронічною проблемою та щільністю і функцією транспортерів серотоніну у суб'єктів з залежністю від алкоголю, які несуть варіанти L і S гену SLC6A4 (Little et al., 1998; Javors et al., 2005; Johnson et al., 2008). Локалізований на ділянці контролю транскрипції цього гену, 5-HTTLPR містить 16 тандемних повторів багатої на G + C послідовності з від 20 до 23 bp (пар основ) між bp-1376 і bp-1027. Були виявлені дві поширені форми цієї ділянки контролю транскрипції: довгий 528-bp алель (L) з 16 повторами і короткий 484-bp алель (S) з делецією 44 bp від bp-1255 до bp-1212.

Функцію серотоніну (5-HT) вважали причетною до регуляції настрою, імпульсивності і вживання алкоголю, що включає коливання у віці початку пияцтва і початку розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголем. Вважається, що система 5-HT, яка бере свій початок в серотонінергічних нейронах ядер шва в мозку і доходить до кори, гіпокампу та підкіркових ділянок головного мозку, впливає на поведінку пияцтва безпосередньо у індивідів з розладами, пов'язаними зі зловживанням алкоголем, модулюючи підсилюючі ефекти алкоголю, та/або опосередковано через процеси, що регулюють імпульсивність і емоційну реакцію. Дані, отримані в дослідженнях на тваринах, показали, що фармакологічне посилення активності 5-HT пригнічує вживання алкоголю. Дослідження на людях показали, що низький обмін 5-HT асоціюється з імпульсивністю, а також з поведінкою домагання алкоголю і алкоголізмом. Повідомлялось про знижений центральний обмін 5-HT (наприклад, 5-гідрокси індол оцтова кислота в спинномозковій рідині) у дорослих з раннім початком залежності від алкоголю (EOA), у порівнянні з дорослими з пізнім початком залежності від алкоголю (LOA), і про те, що найнижчий центральний обмін 5-HT спостерігається у дорослих EOA, коли обидва батьки є залежними від алкоголю. Взяті разом, ці дані підтримують ту гіпотезу, що наявність і функція 5-HT регулюють поведінку, пов'язану з пияцтвом, і характер перебігу алкоголізму.

Наукова фрустрація була викликана невдалими спробами продемонструвати клінічну ефективність селективних інгібіторів повторного захоплення серотоніну (SSRI) в лікуванні алкоголізму. Дослідження на тваринах стабільно показують, що SSRI зменшують вживання алкоголю в різних моделях і у різних видів (для огляду дивись Johnson & Ait-Daoud 2000). SSRI посилюють центральну серотонінергічну функцію і, за рахунок тонічного пригнічення, зменшують вивільнення мезокортиколімбічного допаміну (DA). Активация DA опосередковує позитивні підкріплюючі ефекти алкоголю; відповідно, його зменшення повинне асоціюватись зі зниженою схильністю до зловживання алкоголем. Більш того, у людей існують вагомі свідчення того, що індивіди з найбільшою біологічною схильністю до алкоголізму, які типово мають ранній початок хвороби, сімейний анамнез чи те і інше, мають знижену серотонінергічну функцію (Buoydens-Branchey et al. 1989; Fils-Aime et al. 1996; LeMarquand et al. 1994a; LeMarquand et al. 1994b; Swann et al. 1999). Враховуючи цю обставину, можна було припустити, що алкоголіки отримують користь від лікування інгібіторами повторного захоплення серотоніну (SSRI) і що ті з них, хто має ранній початок хвороби та/або сімейний анамнез, отримують найбільшу користь, оскільки SSRI будуть ймовірно поліпшувати існуючу невірноваженість в серотонінергічній функції.

Не дивлячись на обнадійливі результати перших досліджень, в більш строгих, добре контрольованих, сучасних випробуваннях загалом не вдавалось підтвердити терапевтичну ефективність SSRI в лікуванні алкоголізму (Gorelick & Paredes 1992; Kranzler et al., 1996).

У людей функціональний контроль серотонінергічної системи також очевидно регулюється генетичними відмінностями в експресії транспортеру серотоніну SERT (Meltzer & Arora 1988). SERT володіє єдиним відомим функціональним поліморфізмом, що регулює систему серотоніну (Heils et al. 1997; Heils et al. 1996; Lesch et al. 1997). В основному, поліморфізм ділянки регуляторного промотору SERT 5' (5'-HTTLPR) на хромосомі 17p12 буває двох типів (Heils et al. 1997; Heils et al. 1996; Lesch et al. 1997). Довгий варіант (LL), порівняно з короткою (SS) чи гетерозиготною (SL) формою, асоціюється з втричі більшим захопленням 5-HT з тромбоцитів (Greenberg et al. 1999) і в лімфобластах (Lesch et al. 1996). Відповідно, можна очікувати, що індивіди з LL варіантом 5'-HTTLPR мають підвищену кількість і функцію SERT і знижені рівні інтрасинаптичного 5-HT.

Останні наукові свідчення стабільно підтримують гіпотезу про домінування LL варіанту 5'-HTTLPR серед EOA (Ishiguro et al. 1999; Schuckit et al. 1999). Turker et al. (1998) припустили, що висока переносимість етилового спирту може асоціюватись з формою SS/SL 5'-HTTLPR, але їх досить неформальні критерії і використання контролю з банку крові з невизначеним анамнезом щодо алкоголю не додають обґрунтованості їх висновкам. Більш того, в дослідженні Sander et al. (1998) не було встановлено достовірного зв'язку ( $p = 0,09$ ) між генотипом SS/SL і алкоголіками з розладом розпаду особистості. Насамкінець, існують суперечливі дані стосовно зв'язку між формою SS/SL 5'-HTTLPR і алкоголізмом загалом (Edenberg et al. 1998; Hammoumi

et al. 1999; Jorm et al. 1998; Sander et al. 1997); однак ці дослідження не містять інформації щодо субтипів. Крім того, ці епідеміологічні дослідження з генотипування важко порівнювати внаслідок використання в них різних діагностичних критеріїв і різних розмірів досліджуваних популяцій серед етнічних груп для алельних форм. Можливо, найважливіше те, що жодне з цих досліджень не враховувало ймовірної взаємодії між цими підтипами і споживанням алкоголю, що є суттєвим. Тобто, навіть хоча ці алельні форми SERT самі по собі можуть не визначати схильності до алкоголізму, взаємодія між алельними формами і споживанням алкоголю може визначати реакцію на лікування, особливо на лікування з використанням селективного серотонінергічного препарату.

Повідомлялось про знижену нейропередачу 5-HT у суб'єктів з підвищеною схильністю до пияцтва і у алкоголіків, які демонструють антисоціальну поведінку (тобто, EOA) (LeMarquand et al. 1994a; LeMarquand et al. 1994b). Ці результати узгоджуються з: 1) демонстрацією підвищеного захоплення 5-HT в пресинаптичні серотонінергічні нейрони головного мозку, в лімфоцити і в тромбоцити алкоголіків та їх нащадків (Boismare et al. 1987; Ernouf et al. 1993; Faraj et al. 1997) і 2) дослідженнями SPECT на приматах, яких піддавали ранньому стресу, обумовленому чинниками оточуючого середовища, які показали, що збільшене зв'язування транспортерів серотоніну асоціюється з підвищеною агресивністю і зниженою чутливістю до інтоксикації етиловим спиртом (Heinz et al. 1998). Відповідно, можна припустити, що такий гіпосеротонінергічний стан буде робити індивідів більш схильними до експериментування з алкоголем у ранньому віці.

Хоча гострий прийом алкоголю може спочатку викликати певне тимчасове полегшення внаслідок підвищення рівнів 5-HT в головному мозку, остаточним ефектом буде зниження функції серотоніну, завдяки чому встановлюється порочне коло (для огляду дивись LeMarquand et al. (LeMarquand et al. 1994a; LeMarquand et al. 1994b)). Хронічне надмірне пияцтво не призводить до стійких підвищень нейропередачі 5-HT (Branchey et al. 1981; Ledig et al. 1982; Rohorecky et al. 1978). Зменшена щільність SERT в серотонінергічних нейронах ядер шва в мозку асоціюється з раннім початком алкоголізму у осіб, що здійснюють насильницькі злочини (Tiihonen et al. 1997), і при комбінації варіанту LL 5'-HTTLPR і хронічного пияцтва, як в посмертному головному мозку (Little et al. 1998), так і у живих індивідів (Heinz et al. 2000). Дослідження Heinz і його колег (Heinz et al. 2000) показало, що індивіди LL формою 5'-HTTLPR є більш схильними до хронічних, викликаних алкоголем знижень щільності SERT, але їх дослідження потребує підтвердження в адекватно контрольованому, проспективному дослідженні за участі однакової кількості індивідів з LL і SS/SL варіантами 5'-HTTLPR. Це підтвердило б диференціальну фенотипну експресію цих алельних форм. Хоча спочатку це може виглядати парадоксальним (що індивіди з LL варіантом 5'-HTTLPR мають як знижену щільність SERT, так і знижену серотонінергічну функцію), примітно, що SERT в серотонінергічних нейронах ядер шва в мозку асоціюється з регуляцією швидкості збудження клітин.

Вже тривалий час в цій галузі відчувається потреба в композиціях і способах для діагностування, лікування і моніторингу алкогольних розладів і схильності до алкогольних розладів. Даний винахід задовольняє цю потребу.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід пропонує кілька способів і аналізів для визначення того, чи даний суб'єкт має схильність до розвитку хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням, чи буде він реагувати на конкретне лікування, а також композиції і способи для лікування суб'єкта, який потребує лікування. Наприклад, даний винахід охоплює композиції і способи та їх комбінації для визначення суб'єктів, схильних до підвищеної інтенсивності пияцтва, і прогнозування ефективності лікування.

Даний винахід охоплює композиції і способи для лікування суб'єктів, які зловживають алкоголем, засновані на ідентифікації генетичних маркерів, що засвідчують схильність суб'єкта до тяжкого пияцтва чи його більшу сприйнятливості до алкоголізму і "проблемного" пияцтва, тобто пияцтва на ґрунті намагання уникнути ситуаційного стресу. Запропоновані аналізи центруються на серотоніновій системі, зокрема на гені транспортеру серотоніну SLC6A4, його експресії і різних поліморфізмах цього гену. В одному аспекті даного винаходу такий поліморфізм є поліморфізмом єдиного нуклеотиду (SNP). Даний винахід пропонує також використання комбінацій аналізів для подальшого прогнозування схильності до розвитку хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням, і для планування ефективного лікування на основі результатів цих аналізів. В одному аспекті даного винаходу суб'єкту вводиться щонайменше один препарат, який регулює частину серотонінової системи. В іншому аспекті може використовуватись комбінаційна терапія шляхом введення додаткових препаратів.

Нами було встановлено, що суб'єкти з G алелем SNP поліморфізму rs1042173 гену транспортеру серотоніну SLC6A4 асоціюються з суттєво нижчою інтенсивністю пияцтва порівняно з суб'єктами, гомозиготними щодо T алелю. Так було для білих, але не для латиноамериканців. Додатково було встановлено, що клітини, трансфіковані G алелем SNP поліморфізму rs1042173 гену транспортеру серотоніну SLC6A4, мають суттєво вищі рівні як мРНК, так і білку транспортеру серотоніну, у порівнянні з клітинами, трансфікованими T алелем. Навіть серед залежних від алкоголю носіїв G алелю для rs1042173, спостерігалась менша інтенсивність пияцтва, ніж у залежних від алкоголю суб'єктів, що були гомозиготними щодо T алелю. Даний винахід також встановлює, що залежні від алкоголю суб'єкти з TT генотипом краще реагують на лікування ондансетроном, ніж подібні суб'єкти з TG/GG генотипом. Відповідно, даний винахід пропонує композиції і способи для прогнозування схильності до хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням, і тяжкості такого розладу, а також композиції і способи для планування адекватного лікування і схеми лікування для таких суб'єктів. Даний винахід встановлює, що для суб'єктів, гомозиготних щодо T, лікування можна модифікувати для збільшення експресії гену SLC6A4 чи його білку, або для підвищення рівнів їх активності, і що лікування додатково включає композиції і способи, використовувані для зниження рівнів чи активності серотоніну.

Даний винахід встановлює, що молоді люди з LL генотипом функціонального поліморфізму щодо ділянки 5'-регуляторного промотору гену SERT (5-HTTLPR) мають підвищені рівні SERT, визначені шляхом оцінки зв'язування <sup>3</sup>H-пароксетину, і мають суттєво більш ранній вік початку пияцтва. Відповідно, даний винахід охоплює спосіб виявлення суб'єктів зі схильністю до раннього початку пияцтва, а також способи для лікування таких суб'єктів, включаючи лікування, спрямоване на зменшення експресії SERT та його активності.

Даний винахід також встановлює, що "взаємодія" лікування (ондансетроном) і генотипу (LS vs. LS/SS) є високо достовірною і що існує достовірний ефект віку початку пияцтва. Встановленим також є суттєво вищий ступінь зв'язування пароксетину (щільності SERT) у носіїв LL-генотипу проти S-носіїв (SS чи SL генотипи). Даний винахід встановлює також, що група LL має суттєво більш ранній вік початку пияцтва і більшу тривалість пияцтва. Ці обнадійливі дані слугують першим свідченням того, що алкоголіки з генотипом LL, порівняно з тими, хто має генотип LS/SS, зазнають суттєво більшого зменшення тяжкості пияцтва після лікуванням ондансетроном.

В одному варіанті здійснення даний винахід передбачає лікування алкоголіків, а також суб'єктів з іншими хворобами і розладами залежності, щонайменше одним препаратом. В одному аспекті суб'єкт має генотип LL. В одному аспекті таким щонайменше одним препаратом є ондансетрон. В одному аспекті таке лікування зменшує DDD (встановлену добову дозу). Даний винахід охоплює також використання кількох препаратів і комбінацій препаратів для лікування описаних тут суб'єктів.

Більш того, даний винахід передбачає використання комбінацій аналізів для кращого прогнозування чи діагностування схильності до розвитку хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням, а також способи планування індивідуалізованого лікування на основі використання одного чи більше прогностичних аналізів. На основі результатів одного чи більше проведених аналізів можна спланувати лікування, специфічне саме для даного суб'єкта.

Даний винахід охоплює підхід, який комбінує препарати для лікування чи попередження розладів, пов'язаних зі звиканням, таких як алкогольна залежність. Оскільки позитивні підкріплюючі ефекти більшості наркотиків також опосередковуються нейронами CMDA, цей винахід пропонує комбінаційну терапію такими препаратами, як топірамат, ондансетрон і налтрексон, в якості ефективного лікування розладів, пов'язаних зі звиканням, включаючи (але не обмежуючись ними) зловживання і залежність від алкоголю, їжі, кокаїну, метамфетаміну, марихуани, тютюну, а також інших видів залежної поведінки, включаючи, але не обмежуючись ними, азартні ігри і секс. На основі описаних тут відкриттів, зроблених нами, спеціалісту в цій галузі буде зрозумілим, що сполуки за цим винаходом, використовувані для комбінаційної фармакотерапії, можуть в певних випадках застосовуватись в будь-якій комбінації.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для лікування чи попередження хвороби чи розладу, пов'язаних з алкоголем, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості щонайменше двох антиалкогольних препаратів чи сполук і, факультативно, інших терапевтичних препаратів. Переважно, щонайменше три антиалкогольні препарати чи сполуки використовуються в комбінаційній терапії. Даний винахід охоплює також додаткове застосування методик психосоціального ведення. В одному аспекті комбінаційна фармакотерапія є більш ефективною окремо, ніж в сполученні з методиками психосоціального ведення. В іншому аспекті комбінаційна фармакотерапія в сполученні з методиками

психосоціального ведення є більш ефективною, ніж комбінаційна фармакотерапія окремо. В одному аспекті даний винахід пропонує способи для лікування чи попередження пов'язаної з алкоголем хвороби чи розладу у суб'єкта, які включають введення ефективної кількості щонайменше двох сполук чи переважно трьох сполук або їх аналогів, гомологів, похідних, модифікацій і фармацевтично прийнятних солей, вибраних з групи, яка містить серотонінергічні препарати, антагоністи серотоніну, селективні інгібітори повторного захоплення серотоніну, антагоністи рецептора серотоніну, антагоністи опіоїдів, допамінергічні препарати, інгібітори вивільнення допаміну, антагоністи допаміну, антагоністи норепінефрину, агоністи GABA, інгібітори GABA, антагоністи рецептора GABA, антагоністи каналів GABA, агоністи глутамату, антагоністи глутамату, протисудомні препарати, препарати, що блокують NMDA, антагоністи кальцієвих каналів, інгібітори карбоангідрази, нейрокініни, малі молекули, пептиди, вітаміни, ко-фактори, анти-орексинові препарати, регулятори канабіоїдного рецептора-1 і антагоністи фактору вивільнення кортикостероїдів. В одному аспекті таким нейрокініном є NPY. Даний винахід охоплює також введення інших малих молекул і пептидів.

В одному варіанті здійснення даного винаходу пов'язані з алкоголем хвороба чи розлад, що лікуються, включають, але не обмежуються ними, алкогольну залежність раннього початку, алкогольну залежність пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маячними ідеями, зловживання алкоголем, надмірне пияцтво, тяжке пияцтво, "проблемне" пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, делірій від алкогольної інтоксикації, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем афективний розлад, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем біполярний розлад, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем посттравматичний стресовий розлад, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем чи асоційовану з алкоголем ігromанію, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем статевий розлад, невизначений тут розлад, пов'язаний з алкоголем, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію. В одному аспекті даного винаходу пов'язаною з алкоголем хворобою чи розладом є алкоголізм з раннім початком. В іншому аспекті пов'язаною з алкоголем хворобою чи розладом є алкоголізм з пізнім початком.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для зменшення частоти вживання алкоголю у порівнянні з частотою вживання алкоголю до лікування. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що цю частоту можна порівнювати з попереднім вживанням алкоголю цим суб'єктом або з вживанням алкоголю контрольним суб'єктом, який не отримує лікування. В одному аспекті типом вживання алкоголю є тяжке пияцтво. В іншому аспекті воно є надмірним пияцтвом.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для зменшення кількості вживаного суб'єктом алкоголю у порівнянні з кількістю алкоголю, вживаною до лікування чи у порівнянні з вживанням алкоголю контрольним суб'єктом, який не отримує лікування.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що в певних випадках суб'єкт, якого лікують, і пов'язаний зі звиканням розлад не обов'язково мають відношення до залежності. Такі суб'єкти включають, наприклад, тих, хто зловживає алкоголем, тяжко п'є, надмірно п'є, є проблемними пиятиками чи тими, хто вживає сильні наркотики. Даний винахід пропонує композиції і способи для лікування чи попередження цих видів поведінки у суб'єктів без залежності.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для поліпшення фізичних чи психологічних наслідків, пов'язаних зі споживанням алкоголю, у порівнянні з контрольним суб'єктом, який не отримує такого лікування.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для збільшення частоти утримування у порівнянні з контрольним суб'єктом, який не отримує такого лікування.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для зниження середнього рівня споживання алкоголю суб'єктом, у порівнянні з рівнем споживання алкоголю до лікування або у порівнянні з рівнем споживання алкоголю контрольним суб'єктом, який не отримує такого лікування.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для зниження рівня споживання алкоголю і збільшення частоти утримування, у порівнянні з рівнем споживання алкоголю до лікування або у порівнянні з рівнем споживання алкоголю контрольним суб'єктом, який не отримує такого лікування.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для лікування суб'єкта зі схильністю до раннього початку алкоголізму.

В одному варіанті здійснення цей винахід пропонує композиції і способи для лікування суб'єкта зі схильністю до пізнього початку алкоголізму.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що існують численні параметри чи характеристики споживання алкоголю, які можуть характеризувати суб'єкта з хворобою чи розладом, пов'язаними з алкоголем. Також має бути зрозумілим, що комбінаційна терапія може бути ефективною в лікуванні більше ніж одного параметру і що існують численні способи для оцінки ефективності лікування. Параметри, які аналізуються під час оцінки споживання алкоголю чи частоти вживання алкоголю, включають, не обмежуючись ними, дні важкого пияцтва, кількість днів важкого пияцтва, середню кількість днів пияцтва, кількість порцій напоїв в день, дні утримування, число індивідів, які важко не п'ють чи утримуються впродовж даного періоду часу, і потяг. Для оцінки ефективності лікування можуть використовуватись як суб'єктивні, так і об'єктивні показники. Наприклад, суб'єкт сам може вести щоденник згідно інструкцій за встановленою для цього методикою. Це може здійснюватись в різний час до, під час чи після лікування. Крім того, існують аналізи для оцінки споживання алкоголю. Ці аналізи включають визначення алкоголю в повітрі, що видихається, визначення рівнів CDT (вуглеводень-дефіцитний трансферин) і GGT (гамма-глутамілтрансфераза) в сироватці і вимірювання рівнів 5-HTOL в сечі.

Даний винахід пропонує також допоміжне лікування для використання в сполученні з комбінаційною фармакотерапією. Даний винахід пропонує також допоміжне лікування чи терапію, які передбачають участь суб'єкта в програмі психосоціальної реабілітації. Програми психосоціальної реабілітації є відомими в цій галузі і включають, не обмежуючись ними, Короткострокове лікування, спрямоване на посилення поведінкової піддатливості, Когнітивну терапію, спрямовану на набуття навичок поведінкового копіювання, Терапію, спрямовану на посилення мотивації, Дванадцяти-ступінчасту терапію покращання (анонімні алкоголіки), Комбіноване поведінкове втручання, Лікарське ведення, Психодинамічне лікування, а також такі програми, як Біопсихосоціальна, Звіт, Емпатія, Спонукаючі стимули, Порада, Пряма порада і Оцінка. Даний винахід охоплює також використання додаткової допоміжної терапії і лікування, включаючи гіпноз та акупунктуру.

Даний винахід передбачає також надання порад суб'єктам у сполученні з комбінаційною фармакотерапією. Порада являє собою набір інструкцій стосовно потенційних наслідків надмірного пияцтва, календар чи інший метод моніторингу випивок, а також інструкцій чи пропозицій щодо того, як зменшити чи припинити пияцтво. Будь-який з цих підходів, використовуваний окремо чи в якійсь комбінації, незалежно від того є передбачуване ним втручання коротко- чи довгостроковим, може скласти раду. Ця порада може надаватись у такій формі, як письмова, електронна чи міжособистісна. В одному варіанті здійснення комбінаційна фармакотерапія є більш ефективною в лікуванні чи профілактиці, ніж просто введення плацебо і надання поради, відсутність введення препаратів і надання поради чи відсутність введення препаратів і надання поради. В одному аспекті комбінаційна фармакотерапія є більш ефективною в лікуванні чи профілактиці, ніж терапія, використовувана в комбінації з програмою психосоціальної реабілітації.

В одному варіанті здійснення щонайменше одна зі сполук, що вводяться, вводиться щонайменше один раз в день. В одному аспекті вона вводиться щонайменше двічі в день. В одному варіанті здійснення вона вводиться щонайменше один раз на тиждень. В ще іншому варіанті здійснення вона вводиться щонайменше один раз на місяць.

В ще одному варіанті здійснення щонайменше одна з таких сполук є антагоністом рецептора серотоніну. В одному аспекті цим рецептором серотоніну є рецептор серотоніну-3. В одному аспекті такою сполукою є ондансетрон.

Різні аспекти і варіанти здійснення даного винаходу більш детально будуть описані далі.

#### КОРОТКИЙ ОПИС МАЛЮНКІВ

Фіг. 1. Побудовані з використанням програми Haploview графіки LD для п'яти SNP, випробуваних в цьому дослідженні, і алелів 5-HTTLPR гену SLC6A4. Об'єднана вибірка включала білих суб'єктів і латиноамериканців. Цифра в кожному боксі представляє величину D' для кожної пари SNP.

Фіг.2. Оцінка пияцтва у 165 білих алкоголіків чоловічої і жіночої статі. (А) Оцінка пияцтва як функція TT, TG і GG генотипів rs1042173 (кількість суб'єктів в кожній з груп є наступною: 47 TT, 77 TG і 41 GG). Середня кількість порцій на один день пияцтва ( $\pm$  СПС) для TT, TG і GG суб'єктів становила  $11,17 \pm 0,98$  vs.  $8,05 \pm 0,47$  і  $9,58 \pm 0,67$ , відповідно ( $F=5,63$ ;  $p=0,004$ ). (В) Коливання кількості порцій на один день пияцтва як функція TT і G носіїв (кількість суб'єктів кожного генотипу є наступною: 47 TT, 118 G носіїв). Середня кількість порцій на один день



пияцтва ( $\pm$  СПС) для Т гомозиготів і G носіїв становила:  $11,17 \pm 0,98$  vs.  $8,58 \pm 0,39$  відповідно ( $t=2,97$ ;  $p=0,003$ ).

Фіг. 3. Рівні експресії мРНК транспортеру серотоніну в культурах клітин HeLa, визначені за допомогою кількісної ПЛР в реальному часі. Показані тут дані являють собою середнє  $\pm$  СПС чотирьох повторів для мРНК 5-HTT, експресованої Т і G алелями в трьох окремих експериментах (Ехр.), проведених в різний час. GAPDH = гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогеназа. (В) Середня різниця оптичних щільностей полос на імуноблотах для експресії білку транспортеру серотоніну (5-HTT) в культурах клітин HeLa для специфічної у відношенні Т і G алелів експресії в трьох клітинних культурах (G:  $1,23 \pm 0,07$ ; T:  $0,28 \pm 0,05$ ; N=4).

Фіг. 4. Графічна презентація зв'язування пароксетину тромбоцитами ( $B_{max}$ ) для генотипів носіїв LL і S (генотип 5-HTTLPR). По ординаті – зв'язування пароксетину тромбоцитами ( $B_{max}$ ), по абсцисі – генотип.

#### ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Скорочення, родові назви і акроніми

5-HT – серотонін

5-HT<sub>3</sub> – підтип рецептора серотоніну, рецептор серотоніну-3

5-HTOL – 5-гідрокситриптофол

5-HTT – транспортер серотоніну (також відомий як SERT, 5HTT, HTT і OCD1)

5-HTTLPR – поліморфна ділянка, зв'язана з транспортером серотоніну

ADE – ефект алкогольної депривації

ADI – діагностичне інтерв'ю з підлітками

ASPD – антисоціальний розлад особистості

AUD – розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю

BBCET – Короткострокове лікування, спрямоване на посилення поведінкової піддатливості

BED – компульсивне переїдання

b.i.d. – двічі на день

$B_{max}$  – максимальна питома щільність зв'язування пароксетину

BRENDA – Біопсихосоціальна, Звіт, Емпатія, Спонуруючі стимули, Пряма порада і Оцінка

CBI – комбіноване поведінкове втручання

CBT – Когнітивна терапія, спрямована на набуття навичок поведінкового копіювання; також відома як когнітивна поведінкова терапія

CDT – вуглеводень-дефіцитний трансферин

ChIPS – інтерв'ю з дітьми для діагностики психіатричного синдрому

CMDA – кортико-мезолімбічний допамін

DA – допамін

DDD – порцій/день пияцтва

DSM – Діагностичний і статистичний довідник з ментальних розладів

EOA – алкоголік з раннім початком

G2651T – сайт в гаданому сигналі поліаденілювання для широко використовуваного сайту 3'-поліаденілювання гену SLC6A4; також має вихідний ідентифікаційний номер rs1042173 на веб-сайті Генетичного банку Національного центру інформації з біотехнології

GABA –  $\gamma$ -аміно-масляна кислота

GGT –  $\gamma$ -глутамілтрансфераза

ICD – розлад контролю над імпульсами

IP – міжособистісний

$K_d$  – константа афінності

$K_m$  – константа рівноваги

L – довгий

LOA – алкоголік з пізнім початком

MET – Терапія мотиваційного підсилення

miRNA – мікро РНК

MM – Лікарське ведення

Nac – прилягаюче ядро

Naltrexone – антагоніст рецептора  $\mu$ -опіюїду

ncRNA – некодуюча РНК

NMDA – N-метил-D-аспартат

NOS – без додаткового уточнення

Ondansetron (Zofran®) – антагоніст рецептора серотоніну

P – щури з потягом до алкоголю

S – короткий

SERT – транспортер серотоніну (відомий також як 5-HTT)

SLC6A4 – людський ген транспортеру 5-HT

SNP – поліморфізм єдиного нуклеотиду

SSRI – селективний інгібітор повторного захоплення серотоніну

5 Topiramate (Торамат®) – протисудомний препарат

TSF – Дванадцяти-ступінчаста терапія покращання (наприклад, Анонімні алкоголіки)

$V_{max}$  – максимальна швидкість захоплення серотоніну

MTA – вентральна покривна ділянка

Дефініції

10 В описі винаходу і при складанні формули винаходу наступна термінологія буде використовуватись у відповідності з наведеними далі дефініціями. Коли не вказується інше, всі технічні і наукові терміни, використовувані тут, мають ті самі значення, які є звично зрозумілими спеціалістам в галузі, до якої належить цей винахід. Хоча будь-які методи і матеріали, подібні чи еквівалентні з тими, що описані тут, можуть бути використані при застосуванні чи тестуванні

15 даного винаходу, кращими методами і матеріалами є ті, що описані тут. Як вони використовуються тут, кожний з наступних термінів має значення, що асоціюється з ним в цьому розділі. Конкретні і кращі величини, наведені далі для радикалів, заміщень і діапазонів, призначені тільки для цілей ілюстрації; вони не виключають інших визначених величин чи інших величин у визначених межах для радикалів і заміщень.

20 Як вони використовуються тут, невизначені артикли стосуються одного чи більше ніж одного, тобто щонайменше одного, граматичного об'єкту виробу. Для прикладу, "елемент" означає один елемент і більше ніж один елемент.

Термін "біля", як він тут використовується, означає приблизно, в районі, грубо чи близько. Коли термін "біля" використовується у сполученні з чисельним діапазоном, він модифікує цей

25 діапазон, розсуваючи його межі в більший і менший бік від вказаних цифрових значень. Загалом, термін "біля" використовується тут для того, щоб модифікувати чисельне значення вище і нижче вказаної величини з відхиленням 20 %.

"Розлади, пов'язані зі звиканням" включають, не обмежуючись ними, розлади переїдання, розлади, пов'язані з ожирінням, розлади контролю над імпульсами, розлади, пов'язані з

30 алкоголем, розлади, пов'язані з нікотиним, розлади, пов'язані з амфетаміном, розлади, пов'язані з метамфетаміном, розлади, пов'язані з марихуаною, розлади, пов'язані з кокаїном, розлади, пов'язані з азартними іграми, статеві розлади, розлади, пов'язані з використанням галюциногенів, розлади, пов'язані з наркотиками, що вдихаються, розлади, пов'язані зі зловживанням чи залежністю від бензодіазопіну, і розлади, пов'язані з опіоїдами.

35 Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що розлади, пов'язані зі звиканням, такі як ті, що викликаються алкоголем чи наркотиками, в дійсності не означають, що суб'єкт є залежним, якщо він конкретно не визначається як такий.

Термін "додаткова, терапевтично активна сполука", в контексті даного винаходу, стосується використання чи введення якоїсь сполуки для додаткового терапевтичного застосування,

40 іншого ніж той конкретний розлад, який лікується. Така сполука, наприклад, може бути такою, що використовується для лікування незв'язаної хвороби чи розладу або хвороби чи розладу, які можуть не реагувати на первинне лікування тієї пов'язаної зі звиканням хвороби чи розладу, що лікується. Хвороба і розлади, які лікуються цим додатковим, терапевтично активним препаратом, включають, наприклад, гіпертонію і діабет.

45 Термін "аерозоль", як він тут використовується, стосується суспензії у повітрі. Зокрема, аерозоль стосується розбиття на часточки чи розпилення препарату за цим винаходом і його суспензії у повітрі.

Термін "уражена клітина", як він тут використовується, стосується клітини суб'єкта, враженого хворобою чи розладом, яка має змінений фенотип у порівнянні з суб'єктом, не

50 враженим хворобою, станом чи розладом.

Клітини чи тканина є "враженими" хворобою чи розладом, якщо ці клітини чи тканина мають змінений фенотип по відношенню до таких самих клітин чи тканини у суб'єкта, не враженого хворобою, станом чи розладом.

Термін "агоніст", як він тут використовується, це композиція з речовини, яка, коли вводиться

55 ссавцеві, такому як людина, посилює чи розширює біологічну активність, що становить інтерес. Такий ефект може бути прямим чи непрямим.

Термін "той, що зловживає алкоголем", як він тут використовується, стосується суб'єкта, який відповідає критерію IV DSM стосовно зловживання алкоголем (тобто, "повторюване вживання, не дивлячись на рецидивні несприятливі наслідки"), але не є залежним від алкоголю.

Термін "розлади, пов'язані з алкоголем", як він тут використовується, стосується хвороб чи розладів, пов'язаних з вживанням алкоголю, і включає, не обмежуючись ними, викликаний алкоголем психотичний розлад, з маячними ідеями; зловживання алкоголем; надмірне пияцтво; тяжке пияцтво; проблемне пияцтво; алкогольну інтоксикацію; алкогольну абстиненцію; делірій від алкогольної інтоксикації; делірій від алкогольної абстиненції; викликану алкоголем стійку деменцію; викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті; залежність від алкоголю; викликаний алкоголем психотичний розлад, з галюцинаціями; викликаний алкоголем розлад настрою; викликаний алкоголем чи асоційований біполярний розлад; викликаний алкоголем чи асоційований посттравматичний стресовий розлад; викликаний алкоголем тривожний розлад; викликаний алкоголем статевий розлад; викликаний алкоголем розлад сну; та викликаний алкоголем розлад без подальшого уточнення (NOS).

"Амінокислоти", як тут використовується, представляються своєю повною назвою, кодом з трьох літер, який відповідає цій назві, або кодом з однієї літери, який відповідає цій назві, як показано в наступній таблиці:

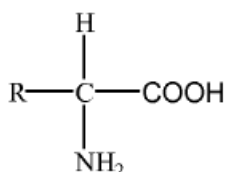
Повна назва	Код з трьох літер	Код з однієї літери
Аспарагінова кислота	Asp	D
Глютамінова кислота	Glu	E
Лізин	Lys	K
Аргінін	Arg	R
Гістидин	His	H
Тирозин	Tyr	Y
Цистеїн	Cys	C
Аспарагін	Asn	N
Глютамін	Gln	Q
Серин	Ser	S
Треонін	Thr	T
Гліцин	Gly	G
Аланін	Ala	A
Валін	Val	V
Лейцин	Leu	L
Ізолейцин	Ile	I
Метіонін	Met	M
Пролін	Pro	P
Фенілаланін	Phe	F
Триптофан	Trp	W

Вираз "амінокислота", як він тут використовується, включає як природні, так і синтетичні амінокислоти, і як D, так і L амінокислоти. "Стандартна амінокислота" означає будь-яку з 20 стандартних L-амінокислот, які звичайно знаходяться в пептидах природного походження.

"Нестандартний амінокислотний залишок" означає будь-яку амінокислоту, крім стандартних амінокислот, незалежно від того, отримані вони синтетичним шляхом чи походять з природного джерела. Вираз "синтетична амінокислота", як він тут використовується, охоплює також хімічно модифіковані амінокислоти, включаючи, але не обмежуючись цим, до солей, похідних амінокислот (таких як амід) і заміщень. Амінокислоти, що містяться в пептидах за цим винаходом, і особливо на карбокси- чи аміно-кінці, можуть модифікуватись шляхом метилування, амідування, ацетилювання чи заміщення іншими хімічними групами, які можуть змінювати півперіод циркуляції відповідних пептидів без негативного впливу на їх активність. Крім того, в пептидах за цим винаходом може бути присутнім чи відсутнім дисульфідний зв'язок.

Термін "амінокислота" використовується взаємозамінно з терміном "амінокислотний залишок" і може стосуватись як вільної амінокислоти, так і амінокислотного залишку пептиду. З контексту, в якому цей термін використовується, буде зрозумілим стосується він вільної амінокислоти чи залишку пептиду.

Амінокислоти мають наступну загальну структуру:



Амінокислоти можна поділити на сім груп на основі бокового ланцюга R: (1) аліфатичні бокові ланцюги; (2) бокові ланцюги, що містять гідроксильну групу (OH); (3) бокові ланцюги, що містять атоми сірки; (4) бокові ланцюги, що містять кислотну чи амідну групу; (5) бокові ланцюги, що містять основну групу; (6) бокові ланцюги, що містять ароматичне кільце; і (7) пролін, імінокислота, в якій боковий ланцюг зрощений з аміногрупою.

Термін "консервативне амінокислотне заміщення", як він тут використовується, визначається як обмін в межах однієї з наступних п'яти груп:

I. Малі аліфатичні, неполярні чи злегка полярні залишки:

Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;

II. Полярні, негативно заряджені залишки та їх амідні:

Asp, Asn, Glu, Gln;

III. Полярні, позитивно заряджені залишки:

His, Arg, Lys;

IV. Великі аліфатичні неполярні залишки:

Met, Leu, Ile, Val, Cys

V. Великі ароматичні залишки:

Phe, Tyr, Trp

Номенклатура, використовувана для того, щоб описати пептидні сполуки за цим винаходом, відповідає звичайній практиці, коли аміногрупа проставляється зліва, а група карбокси справа від кожного амінокислотного залишку. У формулах, що представляють вибрані конкретні варіанти здійснення даного винаходу, слід розуміти, що аміно- і карбокси-термінальні групи, хоча вони конкретно не показані, знаходяться у формі, яку вони приймають при фізіологічних значеннях pH, якщо не вказується інше.

Термін "основна" чи "позитивно заряджена" амінокислота, як він тут використовується, стосується амінокислот, в яких групи R мають чистий позитивний заряд при pH 7,0 і які включають, не обмежуючись ними, стандартні амінокислоти лізин, аргінін і гістидин.

Термін "аналог" хімічної сполуки, як він тут використовується, є сполукою, яка, наприклад, нагадує іншу за своєю структурою, але не обов'язково є ізомером (наприклад, 5-фторурацил є аналогом тиміну).

"Антагоніст" є композицією речовини, яка при введенні ссавцеві, такому як людина, пригнічує чи затримує біологічну активність, що приписується рівню чи наявності ендогенної сполуки у ссавця. Такий ефект може бути прямим чи непрямим.

Термін "антиалкогольний препарат", як він тут використовується, стосується будь-якого активного препарату, рецептури чи способу, які демонструють активність у відношенні лікування чи профілактики одного чи більше симптомів хронічного алкоголізму, зловживання алкоголем, алкогольної інтоксикації та/або алкогольної абстиненції, включаючи препарати, рецептури і способи, які суттєво зменшують, обмежують чи попереджують вживання алкоголю суб'єктами.

Термін "пригнічення апетиту", як він тут використовується, означає редукцію, зменшення або, у випадках надмірного споживання їжі, виправлення апетиту. Таке пригнічення зменшує бажання чи потяг до їжі. Пригнічення апетиту може мати своїм результатом втрату ваги чи контроль за вагою тіла, що є бажаним.

Термін "середнє пиття", як він тут використовується, стосується середньої кількості порцій алкоголю, випитих впродовж тижня. Термін "середнє пиття" використовується тут взаємозамінно з терміном "середній рівень пиття".

"Біомаркер" є специфічною біохімічною сполукою в організмі, яка має конкретну молекулярну характеристику, що дозволяє використовувати її для оцінки прогресування хвороби чи ефективності лікування, або для простежування якогось процесу, що становить інтерес.

Термін "сполука", як він тут використовується, стосується будь-якого типу речовини чи препарату, які звичайно вважаються лікарськими препаратами або кандидатами на використання в якості лікарських препаратів, а також їх комбінацій чи сумішей.

"Контрольний" суб'єкт – це суб'єкт, який має такі самі характеристики, що й обстежуваний суб'єкт, наприклад подібний тип залежності і т.п. Контрольний суб'єкт, наприклад, може обстежуватись в той самий чи майже в той самий час, що й суб'єкт, що лікується, і результати обстеження контрольного суб'єкта можуть реєструватись для порівняння з результатами обстеження суб'єкта, що лікується.

"Обстежуваний" суб'єкт є суб'єктом, який лікується.

Термін "похідне" сполуки, як він тут використовується, стосується хімічної сполуки, яку можна отримати з іншої сполуки схожої структури за один чи більше етапів, як при заміщенні H на алкільну, ацильну групу чи аміногрупу.

Термін "діагностувати", як він тут використовується, стосується визначення ризику чи схильності до хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням. При будь-якому способі діагностики існують хибно позитивні і хибно негативні результати. Жодний зі способів діагностики не забезпечує 100 % точності.

5 "Хвороба" є станом здоров'я суб'єкта, коли суб'єкт не може підтримувати гомеостаз і коли, якщо інтенсивність хвороби не зменшується, здоров'я суб'єкта продовжує погіршуватись. З іншого боку, "розлад" у суб'єкта є станом здоров'я, коли суб'єкт є здатним підтримувати гомеостаз, але стан його здоров'я є менш сприятливим, ніж за відсутності такого розладу. Однак ці дефініції "хвороби" і "розладу", наведені вище, не замінюють собою визначення, що є у загальному користуванні стосовно конкретних хвороб чи розладів, пов'язаних зі звиканням.

10 Хвороба, стан чи розлад "полегшуються", коли зменшується тяжкість симптому цієї хвороби чи розладу або частота, з якою такий симптом відчувається пацієнтом, або коли зменшуються і те, і інше.

Термін "ефективна кількість", як він тут використовується, означає кількість, достатню для забезпечення бажаного ефекту, такого як полегшення симптомів хвороби чи розладу. В контексті введення двох чи більше сполук, кількість кожної зі сполук, при введенні в комбінації з іншою сполукою (сполуками), може відрізнитись від тієї кількості, коли ця сполука вводиться окремо. Термін "більш ефективний" означає, що бажаний ефект проявляється більшою мірою одним лікуванням порівняно з іншим лікуванням, з яким він порівнюється.

20 Термін "еліксир", як він тут використовується, стосується загалом прозорої, підсолодженої рідини, що містить алкоголь, звичайно водно-спиртової рідини, яка включає ароматизатори, а деколи і активні лікарські препарати.

"Етнічні і расові категорії" в цьому описі визначаються у відповідності до рекомендацій Національного інституту здоров'я (США) (1997 ОМВ Директива 15).

25 Етнічні категорії:

Іспаномовний чи латиноамериканець: Особа кубинської, мексиканської, пуерто-ріканської, південно- чи центральноамериканської або іншої іспаномовної культури чи походження, незалежно від раси. Термін "іспанське походження" може також використовуватись на додачу до "іспаномовного чи латиноамериканського".

30 Не іспаномовний чи латиноамериканський.

Расові категорії:

Американський індіанець чи корінний житель Аляски: Особа, що походить від будь-якого з оригінальних народів Північної, Центральної чи південної Америки і підтримує племінні зв'язки чи общинну приналежність.

35 Азіат: Особа, що походить від будь-якого з оригінальних народів Далекого Сходу, Південно-східної Азії чи Індійського субконтиненту, включаючи, наприклад, Камбоджу, Китай, Індію, Японію, Корею, Малайзію, Пакистан, Філіппінські Острови, Таїланд і В'єтнам. (Примітка: Індивіди з Філіппінських Островів були зареєстровані як жителі тихоокеанських островів в попередніх випадках збирання даних.)

40 Чорний чи афроамериканець: Особа, що походить від будь-якої з чорних расових груп Африки. Такі терміни, як "гаїтянин" чи "негр" можуть використовуватись додатково до "чорного чи афроамериканця".

Корінний гаваєць чи житель інших тихоокеанських островів: Особа, що походить від будь-якого з оригінальних народів Гавайїв, Гуама, Самоа чи інших островів Тихого Океану.

45 Білий: Особа, що походить від будь-якого з оригінальних народів Європи, Середнього Сходу чи Північної Африки.

Термін "той, хто вживає алкоголь надмірно", як він тут використовується, стосується чоловіків, які випивають більше ніж 21 одиницю алкоголю за тиждень, і жінок, які споживають більше ніж 14 одиниць алкоголю за тиждень. Одна стандартна порція становить 15 мл абсолютного спирту, що еквівалентно 300 мл пива, 120 мл вина чи 30 мл лікеру вищої міцності. Ці індивіди не є залежними від алкоголю, але можуть відповідати чи не відповідати критерію IV DSM стосовно зловживання алкоголем.

Як він використовується тут, термін "функціональна" молекула означає молекулу в такій формі, в якій вона демонструє ту властивість чи активність, якою вона характеризується. Функціональний фермент, наприклад, є таким, який демонструє ту характерну каталітичну активність, якою цей фермент характеризується.

Термін "той, хто сильно п'є", як він тут використовується, стосується чоловіків, які випивають більше ніж 14 одиниць алкоголю за тиждень, і жінок, які споживають більше ніж 7 одиниць алкоголю за тиждень. Одна стандартна порція становить 15 мл абсолютного спирту, що еквівалентно 300 мл пива, 120 мл вина чи 30 мл лікеру вищої міцності. Ці індивіди не є

залежними від алкоголю, але можуть відповідати чи не відповідати критерію IV DSM стосовно зловживання алкоголем.

Термін "тяжке пияцтво", як він використовується по відношенню до залежної від алкоголю популяції з Прикладу 1, стосується пиття щонайменше 21 стандартної порції/тиждень для жінок і щонайменше 30 порцій/тиждень для чоловіків впродовж тих 90 днів, які передували включенню в дослідження. Ця популяція описана тут більш докладно.

"День запою", як цей термін тут використовується, стосується споживання чоловіком чи жінкою більше ніж приблизно п'яти чи чотирьох порцій за день, відповідно.

Термін "зловживання лікарським препаратом", як цей термін тут використовується, стосується зловживання будь-яким лікарським препаратом, включаючи, але не обмежуючись ними, кокаїн, метамфетамін, інші стимулятори, фенциклідин, інші галюциногени, марихуана, седативи, транквілізатори, снодійні, опіати, через певні інтервали чи в кількостях, що перевищують норму. Інтервали вживання можуть бути такими, як один раз на місяць, щонайменше один раз на тиждень і щонайменше один раз на день. "Зловживання лікарським препаратом" визначається тоді, коли тестування є "позитивним" щодо вживання цього препарату принаймні 2 рази за будь-який даний тиждень з щонайменше дводенним інтервалом між тестуваннями.

Як він тут використовується, термін "інгалятор" стосується приладів як для назального, так для легеневого введення лікарського препарату, наприклад у вигляді розчину, порошку і т.п. Наприклад, термін "інгалятор" охоплює прилад, який використовує газ-витискувач, такий як застосовується для введення антигістаміну при гострих нападах астми, і пластикові пляшечки з аерозолем, що використовуються для введення препаратів проти набряку.

Термін "пригнічувати", як він тут використовується, стосується здатності сполуки чи будь-якого препарату зменшувати чи перешкоджати описаній функції, рівню, активності, синтезу, вивільненню, зв'язуванню і т.п., виходячи з контексту, в якому використовується термін "пригнічувати". Переважно, пригнічення досягає щонайменше 10 %, краще щонайменше 25 %, ще краще щонайменше 50 %, а найкраще, коли функція пригнічується щонайменше на 75 %. Термін "пригнічувати" використовується взаємозамінно з термінами "зменшувати" і "блокувати".

Термін "пригнічувати комплекс", як він тут використовується, стосується пригнічення утворення комплексу чи взаємодії двох чи більше білків, а також пригнічення функції чи активності даного комплексу. Цей термін охоплює також руйнування утвореного комплексу. Однак цей термін не має того значення, що кожна і всяка з цих функцій повинна пригнічуватись одночасно.

Термін "пригнічувати білок", як він тут використовується, стосується будь-якого методу чи методики, які пригнічують синтез, рівень, активність чи функцію білку, а також методів пригнічення індукції чи стимулювання синтезу, рівнів, активності чи функції білку, що становить інтерес. Цей термін стосується також будь-якого метаболічного чи регуляторного шляху, який може регулювати синтез, рівні, активність чи функцію білку, що становить інтерес. Цей термін включає зв'язування з іншими молекулами і утворення комплексів. Відповідно, термін "інгібітор білку" стосується будь-якого препарату чи сполуки, застосування яких приводить до пригнічення функції білку чи функції шляху метаболізму білку. Однак цей термін не має того значення, що кожна і всяка з цих функцій повинна пригнічуватись одночасно.

Як тут використовується, "інструктивний матеріал" включає публікацію, запис, схему, чи будь-які інші форми виразу, які можуть бути використані для повідомлення про корисність сполуки за цим винаходом. Така інструкція входить до набору, призначеного для полегшення хвороб і розладів, про які тут йдеться. Факультативно, чи альтернативно, інструктивний матеріал може описувати один чи більше способів полегшення хвороб і розладів у суб'єкта. Інструктивний матеріал набору за цим винаходом може бути, наприклад, прикріпленим до контейнеру, який містить ідентифіковану сполуку за цим винаходом, або супроводжує контейнер, який містить ідентифіковану сполуку. Альтернативно, інструктивний матеріал може поставлятися окремо від контейнеру з тим наміром, щоб даний інструктивний матеріал і дана сполука використовувались реципієнтом сумісно.

"Інтенсивність пияцтва" стосується кількості порцій алкоголю і може вимірюватись такими показниками, як кількість порцій/день, кількість порцій/день пияцтва і т.п. Відповідно, більша інтенсивність пияцтва означає більше порцій/день, порцій/день пияцтва і т.п.

Термін "ліганд", як він тут використовується, означає сполуку, яка специфічно зв'язується з цільовою сполукою чи молекулою. Ліганд "специфічно зв'язується" чи "є специфічно реактивним" зі сполукою, коли цей ліганд приймає участь в реакції зв'язування, що є визначальною для присутності даної сполуки у зразку гетерогенних сполук.

"Рецептор" є сполукою чи молекулою, які специфічно зв'язуються з лігандом.

Термін "зв'язок", як він тут використовується, стосується з'єднання між двома групами. Це з'єднання може бути ковалентним чи не ковалентним, включаючи, без обмеження, іонні зв'язки, водневий зв'язок і гідрофобні/гідрофільні взаємодії.

5 Термін "лінкер", як він тут використовується, стосується молекули, яка з'єднує дві інші молекули ковалентно чи не ковалентно, наприклад через іонні чи водневі зв'язки або за рахунок ван-дер-ваальсових взаємодій.

Термін "оцінка рівня експресії" чи "визначення рівня експресії", як він тут використовується, стосується будь-якого визначення чи аналізу, які можуть бути використані для кореляції результатів такого аналізу з рівнем експресії гену чи білку, що становить інтерес. Такі аналізи 10 включають визначення рівня мРНК, рівнів білку і т.п. і можуть являти собою нозерн і вестерн блотинги, аналіз зв'язування, імуноблоти і т.п. Рівень експресії може включати швидкість експресії і може визначатись як реальна кількість наявних мРНК чи білку.

Термін "назальне введення" і всі його граматичні форми стосується введення щонайменше однієї сполуки за цим винаходом через слизову оболонку носа в кровоток для системної 15 доставки щонайменше однієї сполуки за цим винаходом. Переваги назального введення для доставки полягають в тому, що воно не вимагає ін'єкції з використанням шприца і голки, уникає некрозу, який може супроводжувати внутрішньом'язове введення лікарських препаратів, і до того ж введення препарату через слизову оболонку суб'єкт може здійснювати самостійно.

Як він тут використовується, термін "нуклеїнова кислота" охоплює РНК, а також одно- і 20 двониткову ДНК і кДНК. Більш того, терміни "нуклеїнова кислота", "ДНК", "РНК" і подібні терміни включають також аналоги нуклеїнової кислоти, тобто аналоги, які мають не фосфодиефірний, а інший каркас. Наприклад, так звані "пептидні нуклеїнові кислоти", які є відомими в цій галузі і мають в каркасі пептидні зв'язки замість фосфодиефірних зв'язків, вважаються такими, що входять в об'єм даного винаходу. Під "нуклеїновою кислотою" розуміють також будь-яку 25 нуклеїнову кислоту, що складається з деоксирибонуклеозидів чи рибонуклеозидів і містить фосфодиефірні зв'язки чи модифіковані зв'язки, такі як фосфотриефірні, фосфорамідатні, силосанові, карбонатні, карбоксиметилефірні, ацетамідатні, карбаматні, тіоефірні, місткові фосфорамідатні, місткові метилен фосфонатні, фосфоротіонатні, метилфосфонатні, фосфородитіонатні, місткові фосфоротіонатні чи сульфонові зв'язки і комбінації таких зв'язків.

Термін "нуклеїнова кислота" також специфічно включає нуклеїнові кислоти, складені з інших 30 основ, ніж п'ять основ біологічного походження (аденін, гуанін, тимін, цитозин і урацил). Для опису нуклеотидних послідовностей тут використовується звичайна форма запису: лівий кінець одониткової нуклеотидної послідовності є 5'-кінцем; лівий напрямок двониткової нуклеотидної послідовності вважається 5'-напрямком. Напрямок додавання нуклеотидів до транскриптів РНК, що утворюється, від 5' до 3' вважають напрямком транскрипції. Нитку ДНК, яка має таку саму послідовність, що й мРНК, називають "кодуючою ниткою"; послідовності на нитці ДНК, які 35 розміщуються від 5' до контрольної точки на ДНК, називаються "такими, що лежать вище"; послідовності на нитці ДНК, які розміщуються від 3' до контрольної точки на ДНК, називаються "такими, що лежать нижче".

40 Коли не вказується інше, "нуклеотидна послідовність, кодуюча амінокислотну послідовність" включає всі нуклеотидні послідовності, які є дегенеративними версіями одна одної і які кодують ту саму амінокислотну послідовність. Нуклеотидні послідовності, що кодують білки і РНК, можуть включати інтрони.

"Ожиріння" звичайно означає стан, який характеризується збільшеною вагою тіла через 45 надлишковий жир. Препарати, які використовуються для лікування ожиріння, загалом поділяють на три групи: (1) ті, що зменшують споживання їжі, такі як препарати, що впливають на моноамінові рецептори, наприклад норадренергічні рецептори, серотонінові рецептори, допамінові рецептори і гістамінові рецептори; (2) ті, що посилюють метаболізм; і (3) ті, що збільшують термогенез чи зменшують абсорбцію жирів, пригнічуючи ліпазу підшлункової залози 50 (Bray, 2000, Nutrition, 16:953-960 та Leonhardt et al., 1999, Eur. J. Nutr., 38:1-13). Ожиріння визначалось через індекс маси тіла (ІМТ). ІМТ вираховують як вага тіла (кг)/[зріст (м)]<sup>2</sup>, у відповідності до рекомендацій Центрів США для контролю і профілактики хвороб і Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Фізичний статус: Використання та інтерпретація антропометрії, Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я 1995. Серія 55 технічних звітів ВООЗ) для дорослих, старших за 20 років. ІМТ попадає в одну з цих категорій: його значення, менше 18,5 характеризує недостатню вагу тіла; від 18,5 до 24,9 вважають нормальною вагою тіла; 25,0-29,9 – це надлишкова вага тіла; а 30,0 і більше характеризує ожиріння.

Термін "олігонуклеотид" типово стосується коротких полінуклеотидів, загалом таких, що 60 містять не більше ніж приблизно 50 нуклеотидів. Має бути зрозумілим, що, коли нуклеотидна

послідовність представлена послідовністю ДНК (тобто, А, Т, G, С), вона включає також послідовність РНК (тобто, А, U, G, С), в якій "U" заміщує "Т".

Термін "пептид" типово стосується коротких поліпептидів.

"Поліпептид" стосується полімеру, складеного з амінокислотних залишків, споріднених природних структурних варіантів і синтетичних їх аналогів, які не трапляються у природі, з'єднаних через пептидні зв'язки. Синтетичні поліпептиди можуть бути синтезовані, наприклад, за допомогою автоматизованого синтезатору поліпептидів.

Термін "білок" типово стосується довгих поліпептидів.

"Рекомбінантний поліпептид" – це такий, який утворюється після експресії рекомбінантного полінуклеотиду.

Пептид охоплює послідовність з двох чи більше амінокислот, де ці амінокислоти є природними чи синтетичними (які не трапляються у природі). Пептидоміметики включають пептиди, що мають одну чи більше з наступних модифікацій:

1. Пептиди, в яких один чи більше пептидилових  $--C(O)NR--$  зв'язків заміщені непептидиловим зв'язком, таким як  $--CH_2$ -карбаматний зв'язок ( $--CH_2OC(O)NR--$ ), фосфонатний зв'язок,  $--CH_2$ -сульфонамідний ( $--CH_2--S(O)_2NR--$ ) зв'язок, сечовинний ( $--NHC(O)NH--$ ) зв'язок,  $--CH_2$ -вторинний аміновий зв'язок, або алкілованим пептиділовим зв'язком ( $--C(O)NR--$ ), де R є C1-C4 алкілом;

2. Пептиди, в яких N-кінець є зведеним до групи  $--NRR_1$ , до групи  $--NRC(O)R$ , до групи  $--NRC(O)OR$ , до групи  $--NRS(O)_2R$ , до групи  $--NHC(O)NHR$ , де R і R<sub>1</sub> є воднем чи C1-C4 алкілом за тієї умови, що R і R<sub>1</sub> обидва не є воднем;

3. Пептиди, в яких C-кінець є зведеним до  $--C(O)R_2$ , де R<sub>2</sub> вибирається з групи, що складається з C1-C4 алкокси, і  $--NR_3R_4$ , де R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> незалежно вибираються з групи, що складається з водню і C1-C4 алкілу.

Термін "застосування", як він тут використовується, стосується введення лікарського препарату чи сполуки суб'єкту.

Як він тут використовується, термін "фармацевтично прийнятний носій" включає будь-який зі стандартних фармацевтичних носіїв, таких як забуферений фосфатом сольовий розчин, вода, емульсії, такі як олія/вода чи вода/олія, і різні типи зволожуючих засобів. Цей термін охоплює також будь-який з агентів, схвалених регуляторним органом Федерального уряду США чи наведених у Фармакопеї США для використання у тварин, включаючи людей.

Як він тут використовується, термін "фізіологічно прийнятний" складний ефір чи сіль означають складний ефір чи сіль як форму активного інгредієнту, що є сумісною з іншими інгредієнтами фармацевтичної композиції, і які не є шкідливими для суб'єкта, якому дана композиція має вводитись.

"Схильність" до хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням, стосується ситуацій, коли суб'єкт має підвищені шанси зловживання речовиною, такою як алкоголь чи наркотик, або розвитку звикання до алкоголю чи наркотиків чи інших хвороб чи розладів, пов'язаних зі звиканням.

Термін "попереджувати", як він тут використовується, означає зупинити щось, щоб воно не трапилось, або наперед прийняти міри, щоб щось можливе чи ймовірне не трапилось. В контексті медицини "попередження" чи "профілактика" загалом стосується дії, до якої вдаються, щоб зменшити шанси дістати якусь хворобу чи стан.

Термін "проблемний п'яниця", як він тут використовується, охоплює індивідів, які надмірно випивають і які повідомляють, що споживання ними алкоголю спричинює до проблем. Такі проблеми включають, наприклад, водіння автомобіля в стані інтоксикації, проблеми на роботі, викликані надмірним споживанням алкоголю, і проблеми спілкування, викликані надмірним споживанням алкоголю суб'єктом.

Як він тут використовується, термін "захисна група" по відношенню до кінцевої аміногрупи стосується термінальної аміногрупи пептиду, що є сполученою з будь-якою з різноманітних аміно-термінальних захисних груп, традиційно використовуваних в синтезі пептидів. Такі захисні групи включають, наприклад, ацилові захисні групи, такі як формил, ацетил, бензоїл, трифторацетил, сукциніл і метоксисукциніл; ароматичні уретанові захисні групи, такі як бензилоксикарбоніл; і аліфатичні уретанові захисні групи, наприклад tert-бутоксикарбоніл чи адамантилоксикарбоніл. Дивись Gross & Mienhofer, eds., *The Peptides*, vol. 3, pp. 3-88 (Academic Press, New York, 1981) у відношенні придатних захисних груп.

Як він тут використовується, термін "захисна група" по відношенню до кінцевої карбокси-групи стосується термінальної карбоксильної групи пептиду, що є сполученою з будь-якою з різноманітних карбоксил-термінальних захисних груп. Такі захисні групи включають, наприклад,



tert-бутил, бензил чи інші прийнятні групи, зв'язані з термінальною карбоксильною групою через складний ефір чи ефірний зв'язок.

Термін "програма психосоціальної реабілітації", як він тут використовується, стосується використання різних видів методик консультування і вміння справлятися з собою, застосовуваних для доповнення комбінаційної фармакотерапії хвороб і розладів, пов'язаних з

алкоголем і звиканням.  
Як він тут використовується, термін "очищений" і подібні терміни стосуються збагачення молекули чи сполуки у відношенні інших компонентів, які звичайно асоціюються з цією молекулою чи сполукою в природному середовищі. Термін "очищений" не обов'язково вказує на досягнення під час процесу повної чистоти конкретної молекули. Термін "високо очищена сполука", як він тут використовується, стосується сполуки, що є чистою більше, ніж на 90 %.

"Зменшувати" – дивись "пригнічувати".

Термін "зменшення пияцтва", як він тут використовується, стосується зменшення пиття за однією чи більше мір пияцтва, таких як сильне пияцтво, кількість порцій алкоголю/день, кількість порцій алкоголю/день запою і т.п.

Термін "регулювати" стосується стимулювання чи пригнічення функції чи активності, що становить інтерес.

Термін "зразок", як він тут використовується, стосується біологічного зразка, отриманого від суб'єкта, включаючи, але не обмежуючись ними, зразки нормальної тканини, зразки патологічно зміненої тканини, біопсії, крові, слини, фекалій, semenі, сліз і сечі. Зразком може бути також будь-яке інше джерело матеріалу, отриманого від суб'єкта, яке містить клітини, тканини чи рідину, що становлять інтерес, як інтерпретується в контексті формули винаходу і типу аналізу, який має бути проведений з використанням цього зразка.

"Мала інтерферуюча РНК (siRNA)" означає, між іншим, ізольовану молекулу двониткової РНК, що містить як смислову, так і антисмислову нитку. siRNA стосується також одиночного транскрипту, який має як смислову, так і комплементарну антисмислову послідовності від цільового гену, наприклад "шпильки". siRNA також включає будь-яку форму двониткової РНК (протеолітично розщеплені продукти більшої двониткової РНК, частково очищеної РНК, суттєво чистої РНК, синтетичної РНК, рекомбінантно отриманої РНК), а також зміненої РНК, яка відрізняється від РНК природного походження додаванням, делецією, заміщенням та/або зміною одного чи більше нуклеотидів.

Термін "специфічно зв'язує", як він тут використовується, означає молекулу, яка розпізнає і зв'язує якусь специфічну молекулу, але суттєво не розпізнає і не зв'язує інші молекули в зразку, або означає зв'язування між двома чи більше молекулами, як в частині клітинного регуляторного процесу, де вказані молекули суттєво не розпізнають і не зв'язують інші молекули в зразку.

Термін "стандарт", як він тут використовується, стосується чогось такого, що використовується для порівняння. Наприклад, це може бути відомий стандартний препарат чи сполука, яка вводиться чи додається і використовується для порівняння результатів, коли додається тестова сполука, або це може бути стандартний параметр чи функція, які визначаються для отримання контрольного значення для оцінки впливу препарату чи сполуки на цей параметр чи функцію. Стандарт може стосуватись також "внутрішнього стандарту", такого як препарат чи сполука, які додаються у відомій кількості до зразка і використовуються для оцінки таких речей, як очистка чи вихід речовини, коли зразок обробляється або піддається очистці чи екстракції перед визначенням маркеру, що становить інтерес. Внутрішні стандарти часто являють собою очищений маркер, що становить інтерес, який було помічено, наприклад радіоактивним ізотопом, що дозволяє відрізнити його від ендogenous маркеру.

Термін "одна стандартна порція", як він тут використовується, означає 15 мл абсолютного спирту, що еквівалентно 300 мл пива, 120 мл вина чи 30 мл лікеру повної міцності.

"Суб'єктом" діагностики чи лікування є ссавець, включаючи людину.

Термін "суб'єкт зі схильністю до раннього початку алкоголізму", як він тут використовується, стосується суб'єкта, який має схильність чи характеризується схильністю до раннього початку алкоголізму.

Термін "симптом", як він тут використовується, стосується будь-якого патологічного явища чи відхилення від норми у відношенні структури, функції чи відчуття, якого зазнає пацієнт і яке може свідчити про хворобу. З іншого боку, ознака є об'єктивним свідченням наявності хвороби. Наприклад, носова кровотеча є ознакою. Вона є очевидною для пацієнта, лікаря, медсестри та інших спостерігачів.

Як він тут використовується, термін "лікування" може включати профілактику конкретної хвороби, розладу чи стану або полегшення симптомів, які асоціюються з конкретною хворобою,

розладом чи станом, та/або попередження чи усунення вказаних симптомів. "Профілактичне" лікування є лікуванням, яке проводять у пацієнта, який не демонструє ознак хвороби чи демонструє тільки ранні ознаки хвороби, з метою зменшення ризику розвитку патології, що асоціюється з цією хворобою.

5 "Терапевтичне" лікування є лікуванням, яке проводять у пацієнта, який демонструє ознаки патології, з метою зменшення чи усунення цих ознак.

"Терапевтично ефективна кількість" сполуки є така кількість сполуки, якої достатньо для забезпечення корисного ефекту для пацієнта, якому дана сполука вводиться.

Хімічні дефініції

10 Як він тут використовується, термін "галоген" чи "гало" включає бромо, хлоро, фторо і йодо.

Термін "галоалкіл", як він тут використовується, стосується алкільного радикалу, який несе щонайменше одне галогенове заміщення, наприклад хлорметил, фторетил чи трифторметил і т.п.

15 Термін " $C_1$ - $C_n$  алкіл", де  $n$  є ціле число, як він тут використовується, стосується розгалуженої чи лінійної алкільної групи, що має від одного до вказаної кількості атомів вуглецю. Типово,  $C_1$ - $C_6$  алкільні групи включають, не обмежуючись ними, метил, етил,  $n$ -пропил, ізопропил, бутил, ізобутил,  $sec$ -бутил,  $tert$ -бутил, пентил, гексил і т.п.

20 Термін " $C_2$ - $C_n$  алкеніл", де  $n$  є ціле число, як він тут використовується, стосується олефінової ненасиченої розгалуженої чи лінійної алкільної групи, що має від двох до вказаної кількості атомів вуглецю і щонайменше один подвійний зв'язок. Приклади таких груп включають, не обмежуючись ними, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1,3-бутадієніл, 1-бутеніл, гексеніл, пентеніл і т.п.

25 Термін " $C_2$ - $C_n$  алкініл", де  $n$  є ціле число, як він тут використовується, стосується ненасиченої розгалуженої чи лінійної алкільної групи, що має від двох до вказаної кількості атомів вуглецю і щонайменше один потрійний зв'язок. Приклади таких груп включають, не обмежуючись ними, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл і т.п.

Термін " $C_3$ - $C_n$  циклоалкіл", де  $n = 8$ , стосується циклопропила, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу і циклооктилу.

30 Термін "факультативно заміщений", як він тут використовується, стосується заміщень числом від нуля до чотирьох, де кожне з цих заміщень вибирається незалежно. Кожне з цих незалежно вибраних заміщень може бути однаковим чи відрізнятися від інших заміщень.

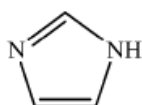
35 Як він тут використовується, термін "арил" стосується факультативно заміщеної моно- чи біциклічної карбоциклічної кільцевої системи, що має від одного до двох ароматичних кілець, включаючи, не обмежуючись ними, феніл, бензил, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, інденіл і т.п. "Факультативно заміщений арил" включає арильні сполуки, що мають від нуля до чотирьох заміщень, а "заміщений арил" включає арильні сполуки, що мають одне чи більше заміщень. Термін ( $C_5$ - $C_8$  алкіл)арил стосується будь-якої арильної групи, яка приєднується до материнської частини через алкільну групу.

40 Термін "гетероциклічна група" стосується факультативно заміщеної моно- чи біциклічної карбоциклічної кільцевої системи, що має від одного до трьох гетероатомів, де ці гетероатоми вибираються з групи, яка містить кисень, сірку і азот. Як він тут використовується, термін "гетероарил" стосується факультативно заміщеної моно- чи біциклічної карбоциклічної кільцевої системи, що має від одного до двох ароматичних кілець, які містять від одного до трьох гетероатомів і включає, не обмежуючись ними, фурил, тієніл, пірідил і т.п.

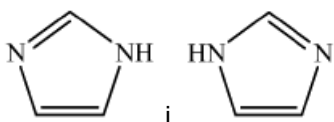
45 Термін "біциклічне" стосується ненасиченого чи насиченого, стабільного, 7-12-членного, місткового чи зрощеного, біциклічного вуглецевого кільця. Таке біциклічне кільце може бути приєднаним до будь-якого атому вуглецю, який забезпечує стабільну структуру. Цей термін включає, не обмежуючись ними, нафтил, дициклогексил, дициклогексеніл і т.п.

50 Сполуки за цим винаходом містять один чи більше асиметричних центрів в молекулі. У відповідності до даного винаходу, структуру з не вказаною стереохімією слід розуміти як таку, що охоплює всі можливі оптичні ізомери, а також їх рацемічні суміші.

Сполуки за цим винаходом можуть існувати в таутомерних формах, і даний винахід включає як суміші, так і окремі індивідуальні таутомери. Наприклад, слід розуміти, що наступна структура:



55 представляє собою суміш структур:



Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солей, які зберігають біологічну ефективність і властивості сполук за цим винаходом і які не є біологічно чи з інших міркувань небажаними. В багатьох випадках сполуки за цим винаходом здатні утворювати солі приєднання кислоти та/або основи завдяки присутності аміногрупи та/або карбоксильної групи, або груп, подібних до них.

#### Варіанти здійснення

Кількість білкових молекул транспортеру серотоніну в клітинах визначається кількістю зрілих (вторинних) молекул мРНК транспортеру серотоніну, експресованих в цих клітинах. Рівні експресії мРНК контролюються ділянками 5'-HTTLPR і 3'-UTR гену SLC6A4 через два різних механізми. Ділянка 5'-HTTLPR контролює швидкість транскрипції гену SLC6A4 (Heils et al., (1996) J. Neurochem. 66:2621–2624), тоді як rs1042173 SNP в 3'-UTR гену SLC6A4 впливає на рівні зрілих мРНК через пост-транскрипційні механізми (Battersby et al., (1999), J. Neurochem. 72:1384-1388; Beaudoin et al., (2000), Genome Res 10:1001-1010; Chen et al., (2006), Nat. Genet. 38:1452-145).

Встановлено, що ділянка 5'-HTTLPR містить кілька сайтів зв'язування для молекул різних факторів транскрипції, необхідних для регуляції початку транскрипції (Hu et al., (2005), Alcohol Clin. Exp. Res. 29:8–16). Відповідно, на кількість започаткованих (первинних) копій мРНК, транскрибованих геном SLC6A4, і наступних копій зрілої мРНК впливають поліморфізми 5'-HTTLPR. Повідомлялось, що алельні відмінності rs1042173 регулюються зв'язуванням мікро РНК (miRNA) на сайті/біля сайту rs1042173 (наприклад, зв'язуванням miR-15a і miR-16), розкладанням первинних молекул мРНК і диференціальним поліаденілуванням, що має своїм результатом змінені рівні зрілої мРНК. Отже, комбіновані ефекти поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 можуть модулювати індивідуальні ефекти один одного у відношенні визначення загальної наявності зрілої мРНК для трансляції в білкові молекули транспортеру серотоніну.

Не бажаючи зв'язуватись з якоюсь конкретикою, ми тут припустили, що, враховуючи ці фактори, комбінований генетичний ефект поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 може мати своїм результатом відмінності в серотонінергічній функції і регуляції. Оскільки вживання алкоголю впливає на серотонінергічну функцію, така взаємодія ген-ген (5'-HTTLPR і rs1042173) може призводити до серотонінергічної дизрегуляції, яка провокує, посилює чи далі підтримує поведінку пияцтва і алкоголізм. Такі стани серотонінергічної дизрегуляції чи зміни функції можуть бути стабілізовані чи поліпшені при надмірному пияцтві чи в популяціях алкоголіків при використанні композицій і способів за цим винаходом, які передбачають, наприклад, введення серотонінергічних препаратів, включаючи антагоніст серотоніну-3 (5-HT-3) ондансетрон.

В одному варіанті здійснення антагоністи рецептора 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) можуть поліпшувати результат лікування питущих людей з певними поліморфізмами 5'-HTTLPR та/або rs1042173, окремо чи в комбінації. Оскільки припускається, що наркотики діють через подібні механізми, то даний винахід охоплює використання антагоністів 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) для поліпшення чи стабілізації таких серотонінергічних станів і забезпечення терапевтичного ефекту, який покращує клінічний вихід для таких розладів і хвороб. Пов'язані зі звиканням хвороби і розлади, які охоплюються запропонованими в цьому винаході композиціями і способами, включають, але не обмежуються ними, хвороби і розлади, пов'язані з алкоголем, хвороби і розлади, пов'язані з ожирінням, переїдання, розлади контролю над імпульсами, розлади, пов'язані з нікотиним, розлади, пов'язані з амфетаміном, розлади, пов'язані з метамфетаміном, розлади, пов'язані з марихуаною, розлади, пов'язані з кокаїном, розлади, пов'язані з вживанням галюциногенів, розлади, пов'язані з летучими речовинами наркотичної дії, зловживання бензодіазепіном чи розлади, пов'язані з залежністю, розлади, пов'язані з опіоїдами, пристрасть до азартних, комп'ютерних чи електронних ігор.

Оскільки серотонінова система має тонкі зв'язки і модулюється в головному мозку іншими нейромедіаторами, зокрема допаміном, GABA, глутаматом, опіоїдами і канабіоїдом, даний винахід охоплює використання препаратів і лікарських засобів, які впливають на структуру і функцію цих інших нейромедіаторів, коли вони комбінуються з будь-яким серотонінергічним препаратом (включаючи ондансетрон). В одному аспекті така комбінація є ефективною для індивідів з поліморфізмами в 5'-HTTLPR і rs1042173, описаними тут чи де інде, в серотонінергічній системі. В іншому своєму аспекті даний винахід пропонує композиції, сполуки і способи, які асоціюються з такими ко-модулюючими нейромедіаторами (наприклад, допаміном, GABA, глутаматом, опіоїдами і канабіоїдом), включаючи, але не обмежуючись ними, топірамат,

баклофен, габапентин, налтрексон, налмефен і рімонабант, в комбінації з будь-яким серотонінергічним препаратом (включаючи, але не обмежуючись ними, ондансетрон, селективні блокатори повторного захоплення серотоніну та інші агоністи чи антагоністи інших рецепторів серотоніну чи частин), і здатні викликати терапевтичний ефект в напрямку покращання клінічних виходів для індивідів, які вживають, зловживають, неправильно вживають алкоголь чи є залежними від алкоголю. Оскільки наркотики діють через подібні механізми, то даний винахід пропонує також комбінації таких ко-модулюючих препаратів з будь-яким іншим серотонінергічним препаратом для використання в лікуванні індивідів зі зловживанням, неправильним вживанням, залежністю від будь-якої речовини або поведінки формування звички, які мають поліморфізми в 5'-HTTLPR і rs1042173 чи ще дець в серотонінергічній системі чи в системі ко-модулюючого нейромедіатора (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїду) – окремо чи в комбінації.

Даний винахід охоплює композиції і способи для лікування чи попередження, коли поліморфізми 5'-HTTLPR асоціюються з уразливістю або можуть підтримувати, провокувати чи управляти споживанням алкоголю. Поліморфізми 5'-HTTLPR чи зв'язані miRNA, mPNC, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю. Такий біомаркер (тобто, дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для визначення того, чи споживався алкоголь індивідом і в якій кількості. Поліморфізми 5'-HTTLPR чи зв'язані miRNA, mPNC, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю. Такий біомаркер (тобто, дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для оцінки чи підтвердження діагнозу вживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

Даний винахід охоплює композиції і способи для лікування чи попередження, коли поліморфізми rs1042173 асоціюються з уразливістю або можуть підтримувати, провокувати чи управляти споживанням алкоголю. Поліморфізми rs1042173, чи зв'язані експресія і рівні білку чи стани функції miRNA, mPNC або інших біохімічних продуктів, чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю. Такий біомаркер (тобто, дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для визначення того, чи споживався алкоголь індивідом і в якій кількості. Поліморфізми rs1042173, або зв'язані експресія і рівні білку чи стани функції miRNA, mPNC, або інших біохімічних продуктів, або хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю. Такий біомаркер (тобто, дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для оцінки чи підтвердження діагнозу споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

Даний винахід охоплює композиції і способи для лікування чи попередження, коли поліморфізми 5'-HTTLPR і rs1042173 асоціюються з уразливістю або можуть підтримувати, провокувати чи управляти споживанням алкоголю. Комбінація поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язані експресія і рівні білку чи стани функції miRNA, mPNC або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю. Такий біомаркер може використовуватись як засіб чи тест для визначення того, чи споживався алкоголь індивідом і в якій кількості. Комбінація поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язані експресія і рівні білку чи стани функції miRNA, mPNC або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю. Такий біомаркер (тобто, дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для оцінки чи підтвердження діагнозу споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

Даний винахід також стосується використання будь-якого антагоніста 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в будь-якій дозі чи лікарській формі у індивідів з поліморфізмами 5'-HTTLPR, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю або від споживання наркотиків, зловживання наркотиками чи залежності від наркотиків.

Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким агентом чи препаратом, здатним чинити вплив на серотонінову систему, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано у індивідів з поліморфізмами 5'-HTTLPR, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон), в будь-якій дозі чи лікарській формі, для індивідів з поліморфізмами rs1042173,

який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю або від споживання наркотиків, зловживання наркотиками чи залежності від наркотиків.

5 Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким агентом чи препаратом, здатним чинити вплив на серотонінову систему, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано у індивідів з поліморфізмами rs1042173, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику або поведінки формування будь-якої звички.

10 Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон), в будь-якій дозі чи лікарській формі, для індивідів з комбінованими поліморфізмами rs1042173 і 5'-HTTLPR, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

15 Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким агентом чи препаратом, здатним чинити вплив на серотонінову систему, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано у індивідів з поліморфізмами rs1042173 і 5'-HTTLPR, які можуть полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику або поведінки формування звички.

20 Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким агентом, чи препаратом, чи хімічною сполукою, які мають вплив, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано, щоб модулювати, регулювати чи змінювати структурні, функціональні, молекулярні чи біохімічні ефекти поліморфізмів rs1042173 і 5'-HTTLPR, окремо чи в комбінації, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

25 Даний винахід охоплює забезпечення будь-яким агентом, чи препаратом, чи хімічною сполукою, які мають вплив, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано, щоб модулювати, регулювати чи змінювати структурні, функціональні, молекулярні чи біохімічні ефекти поліморфізмів rs1042173 і 5'-HTTLPR, окремо чи в комбінації, який може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику або поведінки формування звички.

30 Поліморфізми 5'-HTTLPR і rs1042173, окремо чи в комбінації, або комбіновані з іншими поліморфізмами в межах серотонінової системи, або зв'язані з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю. В одному аспекті цього винаходу використання 5'-HTTLPR і rs1042173 в якості біомаркерів може забезпечити засіб чи тест для визначення того, чи споживався алкоголь індивідом і в якій кількості.

35 Поліморфізми 5'-HTTLPR і rs1042173, окремо чи в комбінації, або комбіновані з іншими поліморфізмами в межах серотонінової системи, або зв'язані з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю. В одному аспекті цього винаходу використання 5'-HTTLPR і rs1042173 в якості біомаркерів може забезпечити засіб чи тест для визначення, оцінки чи підтвердження діагнозу споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

45 Поліморфізми 5'-HTTLPR і rs1042173, окремо чи в комбінації, або комбіновані з іншими поліморфізмами в межах серотонінової системи, або зв'язані з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання наркотику чи поведінки формування звички. В одному аспекті цього винаходу використання 5'-HTTLPR і rs1042173 в якості біомаркерів може забезпечити засіб чи тест для визначення того, чи споживав індивід наркотик і в якій кількості або чи демонстрував індивід поведінку формування звички.

50 Поліморфізми 5'-HTTLPR і rs1042173, окремо чи в комбінації, або комбіновані з іншими поліморфізмами в межах серотонінової системи, або зв'язані з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресія і рівні білку чи стани функції або інші біохімічні продукти чи хімічні асоціації можуть самі слугувати біомаркером у відношенні споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику або поведінки формування звички. В одному аспекті цього винаходу використання 5'-HTTLPR і rs1042173 в якості біомаркерів може забезпечити засіб чи тест для визначення того, чи споживав індивід наркотик і в якій кількості або чи демонстрував індивід поведінку формування звички.

60 В одному аспекті цього винаходу забезпечення будь-яким агентом, чи препаратом, чи хімічною сполукою, в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано, щоб

модулювати, регулювати чи змінювати структурні, функціональні, молекулярні чи біохімічні ефекти будь-якого поліморфізму, окремо чи в комбінації, з метою полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю, або споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику, або поведінки формування звички.

В іншому аспекті цього винаходу забезпечення будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон), в будь-якій дозі чи лікарській формі, прямо чи опосередковано, з метою модулювати, регулювати чи змінити структурні, функціональні, молекулярні чи біохімічні ефекти будь-якого поліморфізму, окремо чи в комбінації, в межах серотонінової системи може полегшити, поліпшити, вилікувати чи допомогти у видужанні від споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю, або споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, які можуть слугувати біомаркером у відношенні споживання алкоголю. Такий біомаркер (включаючи дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для визначення того, чи споживав індивід наркотик і в якій кількості.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, які можуть слугувати біомаркером для визначення, оцінки чи підтвердження діагнозу споживання алкоголю, неправильного вживання алкоголю, зловживання алкоголем чи залежності від алкоголю.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, які можуть слугувати біомаркером для визначення споживання будь-якого наркотику або будь-якої речовини, здатної формувати зловживання чи залежність. Такий біомаркер (включаючи дослідження крові) може використовуватись як засіб чи тест для визначення того, чи споживав індивід і в якій кількості будь-який наркотик (включаючи наркотики, що викликають звикання), а також чи демонстрував індивід поведінку формування звички.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, які можуть слугувати біомаркером для визначення, оцінки чи підтвердження діагнозу споживання наркотику, зловживання наркотиком чи залежності від наркотику або поведінки формування будь-якої звички.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички, що може слугувати основою для планування лікування. Такий тест (включаючи дослідження крові) може використовуватись для визначення індивідів, які будуть реагувати на якесь лікування (тобто, фармакологічне, поведінкове, генетичне, біохімічне чи будь-які інші комбінації).

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій з метою ідентифікації індивідів, які споживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від будь-якого наркотику або демонструють поведінку формування звички, що може слугувати основою для ідентифікації несприятливих явищ чи побічних ефектів або для оптимізації лікування (фармакологічного, поведінкового, генетичного, біохімічного чи будь-якої іншої комбінації) з використанням будь-якої дози, лікарської форми чи схеми лікування. Можна очікувати, що такий тест дозволить виявляти індивідів, які не будуть реагувати на лікування, або індивідів, які будуть потребувати додаткових заходів для оптимізації успішності будь-якого лікування (тобто, фармакологічного, поведінкового, генетичного, біохімічного чи будь-якої іншої комбінації).

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички (включаючи, але не обмежуючись ними, ожиріння, звикання до азартних, комп'ютерних чи електронних ігор), що може слугувати основою для ідентифікації несприятливих явищ чи побічних ефектів або для оптимізації лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест дозволить виявляти індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон).

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички, що може слугувати основою для ідентифікації несприятливих явищ чи побічних ефектів або для оптимізації лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які не будуть реагувати на лікування антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) або індивідів, які будуть потребувати додаткових заходів для оптимізації успішності лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон).

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички (включаючи, але не обмежуючись ними, ожиріння, звикання до азартних, комп'ютерних чи електронних ігор), що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які будуть реагувати на лікування антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон). Такі хворі індивіди можуть бути ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, після чого може бути використаним ондансетрон.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю, що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю і які будуть реагувати на лікування антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон). Такі хворі індивіди можуть бути ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, після чого може бути використаним ондансетрон.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів в межах серотонінової системи чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички (включаючи, але не обмежуючись ними, ожиріння, звикання до азартних, комп'ютерних чи електронних ігор), що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким серотонінергічним агентом, сполукою чи препаратом, в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які будуть реагувати на лікування пов'язаної зі звиканням поведінки будь-яким серотонінергічним агентом, сполукою чи препаратом.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, експресії і рівнів білку чи станів функції або інших біохімічних продуктів чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій

комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або будь-якого іншого наркотику, або демонструють поведінку формування звички (включаючи, але не обмежуючись ними, ожиріння, звикання до азартних, комп'ютерних чи електронних ігор), що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які є чутливими до несприятливих явищ чи побічних ефектів, або для оптимізації лікування будь-яким серотонінергічним агентом, сполукою чи препаратом, в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким серотонінергічним агентом, сполукою чи препаратом, або індивідів, які потребують додаткових заходів для оптимізації успішності лікування будь-яким серотонінергічним агентом, сполукою чи препаратом.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів) чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю, що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в комбінації з іншим препаратом, який впливає на ці ко-модулюючі системи (включаючи, але не обмежуючись ними, топірамат, баклофен, габапентин, налтрексон, налмефен і рімонабант) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю і які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) плюс будь-який з цих ко-модулюючих агентів чи препаратів. Індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю і які мають ці поліморфізми, ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, можна потім лікувати ондансетроном плюс ко-модулюючий агент чи препарат з тим прогнозом, що ці комбінації будуть ефективними.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів) чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю, що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть чутливими до несприятливих явищ чи які не будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в комбінації з іншим препаратом, який впливає на ці ко-модулюючі системи (включаючи, але не обмежуючись ними, топірамат, баклофен, габапентин, налтрексон, налмефен і рімонабант) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які не будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) плюс будь-який з цих ко-модулюючих агентів чи препаратів або які будуть потребувати додаткових заходів, щоб оптимізувати лікування цими сполуками. Індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або демонструють поведінку формування будь-якої звички і які мають ці поліморфізми, ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, можна або відсіяти від кандидатів на таке комбіноване лікування, або забезпечити додатковими заходами для оптимізації їх лікування.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів), чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою отримання біомаркеру (включаючи дослідження крові) для визначення, з'ясування чи оцінки рівня споживання чи діагнозу споживання алкоголю, зловживання алкоголем чи є залежності від алкоголю.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів) чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою отримання



біомаркеру (включаючи дослідження крові) для визначення, з'ясування чи оцінки рівня споживання чи діагнозу вживання наркотику, зловживання наркотиком чи є залежності від наркотику або поведінки формування звички.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів) чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які вживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від наркотику або демонструють поведінку формування звички, що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в комбінації з іншим препаратом, який впливає на ці ко-модулюючі системи (включаючи, але не обмежуючись ними, топірамат, баклофен, габапентин, налтрексон, налмефен і рімонабант) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які вживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від наркотику або демонструють поведінку формування звички і які будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) плюс будь-який з цих ко-модулюючих агентів чи препаратів. Індивідів, які вживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від наркотику або демонструють поведінку формування будь-якої звички і які мають ці поліморфізми, ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, можна лікувати ондансетроном плюс ко-модулюючий агент чи препарат з тим прогнозом, що ці комбінації будуть ефективними.

Даний винахід охоплює також спосіб використання генетичного скринінгу для ідентифікації поліморфізмів 5'-HTTLPR і rs1042173 або будь-яких інших поліморфізмів в ко-модулюючих нейромедіаторних системах (а саме, допаміну, GABA, глутамату, опіоїдів і канабіоїдів) чи зв'язаних з ними miRNA, mRNA, ncRNA, чи експресії і рівнів білку, чи станів функції або інших біохімічних продуктів, чи хімічних асоціацій, окремо чи в будь-якій комбінації, з метою ідентифікації індивідів, які вживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від наркотику або демонструють поведінку формування звички, що може слугувати основою для ідентифікації індивідів, які будуть чутливими до несприятливих явищ чи побічних ефектів і які не будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) в комбінації з іншим препаратом, який впливає на ці ко-модулюючі системи (включаючи, але не обмежуючись ними, топірамат, баклофен, габапентин, налтрексон, налмефен і рімонабант) в будь-якій дозі чи лікарській формі. Можна очікувати, що такий тест (включаючи дослідження крові) дозволить виявляти індивідів, які вживають наркотик, зловживають наркотиком чи є залежними від наркотику або мають розлад, пов'язаний з формуванням будь-якої звички, і які не будуть реагувати на лікування будь-яким антагоністом 5-HT-3 (включаючи ондансетрон) плюс будь-який з цих ко-модулюючих агентів чи препаратів або які будуть потребувати додаткових заходів, щоб оптимізувати лікування. Індивідів, які споживають алкоголь, зловживають алкоголем чи є залежними від алкоголю або демонструють поведінку формування будь-якої звички і які мають ці поліморфізми, ідентифіковані за допомогою генетичного скринінгу, можна буде або відсіяти від кандидатів на таке комбіноване лікування, або забезпечити додатковими заходами для оптимізації їх лікування.

Даний винахід охоплює використання ондансетрону, а також інших препаратів. В одному аспекті цього винаходу використовуються комбінації препаратів. Даний винахід охоплює використання комбінацій препаратів чи сполук для лікування хвороб і розладів, пов'язаних зі звиканням чи нав'язливим станом, зокрема хвороб і розладів, пов'язаних з алкоголем. Даний винахід охоплює також використання допоміжних видів терапії, таких як схеми психосоціального ведення, гіпноз і акупунктура.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для лікування хвороб і розладів, пов'язаних з алкоголем, з використанням фармацевтичних композицій, які містять ефективні кількості ондансетрону, топірамату та/або налтрексону.

Доза активної сполуки (сполук), що вводиться, буде залежати від стану, який лікується, конкретної сполуки та інших клінічних факторів, таких як вік, стать, вага тіла і стан здоров'я суб'єкта, якого лікують, шляху введення сполуки (сполук) і типу композиції, що вводиться (таблетка, капсула, розчин, суспензія, порошок, аерозоль, еліксир, льодяник, ін'єкція, накладка, мазь, крем і т.п.). Має бути зрозумілим, що даний винахід має застосування як для людей, так і у ветеринарії.

Наприклад, в одному варіанті здійснення, зв'язаному з оральним введенням людям, доза між приблизно 0,1 і 300 мг/кг/день, або між приблизно 0,5 і 50 мг/кг/день, або між приблизно 1 і

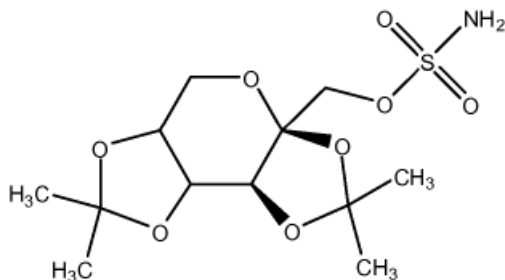
10 мг/кг/день є загалом достатньою, але буде коливатись в залежності від таких речей, як розлад, що лікується, тривалість лікування, вік, стать, вага тіла і стан здоров'я суб'єкта і т.п. Препарати можуть вводитись в композиціях, які містять всі використовувані препарати, або препарати можуть вводитись окремо. В певних випадках можна очікувати, що знадобляться чи

будуть корисними кілька доз/разів введення. Даний винахід також передбачає різну тривалість лікування.

Топірамат описується тут як препарат, який використовується в комбінаційній фармакотерапії. В одному варіанті здійснення топірамат забезпечується в дозі від приблизно 15 мг/день до приблизно 2500 мг/день. В одному аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі від приблизно 25 мг/день до приблизно 1000 мг/день. В іншому аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі від приблизно 50 мг/день до приблизно 500 мг/день. В одному аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі біля 400 мг/день. В одному аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі 400 мг/день. В ще одному аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі біля 300 мг/день. В ще іншому аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі біля 275 мг/день. В одному аспекті цього винаходу топірамат вводиться в дозі біля 1 мг/день. В одному аспекті вводиться приблизно до 300 мг/день.

В одному варіанті здійснення топірамат забезпечується в дозі приблизно 1 мг/день. В одному варіанті здійснення топірамат забезпечується в дозі приблизно 10 мг/день. В одному варіанті здійснення топірамат забезпечується в дозі приблизно 100 мг/день. В одному варіанті здійснення топірамат вводиться в дозі від приблизно 0,1 мг/кг/день до приблизно 100 мг/кг/день.

Топірамат ( $C_{12}H_{21}NO_8S$ ; назва IUPAC: 2,3:4,5-Bis-O-(1-метилетиліден)-бета-D-фруктопиранози сульфамат; номер в Реєстрі CAS 97240-79-4) має наступну структуру:



Важливим аспектом психотропних препаратів є те, що вони викликають збільшення ваги тіла. Таке збільшення може спричинювати до низки метаболічних проблем, включаючи аномальні рівні цукру, жиру і метаболізм вуглеводнів. Оскільки топірамат може викликати втрату ваги і поліпшувати ендокринну функцію, тут припускається, що топірамат може використовуватись для зменшення нарощування ваги тіла, викликаного іншими психотропними препаратами, з якими він комбінується, а також алкоголем та будь-якими іншими наркотиками при зловживанні ними.

Важливим побічним ефектом топірамату є порушення когнітивної функції. В загальній популяції це повідомляється 2,4 % індивідів, які приймають топірамат (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Investigator's Brochure: Topiramate (RWJ-17021-000), 10th ed.; December 2005). В царині зловживання наркотиками частота когнітивних порушень становить біля 18,7 % (Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Lancet 2003, 361:1677-1685). Асоційовані з топіраматом когнітивні ефекти пов'язані з його антиглутамінергічними властивостями. Відповідно, не очевидно, що ондансетрон, антагоніст рецептора серотоніну-3, буде пом'якшувати ці скарги на когнітивні порушення. Ондансетрон, очевидно, проявляє холінергічні ефекти, можливо через взаємодії з системою GABA, що може покращувати асоційовані з топіраматом когнітивні порушення. Отже, можна очікувати, що частота когнітивних порушень при використанні цієї потрібної комбінації буде меншою, ніж при використанні одного топірамату.

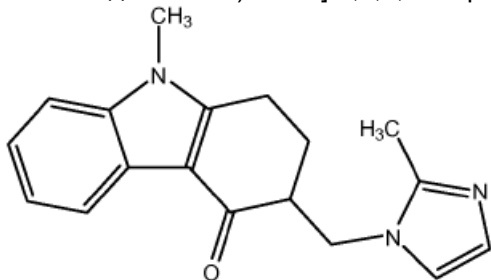
Ондансетрон описується тут як препарат, який використовується окремо або як частина комбінованої фармакотерапії. Ондансетрон є антагоністом рецептора 5-HT<sub>3</sub> і має функціонально протилежні ефекти з інгібіторами повторного захоплення серотоніну (SSRI), блокуючи агонізм серотоніну на рецепторі 5-HT<sub>3</sub>. Доза і схема лікування для введення ондансетрону, коли він використовується як одна зі сполук в комбінаційній терапії, можуть варіювати в залежності від іншого препарату чи препаратів, з якими він вводиться, або в залежності від інших критеріїв, таких як вік, стать, стан здоров'я і вага тіла суб'єкта. Відповідно, даний винахід передбачає використання ондансетрону в різних дозах, таких як приблизно 0,01

мкг/кг, приблизно 0,1 мкг/кг, приблизно 1,0 мкг/кг, приблизно 5,0 мкг/кг, приблизно 10,0 мкг/кг, приблизно 0,1 мг/кг, приблизно 1,0 мг/кг, приблизно 5,0 мг/кг і приблизно 10,0 мг/кг. В іншому варіанті здійснення ондансетрон вводиться в дозі від приблизно 0,01 мкг/кг до приблизно 100 мкг/кг за один раз. В одному аспекті цього винаходу онданстерон вводиться в дозі від

5 приблизно 0,1 мкг/кг до приблизно 10,0 мкг/кг за один раз. В ще іншому аспекті цього винаходу онданстерон вводиться в дозі від приблизно 1,0 мкг/кг до приблизно 5,0 мкг/кг за один раз. В ще іншому аспекті цього винаходу онданстерон вводиться в дозі приблизно 4,0 мкг/кг за один раз. В ще іншому аспекті цього винаходу онданстерон вводиться в дозі приблизно 3,0 мкг/кг за один раз. В іншому аспекті цього винаходу онданстерон вводиться в дозі приблизно 4,0 мкг/кг двічі на

10 день (біля 0,25-0,6 мг двічі на день для ваги тіла від 50 до 150 кг).

Ондансетрон ( $C_{18}H_{19}N_3O$ ; номер в Реєстрі CAS 99614-02-5; назва IUPAC: 9-метил-3-[(2-метил-1H-імідазол-1-іл)метил]-1,2,3,9-тетрагідрокарбазол-4-он) має наступну структуру:



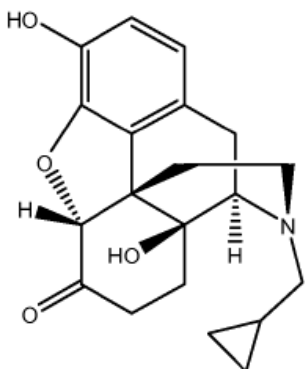
Даний винахід пропонує також використання інших препаратів, таких як налтрексон, як

15 частини комбінаційної фармакотерапії, описаної тут. В одному варіанті здійснення налтрексон вводиться в дозі приблизно 10 мг/день. В одному аспекті цього винаходу налтрексон вводиться в дозі приблизно 50 мг/день. В одному аспекті цього винаходу налтрексон вводиться в дозі приблизно 100 мг/день. В одному аспекті цього винаходу налтрексон вводиться в дозі від

20 приблизно 1 мг до приблизно 300 мг за один раз. В іншому аспекті цього винаходу налтрексон вводиться в дозі від приблизно 10 мг до приблизно 50 мг за один раз. В ще іншому аспекті цього винаходу налтрексон вводиться в дозі приблизно 25 мг за один раз. В одному варіанті здійснення налтрексон вводиться щонайменше один раз на місяць. В одному варіанті здійснення налтрексон вводиться щонайменше один раз на тиждень. В іншому варіанті здійснення налтрексон вводиться щонайменше один раз на день. В одному аспекті цього

25 винаходу налтрексон вводиться двічі на день.

Налтрексон ( $C_{20}H_{23}NO_4$ ; 17-(циклопропилметил)-4,5а-епокси-3,14-дигідрокси морфінан-6-ону гідрохлорид; номер в Реєстрі CAS 16590-41-3) має наступну структуру:



Налтрексон також має суттєві побічні ефекти – нудоту і блювання, які погіршують

30 дотримання схеми його прийому. Дійсно, приблизно 15 % індивідів у випробуваннях, присвячених лікуванню зловживанням алкоголем, нездатні переносити дозу налтрексона 50 мг/день. Це привело до розробки препаратів типу депо, які вивільнюють налтрексон повільно, щоб зменшити частоту нудоти і блювання. Тим не менше, такі препарати депо вочевидь мають подібну частоту комплаєнсу з препаратом для орального введення. Суттєво, що ондансетрон зменшує нудоту і блювання, уповільнюючи перистальтику кишечника. Відповідно, комбінація,

35 що додає ондансетрон до налтрексону, буде зменшувати нудоту і блювання, які викликаються налтрексоном. Це становить важливу терапевтичну перевагу, оскільки багато більше людей будуть здатними переносити таке лікування з кращим дотриманням його схеми. При цьому, для поліпшення реакції на лікування можуть бути застосовані підвищені дози налтрексону – дози,

40 що перевищують типову його дозу 50 мг/день.

В одному варіанті здійснення пов'язана з алкоголем хвороба чи розлад, що лікується, включає, не обмежуючись ними, алкогольну залежність раннього початку, алкогольну залежність пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маячними ідеями, зловживання алкоголем, надмірне пияцтво, тяжке пияцтво, "проблемне" пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, делірій від алкогольної інтоксикації, делірій від алкогольної абстиненції, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем афективний розлад, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем біполярний розлад, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем посттравматичний стресовий розлад, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем чи асоційовану з алкоголем ігromанію, викликаний алкоголем чи асоційований з алкоголем статевий розлад, невизначений тут розлад, пов'язаний з алкоголем, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію. В одному аспекті даного винаходу такою пов'язаною з алкоголем хворобою чи розладом є алкоголізм з раннім початком. В іншому аспекті пов'язаною з алкоголем хворобою чи розладом є алкоголізм з пізнім початком.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для зменшення частоти вживання алкоголю у порівнянні з частотою вживання алкоголю до лікування. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що цю частоту можна порівняти з попереднім вживанням алкоголю або з вживанням алкоголю контрольним суб'єктом, що не отримує лікування. В одному аспекту цього винаходу типом вживання алкоголю є тяжке пияцтво. В іншому аспекті воно є надмірним пияцтвом.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для зменшення кількості алкоголю, вживаної суб'єктом, у порівнянні з кількістю алкоголю, вживаною до лікування, або у порівнянні з вживанням алкоголю контрольним суб'єктом, що не отримує лікування.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що в певних випадках суб'єкт, якого лікують від пов'язаного зі звиканням розладу, не обов'язково є залежним від алкоголю. Такі суб'єкти включають, наприклад, тих, хто зловживає алкоголем, тяжко п'є, надмірно п'є, є проблемним пиятикою чи користувачем тяжких наркотиків. Даний винахід пропонує композиції і способи для лікування цих видів поведінки у суб'єктів, які не є залежними.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для поліпшення фізичних і психологічних наслідків, які асоціюються з вживанням алкоголю, у порівнянні з контрольним суб'єктом, який не приймає лікування.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для підвищення рівня абстиненції у суб'єкта у порівнянні з контрольним суб'єктом, який не приймає лікування.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для зниження середнього рівня споживання алкоголю у суб'єкта у порівнянні з рівнем споживання алкоголю до лікування чи у порівнянні з рівнем споживання алкоголю контрольним суб'єктом, який не приймає лікування.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для зменшення споживання алкоголю і для посилення абстиненції у порівнянні з споживанням алкоголю суб'єктом до лікування чи у порівнянні з контрольним суб'єктом, який не приймає лікування.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для лікування суб'єкта зі схильністю до раннього початку алкоголізму.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує композиції і способи для лікування суб'єкта зі схильністю до пізнього початку алкоголізму.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що існують численні параметри чи характеристики споживання алкоголю, які можуть характеризувати суб'єкта, враженого пов'язаним з алкоголем розладом чи хворобою. Також має бути зрозумілим, що комбінаційна терапія може бути ефективною в лікуванні більш ніж одного параметру і що існують кілька способів для оцінки ефективності лікування. Параметри, які аналізуються під час оцінки споживання алкоголю чи частоти вживання алкоголю, включають, не обмежуючись ними, дні тяжкого пияцтва, кількість днів тяжкого пияцтва, дні середнього пияцтва, кількість порцій алкоголю в день, дні абстиненції, кількість індивідів, які тяжко не п'ють або утримуються впродовж даного періоду часу, і потяг. Для оцінки ефективності лікування можуть застосовуватись як суб'єктивні, так і об'єктивні показники. Наприклад, суб'єкт може сам вести записи у відповідності до рекомендацій і встановленої для таких записів методики. Ці методики можуть здійснюватись в різний час до, під час і після лікування. Крім того, існують аналізи для оцінки споживання алкоголю. Ці аналізи включають визначення алкоголю у повітрі, що

видихається, вимірювання рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) і позбавленого вуглеводнів трансферину (ПВТ) в сироватці, а також визначення рівнів 5-HTOL в сечі.

В певних варіантах здійснення перша сполука і друга сполука вводяться майже одночасно. В інших варіантах здійснення перша сполука вводиться перед другою сполукою. В ще інших варіантах здійснення перша сполука вводиться після другої сполуки. Коли вводяться три сполуки чи більше, спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що ці три чи більше сполуки можуть вводиться одночасно або в різному порядку.

В певних варіантах здійснення, описаних тут, індивіду дають фармацевтичну композицію, яка містить комбінацію двох чи більше сполук, для лікування чи попередження пов'язаної зі звиканням хвороби чи розладу або хвороби чи розладу, пов'язаних з втратою контролю над імпульсами. В певних з цих варіантів здійснення кожна сполука є окремою хімічною одиницею. Однак в інших варіантах здійснення щонайменше дві сполуки можуть бути з'єднаними хімічним зв'язком, таким як ковалентний зв'язок, так що ці щонайменше дві різні сполуки утворюють окремі частини однієї молекули. В одному аспекті цього винаходу цей хімічний зв'язок вибирається таким, що після введення в організм він руйнується, наприклад під дією ферменту, кислотного гідролізу, основного гідролізу і т.п., після чого утворюються дві окремі сполуки.

Дані попередніх досліджень взаємозв'язку структура-активність можуть бути використані як орієнтир для визначення того, які сполуки використовувати, і якою є оптимальна позиція чи позиції на молекулах для такого приєднання зв'язку, щоб активність і селективність сполук залишались високими. Такий зв'язок чи лінкер вибирається з-поміж тих, які продемонстрували здатність з'єднувати біоактивні молекули разом. Тут описуються показові сполуки, які можуть з'єднуватись між собою в різних комбінаціях з утворенням гетеробівалентних терапевтичних молекул.

Приклади лінкерів з наукової літератури включають метиленові  $(CH_2)_n$  лінкери (Hussey et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125:3692-3693; Tamiz et al., J. Med. Chem., 2001, 44:1615-1622), оліго етиленокси  $O-(CH_2CH_2O)_n$  одиниці, які використовуються для приєднання налтрексаміну до інших опіоїдів, гліцинові олігомери формули  $-NH-(COCH_2NH)_nCOCH_2CH_2CO-(NHCH_2CO)_nNH-$ , які використовуються для з'єднання антагоністів і агоністів опіоїдів ((a) Portoghese et al., Life Sci., 1982, 31:1283-1286. (b) Portoghese et al., J. Med. Chem., 1986, 29:1855-1861), гідрофільні діаміни, які використовуються для з'єднання опіоїдних пептидів (Stepinski et al., Internat. J. of Peptide & Protein Res., 1991, 38:588-92), жорсткі містки двониткової ДНК (Paar et al., J. Immunol., 2002, 169:856-864) і здатний до біологічного розкладання лінкер з полі(L-молочної кислоти) (Klok et al., Macromolecules, 2002, 35:746-759). Приєднання такого зв'язку до сполуки може мати своїм результатом сполуку зі сприятливою для зв'язування орієнтацією. Лінкер може приймати форму проліків і його можна налагодити на оптимальну кінетику вивільнення зв'язаних препаратів. Лінкер може бути конформаційно гнучким по всій своїй довжині або ще один сегмент зв'язку може бути сконструйованим так, щоб бути конформаційно обмеженим (Portoghese et al., J. Med. Chem., 1986, 29:1650-1653).

Що стосується пов'язаних з алкоголем розладів, включаючи, але не обмежуючись ними, зловживання алкоголем і залежність від алкоголю, то щонайменше дві сполуки, вибрані з групи, які містить топірамат, ондансетрон і налтрексон, а також їх аналоги, похідні і модифікації і фармацевтично прийнятні солі, можуть бути використані для зменшення споживання етилового спирту, асоційованого з такими розладами, пов'язаними з алкоголем. В одному аспекті цього винаходу використовуються топірамат і ондансетрон. Відповідно, даний винахід пропонує спосіб для лікування чи попередження пов'язаних з алкоголем розладів на основі споживання етилового спирту, який передбачає введення суб'єкту, що потребує такого лікування чи попередження ефективною кількістю щонайменше двох сполук, вибраних з групи, які містить топірамат, ондансетрон і налтрексон, а також їх аналоги, похідні і модифікації чи їх фармацевтично прийнятні солі. В подальшому аспекті цього винаходу комбінаційна фармакотерапія використовується в сполученні з модифікацією поведінки чи поведінковою терапією.

Додаткові типи сполук можуть вводиться для лікування інших пов'язаних зі звиканням хвороб і розладів або для лікування інших хвороб і розладів. Ці додаткові типи сполук включають, не обмежуючись ними, адренергічні препарати, адренортикоїдні стероїди, адренортикоїдні супресивні засоби, антагоністи альдостерону, амінокислоти, аналептики, анальгетики, аноректичні сполуки, препарати для зниження апетиту, анксиолітики, антидепресанти, антигіпертензивні препарати, протизапальні препарати, протинудотні препарати, антинейтропенічні препарати, препарати проти нав'язливого стану, препарати проти паркінсонізму, антипсихотичні препарати, регулятори рівня глюкози у крові, інгібітори карбоангідрази, кардіотоніки, серцево-судинні препарати, холеретичні речовини, холінергічні

препарати, холінергічні агоністи, деактиватори холінестерази, ад'юванти когнітивності, підсилювачі когнітивності, гормони, ад'юванти пам'яті, підсилювачі ментальної функції, регулятори настрою, нейролептики, нейропротектори, психотропні препарати, релаксанти, седативні/снодійні препарати, стимулятори, тиреоїдині гормони, тиреоїдині інгібітори, тиреоїметики, препарати для лікування церебральної ішемії, вазоконстриктори і вазодилататори.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує способи і композиції, придатні для зниження активності мезокортиколімбічного допаміну.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує способи і композиції, придатні для регуляції активності мезокортиколімбічного допаміну.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує способи і композиції, придатні для пригнічення функції глутамату.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує способи і композиції, придатні для сприяння активності γ-аміно-масляної кислоти.

В одному варіанті здійснення даний винахід пропонує способи і композиції, придатні для регуляції активності γ-аміно-масляної кислоти.

Даний винахід пропонує кілька способів для доставки сполук за цим винаходом. Ці сполуки можуть забезпечуватись, наприклад, як фармацевтичні композиції в різних формах, включаючи, але не обмежуючись ними, таблетки, капсули, пігулки, льодяники, сиропи, мазі, креми, еліксири, супозиторії, суспензії, порошки, ін'єкції (включаючи препарати типу депо) і рідини.

Даний винахід охоплює також біологічно активні аналоги, гомологи, похідні і модифікації сполук за цим винаходом. Методи для приготування таких сполук є відомими в цій галузі. В одному аспекті цього винаходу цими сполуками є топірамат, налтрексон і ондансетрон.

Композиції і способи, описані тут для лікування чи попередження пов'язаних з алкоголем хвороб і розладів, можуть бути використані також для лікування чи попередження інших хвороб і розладів, пов'язаних зі звиканням, і розладів контролю над імпульсами. В одному аспекті цього винаходу такі композиції і способи чинять непряму дію на нейрони CMDA. Такі ефекти можуть викликатись, наприклад, шляхом регуляції серотонінергічних рецепторів, рецепторів глутамату чи γ-аміно-масляної кислоти. В одному аспекті цього винаходу пов'язані зі звиканням хвороби і розлади включають розлади харчової поведінки, розлади контролю над імпульсами, розлади, пов'язані з нікотиним, розлади, пов'язані з метамфетаміном, розлади, пов'язані з амфетаміном, розлади, пов'язані з марихуаною, розлади, пов'язані з кокаїном, розлади, пов'язані з використанням галюциногенів, розлади, пов'язані з летучими речовинами наркотичної дії, зловживання бензодіазепіном чи розлади, пов'язані з залежністю, а також розлади, пов'язані з опіоїдами.

Далі наведено перелік типів препаратів і конкретних препаратів за категоріями, які охоплюються даним винаходом.

Адренергічні препарати: Адреналон; Амідефрину мезилат; Апраклонідину гідрохлорид; Брімідину тартрат; Дапипразолу гідрохлорид; Детеренолу гідрохлорид; Діпівефрин; допаміну гідрохлорид; ефедрину сульфат; епінефрин; епінефрину бітартрат; Епінефрилу борат; Еспроквіну гідрохлорид; Етафедрину гідрохлорид; гідроксиамфетаміну гідробромід; Левонордефрин; Мефентерміну сульфат; Метарамінолу бітартрат; Метізоліну гідрохлорид; Нафазоліну гідрохлорид; норепінефрину бітартрат; оксидопамін; Оксиметазоліну гідрохлорид; фенілефрину гідрохлорид; фенілпропаноламіну гідрохлорид; Фенілпропаноламін Полістірекс; Преналтерону гідрохлорид; Пропилгекседрин; псевдоефедрину гідрохлорид; тетрагідрозоліну гідрохлорид; Трамазоліну гідрохлорид; Ксилметазоліну гідрохлорид.

Адренокортикальні стероїдні препарати: Ципроцинонід; дезоксикортикостерону ацетат; дезоксикортикостерону півалат; Дексаметазону ацетат; Флудрокортизону ацетат; Флумоксонід; гідрокортизону гемісукцинат; метилпреднізолону гемісукцинат; Нафлорт; Процінонід; Тімобезону ацетат; Тіпредан.

Адренокортикальні супресивні препарати: Аміноглютетимід; Трилостан.

Препарати, що стримують вживання алкоголю: Дисульфірам.

Антагоністи альдостерону: Канреноат калію; Канренон; Диціренон; Мексреноат калію; Прореноат калію; Спіронолактон.

Амінокислоти: Аланін; аспарагінова кислота; цистеїну гідрохлорид; цистін; гістидин; ізолейцин; лейцин; лізин; лізину ацетат; лізину гідрохлорид; метіонін; фенілаланін; пролін; серин; треонін; триптофан; тирозин; валін.

Аналептики: Модафініл.

Анальгетики: Ацетамінофен; Алфентанілу гідрохлорид; амінобензоат калію; амінобензоат натрію; Анідоксим; Анілерідин; Анілерідину гідрохлорид; Анілопаму гідрохлорид; Аніролак;

- антипирин; аспірин; Беноксапрофен; Бензидаміну гідрохлорид; Біціфанідину гідрохлорид; Бріфентанілу гідрохлорид; Бромадоліну малеат; Бромфенак натрію; Бупренорфіну гідрохлорид; Бутацетин; Бутіксірат; Буторфанол; Буторфанолу тартрат; Карбамазепін; Карбаспирин кальцію; Карбіфену гідрохлорид; Карфентанілу цитрат; Ціпрефадолу сукцинат; Цірамадол; Цірамадолу гідрохлорид; Клоніксерил; Клоніксин; кодеїн; кодеїну фосфат; кодеїну сульфат; Конорфону гідрохлорид; Циклазоцин; Дексоксадролу гідрохлорид; Декспемедолак; Дезоцин; Дифлунізал; дигідрокодеїну бітартрат; Димефадан; Діпирон; Докспікоміну гідрохлорид; Дрініден; Енадоліну гідрохлорид; Епірізол; Ерготаміну тартрат; Етоксазену гідрохлорид; Етофенамат; Евгенол; Фенопрофен; Фенопрофен кальцію; Фентанілу цитрат; Флоктафенін; Флуфенізал; Флуніксин; Флуніксин Меглумін; Флупіртину малеат; Флупроквазон; Флурадоліну гідрохлорид; Флурбіпрофен; Гідроморфону гідрохлорид; Ібуфенак; Індпрофен; Кетазоцин; Кеторфанол; Кеторолак трометамін; Летіміду гідрохлорид; Левометадилу ацетат; Левометадилу ацетат гідрохлорид; Левонантрадолу гідрохлорид; Леворфанолу тартрат; Лофемізолу гідрохлорид; Лофентанілу оксалат; Лорцінадол; Ломоксікам; магнію саліцилат; мефенамова кислота; Менабітану гідрохлорид; Меперідину гідрохлорид; Мептазінолу гідрохлорид; Метадону гідрохлорид; Метадилу ацетат; Метофолін; Метотримепразин; Меткефаміду ацетат; Мімбану гідрохлорид; Мірфентанілу гідрохлорид; Моліназон; морфіну сульфат; Моксазоцин; Набітану гідрохлорид; Налбуфіну гідрохлорид; Налмексону гідрохлорид; Намоксират; Нантрадолу гідрохлорид; Напроксен; Напроксен натрію; Напроксол; Нефопаму гідрохлорид; Нексерідину гідрохлорид; Норациметадолу гідрохлорид; Окфентанілу гідрохлорид; Октазамід; Олваніл; Оксеторону фумарат; Оксикодон; Оксикодону гідрохлорид; Оксикодону терефталат; Оксиморфону гідрохлорид; Пемедолак; Пентаморфон; Пентазоцин; Пентазоцину гідрохлорид; Пентазоцину лактат; Феназопірідину гідрохлорид; Фенірамідолу гідрохлорид; Піценадолу гідрохлорид; Пінадолін; Пірфенідон; Піроксаму оламін; Правадоліну малеат; Продилідину гідрохлорид; Профадолу гідрохлорид; Пропіраарну фумарат; Пропоксифену гідрохлорид; Пропоксифену напсилат; Проксазол; Проксазолу цитрат; Проксорфану тартрат; Пироліфену гідрохлорид; Реміфентанілу гідрохлорид; Салколекс; Салетаміду малеат; саліциламід; саліцилат меглумін; Салсалат; натрію саліцилат; Спірадоліну мезилат; Суфентаніл; Суфентанілу цитрат; Талметацин; Талніфлумат; Талосалат; Тазадолену сукцинат; Тебуфелон; Тетридамін; Тіфурак натрію; Тілідіну гідрохлорид; Тіопінак; Тоназоцину мезилат; Трамадолу гідрохлорид; Трефентанілу гідрохлорид; Троламін; Верадоліну гідрохлорид; Верілопаму гідрохлорид; Волазоцин; Ксорфанолу мезилат; Ксилазину гідрохлорид; Зеназоцину мезилат; Зомепірак натрію; Зукапсаїцин.
- Аноректичні сполуки, включаючи дексфенфлурамін.
- Анорексики: Амінорекс; Амфеклорал; Хлорфентерміну гідрохлорид; Кломінорекс; Клортенніну гідрохлорид; диетиілпропіону гідрохлорид; Фенфлураміну гідрохлорид; Фенізорекс; Флудорекс; Флумінорекс; Левамфетаміну сукцинат; Мазіндол; Мефенорексу гідрохлорид; Фенметразину гідрохлорид; Фентермін; Сібутраміну гідрохлорид.
- Заспокійливі препарати: Адатансерину гідрохлорид; Алпідем; Біноспіроу мезилат; Бретазеніл; Глемансерин; Ісапіроу гідрохлорид; Мірісетроу малеат; Оцінаплон; Ондансетроу гідрохлорид; Панадіплон; Панкопрід; Пазінаклон; Серазапіну гідрохлорид; Тандоспіроу цитрат; Залоспіроу гідрохлорид.
- Препарати проти марихуани: Рімонабант та інші придатні препарати, включаючи ті, що регулюють канабіоїдні рецептори.
- Антидепресанти: Адатансерину гідрохлорид; Адіназолам; Адіназоламу мезилат; Алапроклат; Алетаміну гідрохлорид; Амедаліну гідрохлорид; Амітриптиліну гідрохлорид; Амоксапін; Аптазапіну малеат; Азалоксану фумарат; Азепіндол; Азіпраміну гідрохлорид; Біпенарнолу гідрохлорид; Бупропіону гідрохлорид; Бутацетин; Бутриптиліну гідрохлорид; Кароксазон; Кармазолат; Циклазіндол; Цидоксепіну гідрохлорид; Цілобаміну мезилат; Клодазону гідрохлорид; Кломіпраміну гідрохлорид; Котініну фумарат; Цикліндол; Ципенаміну гідрохлорид; Ципролідолу гідрохлорид; Ципроксимід; Даледаліну тозилат; Дапоксетину гідрохлорид; Дазадролу малеат; Дазепінілу гідрохлорид; Дезіпраміну гідрохлорид; Дексамізол; Дексімафен; Дибензепіну гідрохлорид; Діоксадролу гідрохлорид; Дотієпіну гідрохлорид; Доксепіну гідрохлорид; Дулоксетину гідрохлорид; Екланаміну малеат; Енципрат; Етоперідону гідрохлорид; Фантридону гідрохлорид; Феметозолу гідрохлорид; Фенметрамід; Фезоламіну фумарат; Флуотрацену гідрохлорид; Флуоксетин; Флуоксетину гідрохлорид; Флупароксану гідрохлорид; Гамфексин; Гуаноксифену сульфат; Імафену гідрохлорид; Імілоксану гідрохлорид; Іміпраміну гідрохлорид; Інделоксазину гідрохлорид; Інтриптиліну гідрохлорид; Іпріндол; Ізокарбоксамід; Кетіпраміну фумарат; Лофепраміну гідрохлорид; Лорталамін; Мапротилін; Мапротиліну гідрохлорид; Мелітрацену гідрохлорид; Мілацеміду гідрохлорид; Мінаприну

гідрохлорид; Міртазапін; Моклобемід; Модаліну сульфат; Напактадину гідрохлорид; Напамезолу гідрохлорид; Нефазодону гідрохлорид; Нізоксетин; Нітрафудаму гідрохлорид; Номіфензиму малеат; Нортриптиліну гідрохлорид; Октриптиліну фосфат; Опіпрамолу гідрохлорид; Оксапротиліну гідрохлорид; Оксипертин; Пароксетин; Фенелзину сульфат; Пірандаміну гідрохлорид; Пізотилін; Прідефіну гідрохлорид; Пролінтану гідрохлорид; Протриптиліну гідрохлорид; Квіпазину малеат; Роліциприн; Сепроксетину гідрохлорид; Сертраліну гідрохлорид; Сібутраміну гідрохлорид; Сулпірид; Сурітозол; Таметраліну гідрохлорид; Тамтраміну фумарат; Тандаміну гідрохлорид; Тіазесиму гідрохлорид; Тозалінон; Томоксетину гідрохлорид; Тразодону гідрохлорид; Требензоміну гідрохлорид; Триміпрамін; Триміпраміну малеат; Венлафаксину гідрохлорид; Вілоксазину гідрохлорид; Зімелдину гідрохлорид; Зометапін.

Антигіпертензивні препарати: Афліозину гідрохлорид; Аліпамід; Алтіазид; Аміквінсину гідрохлорид; Амлодипіну Безилат; Амлодипіну малеат; Анарітиду ацетат; Атіпрозину малеат; Белфосдил; Бемітрадин; Бендаколу мезилат; Бендрофлуметіазид; Бензтіазид; Бетаксолу гідрохлорид; Бетанідину сульфат; Бевантололу гідрохлорид; Біклодилу гідрохлорид; Бісопролол; Бісопрололу фумарат; Буциндололу гідрохлорид; Бупікомід; Бутіазид; Кандоксантрил; Кандоксантрилат; Каптоприл; Карведілол; Церонаприл; Хлоротіазид натрію; Циклетанін; Цілазаприл; Клонідин; Клонідину гідрохлорид; Клопамід; Циклопентіазид; Циклотіазид; Дародіпін; Дебрізоквіну сульфат; Делаприлу гідрохлорид; Діапамід; Діазоксид; Ділевалолу гідрохлорид; Ділтіазему малеат; Дітекірен; Доксазозину мезилат; Екадотрил; Еналаприлу малеат; Еналаприлат; Еналкірен; Ендралазину мезилат; Епітіазид; Епросартан; Епросартану мезилат; Фенолдопаму мезилат; Флаводілолу малеат; Флордіпін; Флозеквінан; Фозиноприл натрію; Фозиноприлат; Гуанабенз; Гуанабензу ацетат; Гуанакліну сульфат; Гуанадрелу сульфат; Гуанцидин; Гуанетидіну моносольфат; Гуанетидіну сульфат; Гуанфацину гідрохлорид; Гуанізоквіну сульфат; Гуаноклор сульфат; Гуаноктину гідрохлорид; Гуаноксабенз; Гуаноксану сульфат; Гуаноксифену сульфат; Гідралазину гідрохлорид; Гідралазин полістірекс; Гідрофлуметіазид; Індакринон; Індапамід; Індоллаприфу гідрохлорид; Індорамін; Індораміну гідрохлорид; Індоренату гідрохлорид; Лацідипін; Леніквінсин; Левкромалакім; Лізіноприл; Лофексидину гідрохлорид; Лосартан калію; Лосулазину гідрохлорид; Мебутамат; Мекаміламіну гідрохлорид; Медрохсалол; Медрохсалолу гідрохлорид; Металтіазид; Метилклотіазид; Метилдопа; Метилдопату гідрохлорид; Метіпролол; Металазон; Метопрололу фумарат; Метопрололу сукцинат; Метирозин; Міноксидил; Монатепілу малеат; Музолімін; Небіволол; Нітрендіпін; Офорнін; Паргіліну гідрохлорид; Пазоксид; Пелансерину гідрохлорид; Периндоприл ербумін; феноксибензаміну гідрохлорид; Пінацидил; Півоприл; Політіазид; Празозину гідрохлорид; Прімідолол; Прізідилулу гідрохлорид; Квінаприлу гідрохлорид; Квінаприлат; Квіназозину гідрохлорид; Квінелорану гідрохлорид; Квінпиролу гідрохлорид; Квінукліум бромід; Раміприл; Раувольфія серпентіна; резерпін; Сапрісартан калію; Саралазину ацетат; натрію нітропрусид; Сульфіналолу гідрохлорид; Тасосартан; Телудипіну гідрохлорид; Темокаприлу гідрохлорид; Теразозину гідрохлорид; Терлакірен; Тіаменідин; Тіаменідину гідрохлорид; Тікринафен; Тінабілол; Тіодазосин; Тіпентозину гідрохлорид; Трихлорметіазид; Тримазозину гідрохлорид; Триметафану камсилат; Тримоксаміну гідрохлорид; Трипамід; Ксіпамід; Занкірену гідрохлорид; Зофеноприлат аргінін.

Протизапальні препарати: Алклофенак; Алклометазон дипропіонат; Алгестон ацетонід; альфа-амілаза; Амцінафал; Амцінафід; Амфенак натрію; Аміприлози гідрохлорид; Анакінра; Аніролак; Анітразафен; Апазон; Балсалазид динатрію; Бендазак; Беноксапрофен; Бензидаміну гідрохлорид; Бромелайнс; Броперамол; Будезонід; Карпрофен; Циклопрофен; Цинтазон; Кліпрофен; Клобетазолу пропіонат; Клобетазону бутират; Клопірак; Клотіказону пропіонат; Корметазону ацетат; Кортдоксон; Дефлазакорт; Дезонід; Дезоксіметазон; Дексаметазону дипропіонат; Диклофенак калію; Диклофенак натрію; Дифлоразону дیاцетат; Дифлумідон натрію; Дифлунізал; Дифлупреднат; Дифталон; диметил сульфоксид; Дроцінонід; Ендризон; Енлібомаб; Енолікам натрію; Епірізол; Етодолак; Етофенамат; Фелбінак; Фенамол; Фенбуфен; Фенклофенак; Фенклолак; Фендосал; Фенпіпалон; Фентіазак; Флазалон; Флуазакорт; флуфенамова кислота; Флумізол; Флунізоліду ацетат; Флуніксин; Флуніксину меглюмін; Флуокортин бутіл; Флуорометалону ацетат; Флуквазон; Флурбіпрофен; Флуретофен; Флутіказону пропіонат; Фурапрофен; Фуробуфен; Галцінонід; Галобетазолу пропіонат; Галопредону ацетат; Ібуфенак; Ібупрофен; Ібупрофен алюмінію; Ібупрофен піконол; Ілонідап; Індометацин; Індометацин натрію; Індпрофен; Індоксол; Інтразол; Ізофлупредону ацетат; Ізоксепак; Ізоксікам; Кетопрофен; Лофемізолу гідрохлорид; Лорноксікам; Лотепреднолу етабонат; Меклофенамат натрію; меклофенамова кислота; Меклоризону дибутират; мефенамова кислота; Мезаламін; Мезеклазон; Метилпреднізолону сулпетанат; Моміфлумат;



- Набуметон; Напроксен; Напроксен натрію; Напроксол; Німазон; Олсалазин натрію; Орготеїн; Орпаноксин; Оксапрозин; Оксифенбутазон; Параніліну гідрохлорид; Пентозан полісульфат натрію; Фенбутазону натрію гліцерат; Піпфенідон; Піроксикам; Піроксикаму ціннамат; Піроксикаму оламін; Пірпрофен; Предназат; Пріфелон; продоволова кислота; Проквазон;
- 5 Проксазол; Проксазолу цитрат; Рімексолон; Ромазарит; Салколекс; Салнаседин; Салсалат; сангвінарію хлорид; Секлазон; Серметацин; Судоксикам; Суліндак; Супрофен; Талметацин; Талніфлумат; Талосалат; Тебуфелон; Тенідап; Тенідап натрію; Теноксикам; Тезікам; Тезімід; Тетридамін; Тіопінак; Тіксокортолу півалат; Толметин; Толметин натрію; Триклонід; Трифлумідат; Зідометацин; Зомепірак натрію.
- 10 Препарати проти нудоти: Буклізину гідрохлорид; Циклізину лактат; Набоктат гідрохлорид.  
Антинейтропенічні препарати: Філграстим; Ленограстим; Молграмостим; Реграмостим; Сарграмостим.  
Препарат проти нав'язливих станів: Флувоксаміну малеат.
- 15 Препарати проти паркінсонізму: Бензтропіну мезилат; Біперіден; Біперідену гідрохлорид; Біперідену лактат; Кармантадин; Ціладопи гідрохлорид; Допамантин; Етопропазину гідрохлорид; Лазабемід; Леводопа; Лометраліну гідрохлорид; Мофегіліну гідрохлорид; Наксаголідну гідрохлорид; Парептиду сульфат; Проциклідину гідрохлорид; Квінеторану гідрохлорид; Ропініролу гідрохлорид; Селегіліну гідрохлорид; Толкапон; Тригексифенідилу гідрохлорид.
- 20 Антиперистальтичні препарати: Дифеноксиду гідрохлорид; Дифеноксин; Дифеноксилату гідрохлорид; Флуперамід; Лідамідину гідрохлорид; Лопераміду гідрохлорид; Малетамер; Нуфеноксол; Парегорик.  
Антипсихотичні препарати: Ацетофеназину малеат; Алентемолу гідробромід; Алпертин; Азаперон; Бателопіну малеат; Бенперідол; Бензіндопиріну гідрохлорид; Брофбксин;
- 25 Бромперідол; Бромперідолу деканоат; Бутакламолу гідрохлорид; Бутаперазин; Бутаперазину малеат; Карфеназину малеат; Карвотроліну гідрохлорид; Хлорпромазин; Хлорпромазину гідрохлорид; Хлорпротіксен; Цинперен; Цинтриамід; Кломапрану фосфат; Клопентиксол; Клопімозид; Клопіпазану мезилат; Клоперону гідрохлорид; Клотіапін; Клотіксаміду малеат; Клозапін; Циклофеназину гідрохлорид; Дроперідол; Етазолату гідрохлорид; Фенімід; Флуціндол;
- 30 Флумезапін; Флуфеназину деканоат; Флуфеназину енантат; Флуфеназину гідрохлорид; Флуспіперон; Флуспірілен; Флутролін; Гевотроліну гідрохлорид; Галопемід; Галоперідол; Галоперідолу деканоат; Ілоперідон; Імідоліну гідрохлорид; Ленперон; Мазапертину сукцинат; Мезорідазин; Мезорідазину безилат; Метіапін; Міленперон; Міліпертин; Моліндону гідрохлорид; Наранолу гідрохлорид; Нефлумозиду гідрохлорид; Окаперідон; Оланзапін; Оксіперомід;
- 35 Пенфлурідол; Пентіапіну малеат; Перфеназин; Пімозид; Піноксепіну гідрохлорид; Піамперон; Піперацетазин; Піпотіазину палнітат; Піквіндону гідрохлорид; Прохлорперазину едізилат; Прохлорперазину малеат; Промазину гідрохлорид; Ремоксипрід; Ремоксипрідну гідрохлорид; Рімазолу гідрохлорид; Сеперідолу гідрохлорид; Сентіндол; Сетоперон; Спіперон; Тіорідазин; Тіорідазину гідрохлорид; Тіотіксен; Тіотіксену гідрохлорид; Тіоперідону гідрохлорид; Тіоспірону
- 40 гідрохлорид; Трифлуоперазину гідрохлорид; Трифлуперідол; Трифлупромазин; Трифлупромазину гідрохлорид; Зіпразидону гідрохлорид.  
Препарати для зменшення апетиту: Дексфенфлураміну гідрохлорид; Фендиметразину тартрат; Фентерміну гідрохлорид.  
Регулятори рівня глюкози в крові: людський інсулін; глюкагон; Толазамід; Толбутамід;
- 45 Хлоропропамід; Ацетогексамід і Гліпізид.  
Інгібітори карбоангідази: Ацетазоламід; Ацетазоламід натрію, Дихлорфенамід; Дорзоламідну гідрохлорид; Метазоламід; Сезолармідну гідрохлорид.  
Лікарські засоби з заспокійливою дією на серце: Ацекаїніду гідрохлорид; Ацетилхоліну хлорид; Актізомід; Аденозин; Аміодарон; Апріндин; Апріндину гідрохлорид; Артїліду фумарат;
- 50 Азиміліду дигідрохлорид; Бідізомід; Букаїніду малеат; Букромарон; Бутопрозину гідрохлорид; Капобенат натрію; капобенова кислота; Цифенлін; Цифенліну сукцинат; Клофілію фосфат; Дизобутамін; Дизопірамід; Дизопірамідну фосфат; Дофетилід; Дробулін; Едіфолону ацетат; Емілію тозилат; Енкаїдину гідрохлорид; Флекаїніду ацетат; Ібутіліду фумарат; Індекаїніду гідрохлорид; Іпазіліду фумарат; Лорайміну гідрохлорид; Лоркаїніду гідрохлорид; Меобентину
- 55 сульфат; Мексилетину гідрохлорид; Модекаїнід; Моріцизин; Оксірамід; Пірменолу гідрохлорид; Піролазамід; Пранолію хлорид; Прокаїнамідну гідрохлорид; Пропафенону гідрохлорид; Пірінолін; Квіндонію бромід; Квінідину глюконат; Квінідину сульфат; Рекаїнаму гідрохлорид; Рекаїнаму тозилат; Різотиліду гідрохлорид; Ропітоїну гідрохлорид; Сематиліду гідрохлорид; Сурікаїніду малеат; Токаїнід; Токаїніду гідрохлорид; Транскаїнід.

- Кардіотоніки: Актодігін; Амрінон; Беморадан; Бутопамін; Карбазеран; Карсатрину сукцинат; Дезланорид; Дігіталіс; Дігітоксин; Дігосин; Добутамін; Добутаміну гідрохлорид; Добутаміну лактобонат; Добутаміну тартрат; Еноксимон; Імазодану гідрохлорид; Індолідан; Ізомазолу гідрохлорид; Левдобутаміну лактобонат; Ліксазину сульфат; Медоринон; Мілпринон; 5 Пелринону гідрохлорид; Пімобендан; Піроксимон; Пріноксодан; Просциларідин; Квазинон; Тазололу гідрохлорид; Веснарінон.
- Серцево-судинні препарати: Допексамін; Допексаміну гідрохлорид.
- Жовчогінні препарати: Дегідрохолева кислота; Фенцибутирол; Гимекромон; Піпрозолін; Сінкалід; Токамфіл.
- 10 Холінергічні препарати: Ацеклідін; Бетанехолу хлорид; Карбахол; Демекарію бромід; Декспантенол; Ехотіофату йодид; Ізофлуорофат; Метахоліну хлорид; Неостігмину бромід; Неостігмину метилсульфат; Фізостігмін; Фізостігмину саліцилат; Фізостігмину сульфат; Пілокарпін; Пілокарпіну гідрохлорид; Пілокарпіну нітрат; Пирідостігмину бромід.
- Холінергічні агоністи: Ксаномелін; Ксаномеліну тартрат.
- 15 Деактиватори холінестерази: Обідоксиму хлорид; Пралідоксиму хлорид; Пралідоксиму йодид; Пралідоксиму мезилат.
- Сосцидіостат (премікс з широким антибіотичним впливом на грампозитивні бактерії, спеціально для соссобактеріа): Арпріноцид; Наразин; Семдураміцин; Семдураміцин натрію.
- Когнітивний активатор: Ерголоїду мезилати; Пірацетам; Прамірацетаму гідрохлорид; 20 Прамірацетаму сульфат; Такрину гідрохлорид.
- Когнітивні підсилювачі: Безипірдину гідрохлорид; Лінопірдин; Сібопірдин.
- Агоніст рецептора допаміну: каберголін (Достінекс).
- Гормони: Диетилстилбестрол; Прогестерон; 17-гідрокси прогестерон; Медроксипрогестерон; Норгестрел; Норетинодрел; Естрадіол; Мегестрол (Мегаце); Норетиндрон; Левоноргестрел; 25 Етиндіол; Етиніл естрадіол; Местранол; Естрон; Еквілін; 17-альфа-дигідроеквілін; еквіленін; 17-альфа-дигідроеквіленін; 17-альфа-естрадіол; 17-бета-естрадіол; Лейпролід (Юпрон); Глюкагон; Тестолактон; Кломіфен; Нап менопаузальні гонадотропіни; людський хоріонічний гонадотропін; Урофолітропін; Бромокриптин; Гонадорелін; гормон, вивільнючий лютеїнізуючий гормон і аналогі; Гонадотропіни; Даназол; Тестостерон; Дегідроепіандростерон; Андростенедіол; 30 Дигідротестостерон; Релаксин; Окситоцин; Вазопресин; Фолікулостатин; фолікулярний регуляторний білок; Гонадотриніни; інгібітор дозрівання ооцитів; інсуліновий фактор росту; гормон стимулюючий фолікули; лютеїнізуючий гормон; Тамоксифен; Кортикореліновий овечий трифутат; Косинтропін; Метогест; гіпофіз, задній; Серактиду ацетат; Соіалапор; Соматрем; Соматропін; Соменопор; Сомідобов.
- 35 Активатори пам'яті: Димоксаміну гідрохлорид; Рибамінол.
- Підсилювач ментальної функції: Анірацетам.
- Регулятор настрою: Фенгабін.
- Нейролептики: Дуоперону фумарат; Рісперидон.
- Нейропротектор: Дізоцилпіну малеат.
- 40 Психотропний препарат: Мінаприн.
- Релаксанти: Адифеніну гідрохлорид; Алкуронію хлорид; Амінофілін; Азумолен натрію; Баклофен; Бензоктаміну гідрохлорид; Карізопродол; Хлорфенезину карбамат; Хлорзоксазон; Цинфлумід; Цінамедрин; Клоданолен; Циклобензаприну гідрохлорид; Дантролен; Дантролен натрію; Феналанід; Феніріполу гідрохлорид; Фетоксилату гідрохлорид; Флавоксату гідрохлорид; 45 Флетазепам; Флуметрамід; Флуразепаму гідрохлорид; Гексафлуоренію бромід; Ізоміламіну гідрохлорид; Лорбамат; Мебеверину гідрохлорид; Мезуприну гідрохлорид; Метаксалон; Метокарбамол; Метиксену гідрохлорид; Нафоміну малат; Нелезаприну малеат; Папаверину гідрохлорид; Піпоксолану гідрохлорид; Квінктолат; Рітодрин; Рітодрину гідрохлорид; Ролодин; Теофілін натрію гліцинат; Тіфенамілу гідрохлорид; Ксилобам.
- 50 Седативні/снодійні препарати: Алобарбітал; Алонімід; Алпразолам; Амобарбітал натрію; Бентазепам; Бротізолам; Бутабарбітал; Бутабарбітал натрію; Буталбітал; Капурид; Карбоклорал; Хлорал бетаїн; Хлорал гідрат; Хлордіазепоксиду гідрохлорид; Клоперидону гідрохлорид; Клоретат; Ципразепам; Декскламолу гідрохлорид; Діазепам; Дихлоралфеназон; Естазолам; Ерхлорвінол; Етомідат; Фенобам; Флунітразепам; Фосазепам; Глютетимід; 55 Галазепам; Лорметазепам; Меклоквалон; Мепробамат; Метаквалон; Мідафлур; Паральдегід; Пентобарбітал; Пентобарбітал натрію; Перлапін; Празепам; Квазепам; Реклазепам; Ролетамід; Секобарбітал; Секобарбітал натрію; Супроклон; Талідомід; Траказолат; Трепіпаму малеат; Триазолам; Трицетамід; Триклофос натрію; Триметозин; Улдазепам; Залеплон; Золазепаму гідрохлорид; Золпідему тартрат.
- 60 Антагоністи серотоніну: Алтансерину тартрат; Амесергід; Кетансерин; Рітансерин.

Інгібітори серотоніну: Ціансерину гідрохлорид; Фенклонін; Фоназину мезилат; Ксиламідину тозилат.

Антагоніст рецептора серотоніну: Тропансерину гідрохлорид.

5 Симулятори: Амфонелова кислота; Амфетаміну сульфат; Ампицину сульфат; Арбутаміну гідрохлорид; Азабон; кофеїн; Церулетид; Церулетиду диетиламін; Цісаприд; Дазоприду фумарат; Декстроамфетамін; Декстроамфетаміну сульфат; Дифлуаніну гідрохлорид; Димефліну гідрохлорид; Доксапраму гідрохлорид; Етриптаміну ацетат; Етаміван; Фенетиліну гідрохлорид; Флубанілату гідрохлорид; Флуротил; Гістаміну фосфат; Індриліну гідрохлорид; Мефексамід; Метамфетаміну гідрохлорид; Метилфенідату гідрохлорид; Пемолін; Піровалерону  
10 гідрохлорид; Ксамотерол; Ксамотеролу фумарат. Синергіст: Проадифену гідрохлорид.

Тиреоїдний гормон: Левотироксин натрію; Ліотиронін натрію; Ліотрікс.

Тиреоїдний інгібітор: Метімазол; Пропілітіурацил.

Тироміметик: Тіромедан гідрохлорид.

Препарат для лікування церебральної ішемії: Декстрорфан.

15 Вазоконстриктори: Ангіотензин амід; Феліпресин; Метісергид; Метісергиду малеат.

Вазодилататори: Алпростадил; Азоклорзин гідрохлорид; Баметану сульфат; Бепридилу гідрохлорид; Бутеризин; Цетієдилу цитрат; Хромонару гідрохлорид; Клонітрат; Ділтiazему гідрохлорид; Дипіридамо; Дропреніламін; Еритритилу тетрагідрат; Фелопідін; Флунаризину гідрохлорид; Фостедил; Гексобендин; Інозитулу ніацинат; Іпроксаміну гідрохлорид; Ізосорбиду  
20 динітрат; Ізосорбиду мононітрат; Ісоксуприну гідрохлорид; Лідофлазин; Мефенідил; Мефенідилу фумарат; Мібефрадилу дигідрохлорид; Міофлазину гідрохлорид; Міксидин; Нафронілу оксалат; Нікардипіну гідрохлорид; Ніцерголін; Нікорандил; Нікотиніловий спирт; Ніфедипін; Німодипін; Нізолдипін; Оксфеніцин; Окспренололу гідрохлорид; Пентаеритритолу тетрагідрат; Пентоксифілін; Пентринітрол; Пергекселіну малеат; Піндолол; Пірсідомін;  
25 Преніламін; Пропатилу нітрат; Сулоктідил; Теродиліну гідрохлорид; Тіпропідилу гідрохлорид; Толазоліну гідрохлорид; Ксантинолу Ніацинат.

Аналізи і методи для тестування сполук за цим винаходом описуються тут і є відомими в цій галузі. Наприклад, дивись Lipra et al., патент США, публікація № 2006/0173-64 від 3 серпня 2006 р.

30 Даний винахід охоплює також лікування і попередження ожиріння, тобто забезпечення втрати ваги тіла і попередження набирання ваги. Ожиріння є розладом, який характеризується накопиченням в організмі надлишкового жиру. Ожиріння визнавалось як одна з провідних причин хвороби і стає глобальною проблемою. Підвищена частота ускладнень, таких як гіпертонія, незалежний від інсуліну цукровий діабет, артеріосклероз, дисліпідемія, певні форми  
35 раку, зупинка дихання уві сні і остеоартрит, пов'язувалась з підвищеним поширенням ожиріння в загальній популяції. В одному своєму аспекті даний винахід охоплює проведення суб'єкту, який того потребує, комбінаційної терапії для забезпечення втрати ваги тіла. Наприклад, суб'єкти з ІМТ понад 25 (25,0-29,9 вважаються надлишковою вагою) є кандидатами на таке лікування. В одному аспекті цього винаходу індивіди мають ІМТ понад 30 (30 і більше  
40 вважаються ожирінням). В іншому аспекті цього винаходу суб'єкту може пропонуватись лікування для попередження набирання ваги тіла. В одному варіанті здійснення індивіда інструктують приймати щонайменше одну сполуку за цим винаходом принаймні один раз на день і щонайменше другу сполуку за цим винаходом принаймні один раз на день. Така сполука може бути у формі таблетки, льодяника, рідини і т.п. В іншому аспекті цього винаходу третю  
45 сполуку також приймають щоденно. В одному варіанті здійснення сполуки можуть прийматись частіше, ніж один раз на день. В одному варіанті здійснення сполуки можуть прийматись рідше, ніж один раз на день. Дози можуть визначатись на основі того, що відомо в цій галузі, або того, що буде найкращим для суб'єкта даного віку, статі, стану здоров'я, ваги тіла і т.п. Сполуки, придатні для лікування ожиріння у відповідності до способів за цим винаходом, включають, не  
50 обмежуючись ними, топірамат, налтрексон і ондансетрон. Дивись Weber (патент США, публікація № 20070275970) і McElroy (патент США № 6,323,236) стосовно додаткової інформації і методики введення препаратів, придатних для лікування ожиріння, розладів, пов'язаних зі звиканням, розладів, пов'язаних з контролем над імпульсами, а також визначення схеми застосування.

55 Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи можуть бути приготовлені з неорганічних і органічних основ. Солі, отримані з неорганічних основ, включають, тільки в якості прикладу, солі натрію, калію, літію, амонію, кальцію і магнію. Солі, отримані з органічних основ, включають, не обмежуючись ними, первинні, вторинні і третинні аміни, такі як алкіл аміни, діалкіл аміни, триалкіл аміни, заміщені алкіл аміни, ди(заміщені алкіл) аміни, три(заміщені  
60 алкіл) аміни, алкеніл аміни, діалкеніл аміни, триалкеніл аміни, заміщені алкеніл аміни,

ди(заміщені алкеніл) аміни, три(заміщені алкеніл) аміни, циклоалкіл аміни, ди(циклоалкіл) аміни, три(циклоалкіл) аміни, заміщені циклоалкіл аміни, дизаміщені циклоалкіл аміни, тризаміщені циклоалкіл аміни, циклоалкеніл аміни, ди(циклоалкеніл) аміни, три(циклоалкеніл) аміни, заміщені циклоалкеніл аміни, дизаміщені циклоалкеніл аміни, тризаміщені циклоалкеніл аміни, арил аміни, диарил аміни, триарил аміни, гетероарил аміни, дигетероарил аміни, тригетероарил аміни, гетероциклічні аміни, дигетероциклічні аміни, тригетероциклічні аміни, змішані ди- і триаміни, де щонайменше два з заміщень на аміні є різними і вибраними з групи, що містить алкіл, заміщений алкіл, алкеніл, заміщений алкеніл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклоалкеніл, заміщений циклоалкеніл, арил, гетероарил, гетероциклічна сполука і т.п. Також включеними є аміни, де два з трьох заміщень, разом з азотом аміногрупи, утворюють гетероциклічну чи гетероарильну групу. Приклади придатних амінів включають, тільки в якості прикладу, ізопропиламін, триметил амін, диметил амін, три(ізопропил) амін, три(п-пропил) амін, етанол амін, 2-диметиламіноетанол, трометамін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, N-алкілглюкаміни, теобром, пурини, піперазин, піперидин, морфолін, N-етилпіперидин і т.п. Слід розуміти, що інші похідні карбонових кислот також придатні для здійснення цього винаходу, наприклад аміді карбонової кислоти, включаючи карбоксаміди, нижчі алкіл карбоксаміди, диалкіл карбоксаміди і т.п.

Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можуть бути приготовлені з неорганічних і органічних кислот. Солі, отримані з неорганічних кислот, включають солі соляної кислоти, бромисто-водневої кислоти, сірчаної кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти і т.п. Солі, отримані з органічних кислот, включають солі оцтової кислоти, пропіонової кислоти, гліколевої кислоти, піровиноградної кислоти, щавлевої кислоти, маленової кислоти, бурштинової кислоти, яблучної кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, лимонної кислоти, бензойної кислоти, коричнеї кислоти, мигдалевої кислоти, метансульфонової кислоти, етансульфонової кислоти, р-толуол-сульфонової кислоти, саліцилової кислоти і т.п.

#### Психосоціальне втручання і ведення

Комбінована фармакотерапія за цим винаходом може бути доповнена наданням суб'єктам певної форми психосоціального втручання та/або ведення, такого як "коротке лікування для посилення поведінкової піддатливості" (англійське скорочення BBCET). BBCET – це стандартизована, коротка (біля 15 хвилин) процедура посилення дотримання психосоціальної поведінки, що направляє втручання і акцентується на тому, що дотримання призначеної схеми фармакотерапії є вирішальним для зміни поведінки учасників щодо пиття (Johnson et al., Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. In: Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatment. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 282-301). Короткі втручання (Edwards et al., J. Stud. Alcohol. 1977, 38:1004-1031), такі як BBCET, довели свою корисність в лікуванні алкогольної залежності. BBCET була змодельованою для умов клінічного ведення в рамках сумісного випробування лікування депресії в Національному інституті ментального здоров'я, де ця процедура використовувалась як допоміжний до фармакотерапії засіб (Fawcett et al. Psychopharmacol Bull. 1987, 23:309-324). BBCET успішно використовувалась як платформа психосоціального лікування у випробуваннях ефективності топірамату в лікуванні алкогольної залежності, які проводились в одному місці і у кількох місцях (Johnson et al., Lancet. 2003, 361:1677-1685; Johnson et al., JAMA, 2007, 298:1641-1651). Здійснювалась ця процедура підготовленими клініцистами, включаючи медсестер вищої категорії та інших неспеціалістів. Постійність і узгодженість відпуску BBCET забезпечуються постійним навчанням персоналу і наглядом. BBCET є об'єктом інтелектуальної власності (Johnson et al., Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. In: Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatment. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, 282-301).

Даний винахід охоплює також використання схем психосоціального ведення, інших ніж BBCET, включаючи, але не обмежуючись ними, "когнітивна психотерапія для набуття навичок поведінкового копіювання" (CBT) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol. 1997;58:7-29), "терапія для посилення мотивації" (MET) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58:7-29), "дванадцяти-ступінчаста терапія покращання (анонімні алкоголіки)" (TSF) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58:7-29), "комбіноване поведінкове втручання" (CBI) (Anton et al., JAMA, 2006, 295:2003-2017) Medical Management (MM) (Anton et al., JAMA, 2006, 295:2003-2017), або the Biopsychosocial, Report, Empathy, Needs, Direct advice, and Assessment (BRENDA) model (Garbutt et al., JAMA, 2005,

293:1617-1625). Даний винахід охоплює також використання альтернативних втручань, таких як гіпноз чи акупунктура, в якості допоміжних засобів в лікуванні хвороби чи розладу, пов'язаних зі звиканням.

Програми психосоціального ведення можуть використовуватись до, під час і після лікування суб'єкта способом комбінаційної фармакотерапії за цим винаходом.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що методики психосоціального ведення, а також альтернативні втручання, такі як гіпноз чи акупунктура, можуть використовуватись також у поєднанні з комбінаційною фармакотерапією в лікуванні розладів, пов'язаних зі звиканням і контролем над імпульсами, інших ніж хвороби і розлади, пов'язані з алкоголем.

Даний винахід охоплює також використання комбінаційної фармакотерапії і поведінкового (психосоціального) втручання чи тренування в лікуванні інших розладів, пов'язаних зі звиканням та/або контролем над імпульсами.

Наприклад, розлад компульсивне переїдання (BED) характеризується дискретними періодами переїдання, під час яких споживаються великі кількості їжі в обмежений період часу, а відчуття контролю над харчовою поведінкою відсутнє. Повідомлялось, що особи з bulimia nervosa мають електроенцефалографічні відхилення і демонструють зменшене переїдання у відповідь на препарат проти епілепсії фенітоїн. Крім того, в контрольованих випробуваннях за участі пацієнтів з епілепсією топірамат асоціювався з пригніченням апетиту і втратою ваги, не пов'язаною з переїданням. Було показано також, що ондансетрон зменшує компульсивне переїдання.

BED є підкласом більшого класу ментальних розладів, які широко визначають як розлади контролю над імпульсами (ICD), які характеризуються шкідливою поведінкою, здійснюваною у відповідь на нездоланні устремління. Висувалось припущення, що ICD може бути пов'язаним з obsесивно-компульсивним розладом чи чимось подібним чи є однією з форм obsесивно-компульсивного розладу. Припускалось також, що ICD може бути пов'язаним з розладом настрою або може бути формою розладу афективного спектру, гіпотетичної родини розладів, які поділяють щонайменше одне спільне фізіологічне відхилення з великою депресією. В Діагностичному і статистичному довіднику ментальних розладів (DSM-IV) в якості суттєвої ознаки ICD вказана нездатність опиратись імпульсу, пориву чи устремлінню здійснити дію, що є шкідливою для даної особи чи для інших. При більшості ICD індивід має зростаюче відчуття напруження чи збудження перед здійсненням цієї дії, а потім відчуває задоволення, вдячність чи полегшення під час здійснення дії. Після того, як акцію здійснено, індивід може відчувати жаль чи вину. Розлади ICD віднесені до залишкової категорії "не класифікованих" розладів, які включають синдром періодичної втрати контролю (IED), клептоманію, ігроманію, піроманію, трихокриптоманію (патологічна тяга до висмикування власного волосся) та інакше не вказані розлади ICD. Прикладами не вказаних розладів ICD є компульсивне придбання речей чи шопінг, повторне самоушкодження, гіперсексуальний розлад і надмірне захоплення порнографією, тяжке кусання нігтів, компульсивне колування шкіри, розлади особистості з імпульсивними ознаками, дефіцит уваги/розлад гіперактивності, розлади харчової поведінки, які характеризуються компульсивним переїданням, і розлади, пов'язані з користуванням наркотиками.

Численні лікарські препарати можуть викликати фізичне та/або психологічне звикання. Найбільш відомі серед таких препаратів включають опіати, такі як героїн, опіум і морфін; симпатоміметики, включаючи кокаїн і амфетаміни; седативи-снодійні препарати, включаючи алкоголь, бензодіазепіни і барбітурати; і нікотин, який дає ефекти, подібні до опіоїдів і симпатоміметиків. Звикання до лікарських препаратів характеризується палким бажанням чи нав'язливою тягою приймати якийсь препарат і нездатністю обмежити його вживання. Крім того, залежність від препарату асоціюється з переносимістю препарату, втратою дії препарату після багаторазового введення і синдром відміни, з'явленням фізичних і поведінкових симптомів, коли препарат не приймають. Сенсibiliзація розвивається тоді, коли повторне введення препарату приводить до посилення реакції на кожну наступну дозу. Переносимість, сенсibiliзація і абстиненція є явищами, які засвідчують зміну в центральній нервовій системі внаслідок тривалого застосування препарату. Ця зміна мотивує індивіда з таким розладом продовжувати вживати препарат, не дивлячись на серйозні соціальні, правові, фізичні та/або професійні наслідки.

Розлади, пов'язані з дефіцитом уваги, включають, не обмежуючись ними, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, переважно неухвильний тип; розлад дефіциту уваги/гіперактивності, переважно гіперактивно-імпульсивний тип; розлад дефіциту уваги/гіперактивності, комбінований тип; розлад дефіциту уваги/гіперактивності ще не визначеного типу; кондуктивний розлад

(повторний прояв агресивної чи якоїсь іншої антисоціальної поведінки); опозиційно-зухвалий розлад та дезорганізовані розлади поведінки, які ще не дістали визначення.

Депресивні розлади включають, не обмежуючись ними, великий депресивний розлад, рецидивний; дистимічний розлад; депресивний розлад, інакше не визначений; і великий депресивний розлад, єдиний епізод.

Хвороба Паркінсона включає, але не обмежується ним, викликаний нейрореплетиком паркінсонізм.

Пов'язані зі звиканням розлади включають, не обмежуючись ними, розлади харчової поведінки, розлади контролю над імпульсами, розлади, пов'язані з алкоголем, розлади, пов'язані з ніотином, розлади, пов'язані з амфетаміном, розлади, пов'язані з марихуаною, розлади, пов'язані з кокаїном, ігromанію, статеві розлади, розлади, пов'язані з користуванням галюциногенами, розлади, пов'язані з препаратами, призначеними для вдихання, і розлади, пов'язані з опіоїдами, всі з яких класифікуються далі, як буде показано.

Розлади харчової поведінки включають, не обмежуючись ними, нейрогенну булімію, не проносний тип; нейрогенну булімію, проносний тип; і розлади харчової поведінки, інакше не визначені.

Розлади контролю над імпульсами включають, не обмежуючись ними, синдром періодичної втрати контролю, клептоманію, ігromанію, піроманію, трихокриптоманію та інакше не визначені розлади.

Розлади, пов'язані з ніотином, включають, не обмежуючись ними, залежність від ніотину, ніотинову абстиненцію і інакше не визначений розлад, пов'язаний з ніотином.

Розлади, пов'язані з амфетаміном, включають, не обмежуючись ними, залежність від амфетаміну, зловживання амфетаміном, амфетамінову інтоксикацію, амфетамінову абстиненцію, делірій, пов'язаний з амфетаміновою інтоксикацією, психотичний розлад з маренням, викликаний амфетаміном, психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний амфетаміном, розлад настрою, викликаний амфетаміном, тривожний розлад, викликаний амфетаміном, статеву дисфункцію, викликану амфетаміном, розлад сну, викликаний амфетаміном, пов'язаний з амфетаміном розлад, інакше не визначений, амфетамінову інтоксикацію і амфетамінову абстиненцію.

Розлади, пов'язані з марихуаною, включають, не обмежуючись ними, залежність від марихуани; зловживання марихуаною; інтоксикація, викликана марихуаною; делірій від інтоксикації, викликаної марихуаною; психотичний розлад, викликаний марихуаною, з маренням; психотичний розлад, викликаний марихуаною, з галюцинаціями; тривожний розлад, викликаний марихуаною; пов'язаний з марихуаною розлад, інакше не визначений; і інтоксикацію від марихуани.

Розлади, пов'язані з кокаїном, включають, не обмежуючись ними, залежність від кокаїну, зловживання кокаїном, кокаїнову інтоксикацію, кокаїнову абстиненцію, делірій від кокаїнової інтоксикації, психотичний розлад, викликаний кокаїном, з маренням; психотичний розлад, викликаний кокаїном, з галюцинаціями; розлад настрою, викликаний кокаїном, тривожний розлад, викликаний кокаїном, статеву дисфункцію, викликану кокаїном, розлад сну, викликаний кокаїном, пов'язаний з кокаїном розлад, інакше не визначений, кокаїнову інтоксикацію і кокаїнову абстиненцію.

Розлади від користування галюциногенами включають, не обмежуючись ними, залежність від галюциногенів, зловживання галюциногенами, інтоксикацію від галюциногенів, абстиненцію від галюциногенів, психотичний розлад, викликаний галюциногенами, з маренням; психотичний розлад, викликаний галюциногенами, з галюцинаціями; розлад настрою, викликаний галюциногенами, тривожний розлад, викликаний галюциногенами, статеву дисфункцію, викликану галюциногенами, розлад сну, викликаний галюциногенами, пов'язаний з галюциногенами розлад, інакше не визначений, інтоксикацію від галюциногенів і стійкий розлад сприйняття (повернення галюцинацій).

Розлади, пов'язані з препаратами, призначеними для вдихання, включають, не обмежуючись ними, залежність від препаратів, призначених для вдихання, інтоксикацію від препаратів, призначених для вдихання, делірій від інтоксикації, викликаної препаратами, призначеними для вдихання, психотичний розлад, викликаний препаратами, призначеними для вдихання, з маренням; психотичний розлад, викликаний препаратами, призначеними для вдихання, з галюцинаціями; тривожний розлад, викликаний препаратами, призначеними для вдихання; пов'язаний з препаратами, призначеними для вдихання, розлад, інакше не визначений; і інтоксикацію препаратами, призначеними для вдихання.

Розлади, пов'язані з опіоїдами, включають, не обмежуючись ними, залежність від опіоїдів, зловживання опіоїдами, інтоксикацію опіоїдами, делірій від інтоксикації опіоїдами, психотичний

розлад, викликаний опіоїдами, з маренням; психотичний розлад, викликаний опіоїдами, з галюцинаціями; тривожний розлад, викликаний опіоїдами, пов'язаний з опіоїдами розлад, інакше не визначений, інтоксикацію опіоїдами і абстиненцію від опіоїдів.

5 Тикові розлади включають, не обмежуючись ними, розлад Туретта, хронічний вокальний чи моторний тиковий розлад, мінущий тиковий розлад, інакше не визначений тиковий розлад, заїкуватість, аутистичний розлад і соматизацію.

Даний винахід охоплює також лікування щонайменше двох пов'язаних зі звиканням хвороб чи розладів або розладів контролю над імпульсами одночасно. Наприклад, даний винахід забезпечує одночасне лікування розладів, пов'язаних з алкоголем, і контроль за вагою тіла (дивись Приклади).

Даний винахід охоплює також використання сполук і способів комбінаційної терапії за цим винаходом за обставин, коли може бути застосоване примусове лікування. Наприклад, суд може вимагати, щоб суб'єкт пройшов лікування чи частину лікувальної програми з використанням сполук і способів комбінаційної терапії за цим винаходом як частину примусового лікування, пов'язаного зі зловживанням алкоголем, надмірним пияцтвом, вживанням наркотиків і т.п. Більш конкретно, даний винахід охоплює судові використання, коли суд буде вимагати, щоб суб'єкт, якого звинувачують в керуванні машиною напідпитку, був підданий способам за цим винаходом як частині взяття на поруки, направлення на пробацію, лікування і т.п.

Даний винахід охоплює також використання фармацевтичних композицій, які містять сполуки за цим винаходом, для здійснення способів за цим винаходом, причому ці композиції містять щонайменше одну відповідну сполуку і фармацевтично прийнятний носій.

Інші способи, придатні для здійснення даного винаходу, можна знайти, наприклад, в патенті США, публікація № 2006/0173064 (Lippa et al.), патенті США № 6,323,236 (McElroy), патенті США, публікація № 2007/0275970, патентній заявці PCT/US/2008/052628 (Johnson et al.), поданій 31 січня 2008 р., і патентній заявці PCT/US/2007/088100 (Johnson and Tiouririne), поданій 19 грудня 2007 р.

В одному варіанті здійснення композиція за цим винаходом може включати одну сполуку за цим винаходом. В іншому варіанті здійснення композиція за цим винаходом може включати більше ніж одну сполуку за цим винаходом. В одному варіанті здійснення частиною композиції можуть бути додаткові препарати чи сполуки, придатні для лікування інших розладів. В одному варіанті здійснення композиція, що містить тільки одну сполуку за цим винаходом, може вводиться в той самий час, що й інша композиція, що містить щонайменше одну іншу сполуку за цим винаходом. В одному варіанті здійснення різні композиції можуть вводиться в різний час. Коли композиція за цим винаходом містить тільки одну сполуку за цим винаходом, повинна використовуватись також додаткова композиція, яка містить щонайменше одну додаткову сполуку.

Фармацевтичні композиції, придатні для здійснення даного винаходу, можуть вводиться, наприклад, для доставки дози від 1 нг/кг/день до 100 мг/кг/день.

Фармацевтичні композиції, які використовуються в способах за цим винаходом, можуть вводиться, наприклад, системно у вигляді твердих оральних препаратів або як очні, ректальні, аерозольні, місцеві чи інші подібні препарати. Крім відповідних сполук, такі фармацевтичні композиції можуть містити фармацевтично прийнятні носії та інші інгредієнти, які поліпшують і полегшують введення лікарського препарату. Інші можливі форми препарату, такі як наночастки, ліпосоми, повторно ущільнені еритроцити і системи з імунологічною основою, також можуть бути використані для введення відповідної сполуки чи її аналогу, модифікації чи похідного у відповідності до способів за цим винаходом.

Сполуки, які ідентифікуються за допомогою будь-якого зі способів, описаних тут, можуть бути внесені в склад препарату і введені суб'єкту для лікування описаних тут хвороб. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що ці способи можуть бути використані також для лікування інших хвороб, розладів чи станів.

Термін "проліки" стосується препарату, який перетворюється на материнський препарат *in vivo*. Проліки використовуються часто, оскільки, в певних ситуаціях, їх вводити легше, ніж материнський препарат. Вони можуть, наприклад, бути біодоступними при оральному введенні, тоді як материнський препарат таким не являється. Проліки можуть також мати поліпшену розчинність в фармацевтичних композиціях, порівняно з материнським препаратом, чи можуть демонструвати кращі смакові якості, чи можуть легше вводиться в склад препарату. Прикладом проліків, без обмеження, могла б бути сполука за цим винаходом, яка вводиться як складний ефір ("проліки") для забезпечення проходження через клітинну мембрану, де розчинність у воді погіршує рухомість. Потім, всередині клітини, де розчинність у воді є корисною, ефір

метаболічно гідролізується до карбонової кислоти, активної сполуки. Ще одним прикладом міг би бути короткий пептид (поліамінокислота), зв'язаний з кислотною групою, який метаболізується з утворенням активної сполуки.

Даний винахід охоплює приготування і використання фармацевтичних композицій, які містять сполуку, придатну для лікування описаних тут хвороб, в якості активного інгредієнту. Така фармацевтична композиція може складатись тільки з активного інгредієнту і бути у формі, придатній для введення суб'єкту, або фармацевтична композиція може містити активний інгредієнт і один чи більше фармацевтично прийнятний носій, один чи більше додатковий інгредієнт чи якусь їх комбінацію. Активний інгредієнт може бути присутнім у фармацевтичній композиції у вигляді фізіологічно прийнятного складного ефіру чи солі, так як в комбінації з фізіологічно прийнятним катіоном чи аніоном, що є добре відомим спеціалістам в цій галузі.

Препарати з описаними тут фармацевтичними композиціями можуть бути приготовлені будь-яким способом, відомим або розробленим у майбутньому в галузі фармакології. Загалом, такі способи приготування включають етап поєднання активного інгредієнту з носієм або одним чи більше інших допоміжних інгредієнтів, після чого, коли це необхідно чи бажано, настають етапи формування і пакування продукту як однієї дози чи певної кількості доз.

Хоча наведені тут описи фармацевтичних композицій стосуються головним чином фармацевтичних композицій, що є придатними для етичного введення людям, спеціалістам в цій галузі має бути зрозумілим, що такі фармацевтичні композиції є загалом придатними для введення тваринам всіх видів. Модифікація фармацевтичних композицій, призначених для введення людям, з метою зробити їх придатними для введення тваринам може бути здійснена звичайним ветеринарним фармакологом з мінімальним, якщо взагалі в цьому буде потреба, експериментуванням. Суб'єкти, яким призначається введення фармацевтичних композицій за цим винаходом, включають, не обмежуючись ними, людей та інших приматів, ссавців, включаючи комерційно релевантних ссавців, таких як велика рогата худоба, свині, коні, вівці, кішки і собаки, а також птахи, включаючи комерційно релевантних птахів, таких як кури, качки, гуси і індички.

Одним видом введення, який охоплюється способами за цим винаходом, є парентеральне введення, яке включає, без обмеження, введення фармацевтичної композиції шляхом ін'єкції, введення композиції через хірургічний розріз, введення композиції через проникаючу через тканини, не хірургічну рану і т.п. Зокрема, парентеральне введення включає, без обмеження, підшкірну, інтраперитонеальну, внутрішньом'язову та інтрастернальну ін'єкцію, а також методи діалізного вливання в нирки.

Фармацевтичні композиції, які використовуються у способах за цим винаходом, можуть готуватись, пакуватись і продаватись у вигляді препаратів, придатних для орального, ректального, вагінального, парентерального, місцевого, легеневого, інтраназального, інгаляційного, зацічного, очного, інтратекального чи іншого шляху введення. Інші препарати, що також передбачаються, включають запроєктовані наночастки, ліпосомальні препарати, повторно ущільнені еритроцити, які містять активний інгредієнт, а також препарати на імунологічній основі.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може готуватись, пакуватись і продаватись насипом, розфасованою в дозовані форми для однократного введення або як певна кількість дозованих лікарських форм. Термін "доза для однократного введення", як він тут використовується, означає дискретну кількість фармацевтичної композиції, що містить наперед визначену кількість активного інгредієнту. Кількість активного інгредієнту є загалом рівною тій дозі активного інгредієнту, яка має бути введеною суб'єкту, або зручній частині цієї дози, такий як, наприклад, половина чи третина цієї дози.

Відносні кількості активного інгредієнту, фармацевтично прийнятного носія і будь-яких додаткових інгредієнтів у фармацевтичній композиції за цим винаходом можуть змінюватись в залежності від приналежності, розміру і стану суб'єкта, що лікується, а також від шляху, яким ця композиція має вводиться. Для прикладу, композиція може містити від 0,1 % до 100 % (в/в) активного інгредієнту.

Крім активного інгредієнту, фармацевтична композиція за цим винаходом може містити також один чи більше додаткових фармацевтично активних агентів. Зокрема, можливі додаткові агенти включають протиблювотні засоби і акцептори, такі як акцептори ціаніду і ціанату.

За допомогою відомої технології фармацевтична композиція за цим винаходом може вводиться в препарати для контрольованого чи пролонгованого вивільнення.

Препарати з фармацевтичною композицією за цим винаходом, призначені для орального введення, можуть готуватись, пакуватись і продаватись у вигляді дискретних твердих дозованих форм, включаючи, але не обмежуючись ними, таблетки, тверді чи м'які капсули, пакетики,



пігулки чи льодяники, кожна з яких містить наперед визначену кількість активного інгредієнту. Інші препарати, придатні для орального введення, включають, не обмежуючись ними, порошкові чи гранульовані препарати, водні чи олійні суспензії, водні чи олійні розчини або емульсії.

5 Як він тут використовується, термін "олійна" рідина означає таку рідину, яка являє собою рідку молекулу, що містить вуглець і демонструє менш полярний характер, ніж вода.

Таблетка, що містить активний інгредієнт, може виготовлятися, наприклад, пресуванням чи формуванням цього активного інгредієнту, факультативно з одним чи більше додатковими інгредієнтами. Таблетки можуть виготовлятися пресуванням у відповідному пристрої активного інгредієнту у вільно текучій формі, такий як порошок чи гранули, факультативно змішаного з чимось одним чи більше зі зв'язувальної речовини, лубриканту, наповнювача, поверхнево активного агента і агента для диспергування. Формовані таблетки можуть виготовлятися формуванням у відповідному пристрої суміші активного інгредієнту, фармацевтично прийнятної носія і щонайменше достатньої кількості рідини для зволоження цієї суміші.

15 Фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, які використовуються при виготовленні таблеток, включають, не обмежуючись ними, інертні розріджувачі, агенти для грануляції і дезінтеграції, зв'язувальні речовини і лубриканти. Відомі агенти для диспергування включають, не обмежуючись ними, картопляний крохмаль і натрію крохмаль гліколят. Відомі поверхнево активні агенти включають, не обмежуючись ними, натрію лаурил сульфат. Відомі розріджувачі 20 включають, не обмежуючись ними, кальцію карбонат, натрію карбонат, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, кальцію фосфат, кальцію гідрофосфат і натрію фосфат. Відомі агенти для грануляції і дезінтеграції включають, не обмежуючись ними, кукурудзяний крохмаль і альгінову кислоту. Відомі зв'язувальні речовини включають, не обмежуючись ними, желатин, гуміарабік, попередньо желатинований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон і гідроксипропил метилцелюлозу. Відомі лубриканти включають, не обмежуючись ними, магнію стеарат, стеаринову кислоту, кремнезем і тальк.

Таблетки можуть бути непокритими або можуть бути покритими за допомогою відомих методів для забезпечення відстроченої дезінтеграції в шлунково-кишковому тракті суб'єкта для більш пролонгованого вивільнення і всмоктування активного інгредієнта. Для прикладу, для 30 покриття таблеток може бути використаний такий матеріал, як гліцерину моностеарат чи гліцерину дистеарат. Також для прикладу, таблетки можуть покриватись з використанням способів, описаних в патентах США №№ 4,256,108; 4,160,452 і 4,265,874, для отримання таблеток з осмотично контрольованим вивільненням. Таблетки можуть мати в своєму складі підсолоджувач, ароматизатор, барвник, консервант чи якусь їх комбінацію щоб препарат був 35 фармацевтично елегантним і приємним на смак.

Тверді капсули, що містять активний інгредієнт, можуть виготовлятися з матеріалу, який у фізіологічних умовах піддається розкладанню, такого як желатин. Такі тверді капсули містять активний інгредієнт і можуть містити також додаткові інгредієнти, включаючи, наприклад, інертний твердий розріджувач, такий як кальцію карбонат, кальцію фосфат чи каолін.

40 М'які капсули, що містять активний інгредієнт, можуть виготовлятися з матеріалу, який у фізіологічних умовах піддається розкладанню, такого як желатин. Такі м'які желатинові капсули містять активний інгредієнт, який може змішуватись з водою чи олійним середовищем, таким як арахісова олія, рідкий парафін чи оливкова олія.

Лактулоза також може використовуватись в якості наповнювача, що вільно розкладається, коли сполуки за цим винаходом готуються як капсули.

Рідкі препарати з фармацевтичної композиції за цим винаходом, які призначаються для орального введення, можуть виготовлятися, пакуватися і продаватися в твердій чи рідкій формі або у формі сухого продукту, призначеного для розчинення у воді чи іншому придатному розчиннику перед використанням.

50 Рідкі суспензії можуть виготовлятися з використанням звичайних методів з отриманням суспензії активного інгредієнту у водному чи олійному середовищі. Водні середовища включають, наприклад, воду і ізотонічний сольовий розчин. Олійні середовища включають, наприклад, мигдалеву олію, оліїсті ефіри, етиловий спирт, рослинні олії, такі як арахісова, оливкова, кунжутна чи кокосова олія, і мінеральні олії, такі як рідкий парафін. Рідкі суспензії 55 можуть містити також один чи більше додаткових інгредієнтів, включаючи, але не обмежуючись ними, агенти для суспендування, агенти для диспергування чи зволоження, емульгатори, заспокійливі засоби, консерванти, буфери, солі, ароматизатори, барвники і підсолоджувачі. Олійні суспензії можуть додатково містити згущувач. Відомі агенти для суспендування включають, не обмежуючись ними, сироп з сорбіту, гідрогенізовані харчові жири, натрію альгінат, полівінілпіролідон, трагакантову камедь, гуміарабік, а також похідні целюлози, такі як 60

натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, метилцелюлоза і гідроксипропилметилцелюлоза. Відомі агенти для диспергування чи зволоження включають, не обмежуючись ними, природні фосфатиди, такі як лецитин, продукти конденсації алкілен оксиду жирною кислотою, аліфатичним спиртом з довгим ланцюгом, частковим ефіром, похідним від жирної кислоти і гекситолу, або частковим ефіром, похідним від жирної кислоти і ангідриду гекситолу (наприклад, поліоксиетилен стеарат, гептадекаетиленоксиетанол, поліоксиетилен сорбітол моноолеат і поліоксиетилен сорбітан моноолеат, відповідно). Відомі емульгатори включають, не обмежуючись ними, лецитин і гуміарабік. Відомі консерванти включають, не обмежуючись ними, метил, етил чи n-пропил парагідроксибензоати, аскорбінову кислоту і сорбінову кислоту. Відомі підсолоджувачі включають, наприклад, гліцерин, пропилен гліколь, сорбітол, сахарозу і сахарин. Відомі згущувачі для олійних суспензій включають, наприклад, бджолиний віск, твердий парафін і цетиловий спирт.

В одному аспекті цього винаходу препарат у формі сиропу чи еліксиру або для введення у формі крапель може містити активні інгредієнти разом з підсолоджувачем, який переважно має бути безкалорійним, і додатково метилпарабен чи пропилпарабен в якості антисептиків, ароматизатор і відповідний барвник.

Рідкі розчини активного інгредієнту у водному чи олійному розчиннику можуть готуватись суттєво так само, як рідкі суспензії, з тією основною різницею, що активний інгредієнт розчиняється, а не суспендується у розчиннику. Рідкі розчини фармацевтичної композиції за цим винаходом можуть містити кожний з компонентів, описаних для випадку приготування рідких суспензій, тільки зрозуміло, що агенти для суспендування не обов'язково будуть сприяти розчиненню активного інгредієнту в розчиннику. Водні розчинники включають, наприклад воду і ізотонічний сольовий розчин. Олійні розчинники включають, наприклад, мигдалеву олію, оліїсті ефіри, етиловий спирт, рослинні олії, такі як арахісова, оливкова, кунжутна чи кокосова олія, і мінеральні олії, такі як рідкий парафін.

Порошкоподібні і гранульовані форми фармацевтичного препарату за цим винаходом можуть готуватись за допомогою відомих методів. Такі препарати можуть вводитись безпосередньо суб'єкту, якщо вони використовуються для виготовлення, наприклад, таблеток, для наповнення капсул чи для приготування водної чи олійної суспензії або розчину з додаванням до них водного чи олійного середовища. Кожний з таких препаратів може додатково містити один чи більше агентів для диспергування чи зволоження, агент для суспендування і консервант. Додаткові речовини, такі як наповнювачі і підсолоджувачі, ароматизатори чи барвники, також можуть включатись в ці препарати.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна також приготувати, упакувати чи продати у формі емульсії олія-у-воді чи емульсії вода-в-олії. Олійною фазою може бути рослинна олія, така як оливкова чи арахісова олія, мінеральна олія, така як рідкий парафін, або їх комбінація. Такі композиції можуть додатково містити один чи більше емульгаторів, включаючи природні камеді, такі як трагакантова камедь чи гуміарабік, природні фосфатиди, такі як фосфатид соєвих бобів чи лецитину, складні ефіри чи часткові ефіри, похідні від комбінацій жирних кислот і ангідридів гекситолу, такі як сорбітан моноолеат, а також продукти конденсації таких часткових ефірів з оксидом етилену, такі як поліоксиетилен сорбітан моноолеат. Такі емульсії можуть містити також додаткові інгредієнти, включаючи, наприклад, підсолоджувачі чи ароматизатори.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна також приготувати, упакувати чи продати у формі, придатній для ректального введення. Така композиція може бути у формі, наприклад, супозиторію, препарату для клізми з утримуванням і розчину для зрошення прямої чи товстої кишки.

Препарат у формі супозиторію може бути виготовлений шляхом комбінування активного інгредієнту з не подразнюючою, фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, яка є твердою при звичайній кімнатній температурі (тобто, біля 20 °C) і рідкою при ректальній температурі суб'єкта (тобто, біля 37 °C у здорової людини). Придатні, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини включають, не обмежуючись ними, масло какао, поліетилен гліколі і різні гліцериди. Препарати у формі супозиторію можуть також містити різні додаткові інгредієнти, включаючи, але не обмежуючись ними, антиоксиданти і консерванти.

Препарати для клізми з утримуванням чи розчини для зрошення прямої чи товстої кишки можуть бути отримані шляхом комбінування активного інгредієнту з фармацевтично прийнятним рідким носієм. Як добре відомо в цій галузі, розчини для клізми можуть вводитись за допомогою спеціальних пристроїв, пристосованих до ректальної анатомії суб'єкта, і можуть міститись в цих пристроях. Препарати для клізми можуть також містити різні додаткові інгредієнти, включаючи, але не обмежуючись ними, антиоксиданти і консерванти.

Фармацевтичну композицію за цим винаходом можна також приготувати, упакувати чи продати у формі, придатній для вагінального введення. Така композиція може бути у формі, наприклад, супозиторію, імпрегнованого чи покритого матеріалом, що забезпечує введення у піхву, тампону, препарату для вагінального душу або гелю, крему чи розчину для зрошення піхви.

Методи для імпрегнації чи покриття матеріалу хімічною композицією є добре відомими в цій галузі і включають, не обмежуючись ними, методи відкладання чи зв'язування хімічної композиції на поверхні, методи включення хімічної композиції в структуру матеріалу під час синтезу цього матеріалу (як у випадку матеріалу, що розкладається в фізіологічних умовах) і методи абсорбції водного чи олійного розчину або суспензії в матеріал-абсорбент з наступною сушкою чи без неї.

Препарати чи розчини для вагінального зрошення можна приготувати шляхом комбінування активного інгредієнту з фармацевтично прийнятним, рідким носієм. Як добре відомо в цій галузі, препарати для зрошення можуть вводиться за допомогою спеціальних пристроїв, пристосованих до вагінальної анатомії суб'єкта, і можуть міститись в цих пристроях. Препарати для зрошення можуть містити також додаткові інгредієнти, включаючи, але не обмежуючись ними, антиоксиданти, антибіотики, протигрибкові агенти і консерванти.

Як він тут використовується, термін "парентеральне введення" фармацевтичної композиції включає будь-який шлях введення, який характеризується фізичним порушенням тканини суб'єкта і введенням фармацевтичної композиції через це порушення тканини. Отже, парентеральне введення включає, не обмежуючись ними, введення фармацевтичної композиції шляхом ін'єкції цієї композиції, нанесення композиції через хірургічний розріз, нанесення композиції через не хірургічну рану, що проникає через тканину і т.п. Зокрема, парентеральне введення є задумане таким, щоб включати, не обмежуючись ними, підшкірну, інтраперитонеальну, внутрішньом'язову та інтрастернальну ін'єкцію, а також методи діалізного вливання в нирки.

Препарати фармацевтичної композиції, призначеної для парентерального введення, містять активний інгредієнт, комбінований з фармацевтично прийнятним носієм, таким як стерильна вода чи стерильний ізотонічний сольовий розчин. Такі препарати можуть готуватись, пакуватись чи продаватись у формі, придатній для болюсного введення чи для безперервного введення. Препарати для ін'єкції можуть готуватись, пакуватись чи продаватись в дозованій лікарській формі, такий як ампули чи розраховані на багато доз контейнери, які містять консервант. Препарати для парентерального введення включають, не обмежуючись ними, суспензії, розчини, емульсії в олійному чи водному середовищі, пасти, а також препарати з уповільненим вивільненням, що імплантуються, чи препарати, що піддаються біологічному розкладанню. Такі препарати можуть містити також один чи більше додаткових інгредієнтів, включаючи, але не обмежуючись ними, агенти для суспендування, стабілізації чи диспергування. В одному варіанті здійснення препарату для парентерального введення активний інгредієнт пропонується в сухій формі (тобто, у вигляді порошку чи гранул) перед парентеральним введенням розчиненої композиції.

Фармацевтична композиція може готуватись, пакуватись чи продаватись у формі стерильної, водної чи олійної суспензії чи розчину для ін'єкції. Ці суспензії чи розчин готуються у відповідності до стандартів цієї галузі і можуть містити, крім активного інгредієнту, додаткові інгредієнти, такі як агенти для диспергування, агенти для зволоження чи агенти для суспендування, описані тут. Такі стерильні ін'єкційні препарати можуть готуватись з використанням нетоксичних, парентерально прийнятних розріджувача чи розчинника, такого як вода чи, наприклад, 1,3-бутан діол. Інші прийнятні розріджувачі і розчинники, включають, не обмежуючись ними, розчин Рінгера, ізотонічний розчин натрію хлориду і нелетучі олії, такі як синтетичні моно- чи дигліцериди. Інші препарати для парентерального введення, що можуть бути використані, містять активний інгредієнт в мікрокристалічній формі, в формі ліпосом чи як компонент полімерної системи, яка піддається біологічній деструкції.

Композиції для уповільненого вивільнення чи імплантації можуть містити фармацевтично прийнятні, полімерні чи гідрофобні матеріали, такі як емульсія, іонообмінна смола, важкорозчинний полімер чи важкорозчинна сіль.

Препарати, призначені для місцевого застосування включають, не обмежуючись ними, рідкі чи напіврідкі препарати, такі як рідкі мазі, лосьйони, пасти, розчини чи суспензії. Препарати для місцевого застосування можуть містити, наприклад, від приблизно 1 % до приблизно 10 % (в/в) активного інгредієнту, хоча концентрація активного інгредієнту може бути і більш високою, що визначається межею його розчинності в розчиннику. Препарати для місцевого застосування можуть містити також один чи більше додаткових інгредієнтів, описаних тут.

Фармацевтична композиція може готуватись, пакуватись чи продаватись як препарат, призначений для легеневого введення через щічну кишеню. Такий препарат може включати сухі частки, які містять активний інгредієнт і які мають діаметр в межах від приблизно 0,5 до приблизно 7 нанометрів, а краще від приблизно 1 до приблизно 6 нанометрів. Такі композиції звичайно бувають у формі сухих порошків, які вводяться за допомогою пристрою, що містить резервуар для сухого порошку, в який може спрямовуватись потік стисненого газу для диспергування порошку, або за допомогою пристрою з самоподачею розчинника і контейнером для диспергування порошку, такого як пристрій, що містить активний інгредієнт, розчинений чи суспендований в киплячому при низькій температурі пропеленті в герметичному контейнері. Переважно, в таких порошках щонайменше 98 % часток за вагою мають діаметр понад 0,5 нанометрів і щонайменше 95% часток за вагою мають діаметр до 7 нанометрів. Краще, щоб щонайменше 95 % часток за вагою мають діаметр понад 1 нанометр і щонайменше 90 % часток за вагою мають діаметр до 6 нанометрів. Сухі порошкові композиції переважно включають твердий тонко дисперсний розріджувач, такий як цукор, і звичайно пропонуються в дозованій лікарській формі.

Пропеленти, що киплять при низькій температурі, загалом є рідкими пропелентами з температурою кипіння нижче 18,3 °C під атмосферним тиском. Загалом, пропелент може містити від приблизно 50 % до приблизно 99,9 % (в/в) композиції, а активний інгредієнт може складати від приблизно 0,1 % до приблизно 20 % (в/в) композиції. Пропелент може містити також додаткові інгредієнти, такі як рідкий неіонний чи твердий аніонний сурфактант або твердий розріджувач (переважно з таким самим розміром часток, що й частки, які містять активний інгредієнт).

Фармацевтичні композиції за цим винаходом, призначені для легеневого введення, можуть також містити активний інгредієнт у формі крапель розчину чи суспензії. Такі препарати можуть готуватись, пакуватись чи продаватись як водні чи розведені спиртові розчини чи суспензії, факультативно стерильні, що містять активний інгредієнт і можуть звичайно вводиться за допомогою будь-якого пристрою для розпилювання. Такі препарати можуть містити також один чи більше додаткових інгредієнтів, включаючи, але не обмежуючись ними, смакову добавку, таку як натрієва сіль сахарину, летучу олію, буферний агент, поверхнево активний агент чи консервант, такий як метилгідроксибензоат. Краплі, які доставляються цим шляхом введення, мають середній діаметр в межах від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів.

Препарати, описані тут як призначені для легеневого введення, є придатними також для інтраназального введення фармацевтичної композиції за цим винаходом.

Іншим препаратом, призначеним для інтраназального введення, є грубіший порошок, що містить активний інгредієнт і має середній діаметр часток від приблизно 0,2 до приблизно 500 нанометрів. Такий препарат вводиться у спосіб, яким нюхають тютюн, тобто швидким вдиханням через носові проходи порошку з контейнеру, утримуваного близько до ніздрів.

Препарати, призначені для назального введення, можуть містити, наприклад, від всього приблизно 0,1 % (в/в) і до 100 % (в/в) активного інгредієнту, а також один чи більше з описаних тут додаткових інгредієнтів.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може готуватись, пакуватись чи продаватись як препарат, призначений для защічного введення. Такі препарати можуть бути, наприклад, в формі таблеток чи льодяників, виготовлених звичайними методами, і можуть містити, наприклад, від приблизно 0,1 % (в/в) і до 20 % (в/в) активного інгредієнту, решту ж становить композиція, що розчиняється чи розкладається в роті, і факультативно один чи більше з описаних тут додаткових інгредієнтів. Альтернативно, препарати для защічного введення можуть включати порошок або розчин чи суспензію у вигляді аерозолі, які містять активний інгредієнт. Такі препарати у вигляді порошку або розчину чи суспензії у формі аерозолі переважно мають середній розмір часток чи крапель в межах від приблизно 0,1 до приблизно 200 нанометрів і можуть містити також один чи більше з описаних тут додаткових інгредієнтів.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може готуватись, пакуватись чи продаватись як препарат, призначений для очного введення. Такі препарати можуть бути, наприклад, в формі очних крапель, які містять, наприклад, від 0,1 % до 1,0 % (в/в) розчину чи суспензії активного інгредієнту у водному чи олійному рідкому носії. Такі краплі можуть містити також буферні агенти, солі або один чи більше з описаних тут додаткових інгредієнтів. Інші препарати, призначені для очного введення, які можуть бути використані, включають ті, що містять активний інгредієнт у мікрокристалічній формі чи у формі ліпосом.

Фармацевтична композиція за цим винаходом може готуватись, пакуватись чи продаватись як препарат, призначений для внутрішньослизового введення. Даний винахід пропонує сполуки для внутрішньослизового введення, які проходять чи всмоктуються через слизову оболонку.

Такий тип введення реалізується при оральному (ясенному, сублінгвальному, защічному і т.п.), ректальному, вагінальному, легеновому, назальному і т.п. всмоктуванні лікарських препаратів.

В певних аспектах цього винаходу сублінгвальне введення забезпечує перевагу для активних інгредієнтів, які в певних випадках, коли приймаються орально, піддаються суттєвому метаболізму першого проходження і ферментативному розкладанню печінкою, що призводить до швидкої втрати терапевтичної активності, що обумовлюється активністю печінкових ферментів, які перетворюють молекулу активного інгредієнту на неактивні метаболіти, або активність яких зменшується через таку біотрансформацію.

В певних випадках сублінгвальний шлях введення є здатним забезпечити швидкий початок дії внаслідок високої проникливості і васкуляризації щічної слизової оболонки. Більш того, сублінгвальне введення може також дозволити введення активних інгредієнтів, які звичайно не всмоктуються на рівні слизової оболонки шлунку чи травного тракту після орального введення або, альтернативно, які частково чи повністю розкладаються в кислому середовищі після прийому, наприклад, таблетки.

Методи виготовлення сублінгвальних таблеток, відомі в цій галузі, звичайно передбачають пряме пресування суміші порошків, що містить активний інгредієнт і допоміжні речовини для пресування, такі як розріджувач, зв'язувальна речовина, агент для дезінтеграції і ад'юванти. В альтернативному методі приготування активний інгредієнт і допоміжні речовини для пресування попередньо піддають сухій чи вологій грануляції. В одному аспекті цього винаходу активний інгредієнт розподіляється в масі таблетки. В публікації WO 00/16750 описується таблетка для сублінгвального використання, що швидко дезінтегрується і містить впорядковану суміш, в якій активний інгредієнт знаходиться у формі мікрочасток, приклеєних до поверхні водорозчинних часток суттєво більшого розміру, що слугують підтримкою для активних мікрочасток. Така композиція містить також мукоадгезивний агент. В публікації WO 00/57858 описується таблетка для сублінгвального використання, що містить активний інгредієнт, комбінований з шипучою системою, призначеною для поліпшення всмоктування, а також модифікатор pH.

Сполуки за цим винаходом можуть міститись в препараті чи фармацевтичній композиції, призначених для введення, яке забезпечує чи посилює всмоктування через слизову оболонку. Підсилювачі всмоктування через слизову оболонку включають, не обмежуючись ними, жовчну сіль, жирну кислоту, сурфактант чи спирт. В конкретних варіантах здійснення підсилювачем проникання можуть бути натрію холат, натрію додецил сульфат, натрію деоксихолат, тауродооксихолат, натрію глікохолат, диметилсульфоксид чи етиловий спирт. В іншому варіанті здійснення сполука за цим винаходом може комбінуватись з підсилювачем проникнення через слизову оболонку для забезпечення доставки цієї сполуки. Такий препарат може також готуватись з pH, оптимізованим у відношенні розчинності, стабільності препарату і всмоктування через слизову оболонку, таку як слизова оболонка носа, слизова оболонка рота, слизова оболонка піхви, слизова оболонка дихальних шляхів і слизова оболонка кишечника.

Щоб ще більше посилити доставку фармацевтичних агентів за цим винаходом через слизову оболонку, активний агент може містити також гідрофільну сполуку з низькою молекулярною вагою в якості основи чи допоміжної речовини. Такі гідрофільні сполуки з низькою молекулярною вагою забезпечують прохідне середовище, через яке водорозчинний активний агент, такий як фізіологічно активний пептид чи білок, може дифундувати через цю основу до поверхні тканин, де цей активний агент всмоктується. Така гідрофільна сполука з низькою молекулярною вагою факультативно поглинає вологу з слизової оболонки чи атмосфери введення і розчиняє водорозчинний активний пептид. Молекулярна вага гідрофільної сполуки з низькою молекулярною вагою загалом не перевищує 10000, а переважно не перевищує 3000. Показові гідрофільні сполуки з низькою молекулярною вагою включають поліолі сполуки, такі як оліго-, ди- і моносахариди, такі як сахароза, манітол, лактоза, L-арабіноза, D-еритроза, D-рибоза, D-ксилоза, D-маноза, D-галактоза, лактулоза, целобіоза, гентібіоза, гліцерин і поліетилен гліколь. Інші приклади гідрофільних сполук з низькою молекулярною вагою, використовуваних в якості носіїв за цим винаходом, включають N-метилпіролідон і спирти (наприклад, оліговініловий спирт, етиловий спирт, етилен гліколь, пропілен гліколь і т.п.). Ці гідрофільні сполуки з низькою молекулярною вагою можуть використовуватись окремо чи в комбінації з ще одним чи з іншими активними чи неактивними компонентами інтраназального препарату.

Коли фармацевтичний препарат з контрольованим вивільненням за цим винаходом додатково містить гідрофільну основу, з'являється багато опцій для включення. В якості прикладів гідрофільної основи наводяться гідрофільні полімери, такі як поліетилен гліколь і полівініл піролідон, цукрові спирти, такі як D-сорбітол і ксилітом, сахариди, такі як сахароза, мальтоза, лактулоза, D-фруктоза, декстран і глюкоза, сурфактанти, такі як гідрогенізована

поліоксиетиленом рицинова олія, вищі ефіри жирних кислот поліоксиетилен поліоксипропилен гліколь і поліоксиетилен сорбітан, солі, такі як натрію хлорид і магнію хлорид, органічні кислоти, такі як лимонна кислота і винна кислота, амінокислоти, такі як гліцин, бета-аланін і лізину гідрохлорид, а також аміносахариди, такі як меглумін. Перевагу віддають поліетилен гліколю, сахарозі і полівініл піролідону, а найбільше поліетилен гліколю. В даному винаході може використовуватись одна гідрофільна основа чи комбінація двох чи більше таких основ.

Даний винахід передбачає легеневе, назальне чи оральне введення через інгалятор. В одному варіанті здійснення інгалятор може видавати препарат відміреними дозами.

Інгалятор є пристроєм для самостійного введення пацієнтом щонайменше однієї сполуки за цим винаходом і являє собою аерозольний інгалятор (наприклад, назальний, оральний чи легеневий), який містить препарат з щонайменше однієї сполуки за цим винаходом і фармацевтично прийнятний агент для диспергування. В одному аспекті цього винаходу такий пристрій є мірним, щоб видавати кількість аерозольного препарату, що містить дозу щонайменше однієї сполуки за цим винаходом, ефективну для лікування хвороби чи розладу, охоплених цим винаходом. Агент для диспергування може бути сурфактантом, таким як, не обмежуючись ними, жирно-кислотні ефіри поліоксиетилену, жирно-кислотні спирти поліоксиетилену і жирно-кислотні ефіри поліоксиетилену сорбітану. Можуть використовуватись також сурфактанти на основі фосфоліпідів.

В інших варіантах здійснення аерозольний препарат пропонується у формі сухого порошкоподібного аерозольного препарату, в якому сполука за цим винаходом присутня як тонкодисперсний порошок. Такий порошкоподібний препарат може містити також об'ємоутворюючий агент, такий як, без обмеження ними, лактоза, сорбітол, сахароза і манітол.

В іншому конкретному варіанті здійснення аерозольний препарат є рідким аерозольним препаратом, який додатково містить фармацевтично прийнятний розріджувач, такий як, без обмеження ними, стерильна вода, сольовий розчин, забуферений сольовий розчин і розчин декстрази.

В подальших варіантах здійснення аерозольний препарат додатково містить щонайменше одну додаткову сполуку за цим винаходом в такій концентрації, щоб відмірена кількість аерозольного препарату, диспергована пристроєм, містила дозу цієї додаткової сполуки, яка є ефективною для пом'якшення симптомів хвороби чи розладу, про які тут йдеться, коли використовується в комбінації з щонайменше першою чи другою сполукою за цим винаходом.

Отже, даний винахід пропонує спосіб самостійного введення препарату для амбулаторного лікування пов'язаної зі звиканням хвороби чи розладу, наприклад хвороби чи розладу, пов'язаних з алкоголем. Таке введення може використовуватись в госпіталі, в медичному кабінеті чи поза госпіталем чи медичним кабінетом немедичним персоналом для самостійного введення препаратів.

Сполуки за цим винаходом можуть бути складовими препарату чи фармацевтичної композиції, призначених для назального введення. В іншому варіанті здійснення сполуки за цим винаходом можуть комбінуватись з підсилювачем проникання через слизову оболонку для більш ефективної доставки препарату. Такий препарат може також готуватись з рН, оптимізованим у відношенні розчинності, стабільності препарату, всмоктування через слизову оболонку носа та інших міркувань.

Капсули, блістери і картриджі для використання в інгаляторі чи інсуфляторі можуть містити порошкоподібну суміш запропонованих тут фармацевтичних композицій; відповідну порошкоподібну основу, таку як лактоза чи крохмаль; і модифікатор характеристик, такий як І-лейцин, манітол чи магнію стеарат. Лактоза може бути безводною чи у формі моногідрату. Інші придатні допоміжні речовини включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбітол, ксилітол, фруктозу і трегалозу. Фармацевтичні композиції, запропоновані тут для інгаляції/інтраназального введення можуть додатково містити відповідний ароматизатор, такий як ментол і левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин чи натрієва сіль сахарину.

Для введення шляхом інгаляції сполуки для використання у відповідності до способів за цим винаходом звичайно поставляються у формі спрею-аерозолі з упаковок під тиском чи розпилювачів з використанням відповідного пропеленту, наприклад дихлордифторметану, диоксиду вуглецю чи іншого придатного газу. У випадку аерозолі під тиском лікарська доза може визначатись за допомогою клапану, який видає відмірену кількість аерозолі. Капсули і картриджі, наприклад з желатину, для використання в інгаляторі чи інсуфляторі можуть містити порошкоподібну суміш лікарських препаратів і відповідну порошкоподібну основу, таку як лактоза чи крохмаль.

Як він тут використовується, термін "додаткові інгредієнти" включає, не обмежуючись ними, один чи більше з наступного: допоміжні речовини; поверхнево активні агенти; зв'язувальні

речовини; агенти для диспергування; інертні розріджувачі; агенти для грануляції і дезінтеграції; лубриканти; підсолоджувачі; ароматизатори; барвники; консерванти; композиції, що піддаються біологічному розкладанню, такі як желатин; водна основа і розчинники; олійна основа і розчинники; агенти для суспендування; агенти для диспергування чи зволоження; емульгатори; засіб, що зменшує подразнення; буфери; солі; згущувачі; наповнювачі; антиоксиданти; антибіотики; протигрибкові препарати; стабілізатори; і фармацевтично прийнятні полімерні чи гідрофобні матеріали. Інші "додаткові інгредієнти", які можуть включатись в фармацевтичні композиції за цим винаходом, є відомими в цій галузі і описаними, наприклад, в книзі Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, яку включено в цей опис за посиланням.

Типово, дози сполук за цим винаходом, які можуть вводитись тваринам, переважно людині, становлять від приблизно 1,0 мкг до приблизно 100 г на кілограм ваги тіла тварини. Точна доза, що вводиться, буде змінюватись в залежності від цілої низки факторів, включаючи, але не обмежуючись ними, вид тварини і тип хвороби, що лікується, вік тварини і шлях введення. Переважно, доза сполуки буде коливатись від приблизно 1 мг до приблизно 10 г на кілограм ваги тіла тварини.

Сполуки можуть вводитись суб'єкту часто – кілька разів на день, або рідше – один раз на день, один раз на тиждень, один раз на два тижні, один раз на місяць чи навіть один раз на рік чи рідше. Досвідчений спеціаліст легко встановить потрібну частоту введення дози з урахуванням низки факторів, таких як, не обмежуючись ними, тип і тяжкість хвороби, яка лікується, вид і вік тварини і т.п.

Даний винахід включає також набір, який містить сполуки за цим винаходом і інструктивний матеріал, який описує введення цих сполук. В іншому варіанті здійснення такий набір містить (переважно стерильний) розчинник, призначений для розчинення чи суспендування композиції за цим винаходом перед введенням сполуки ссавцеві.

Як він тут використовується, "інструктивний матеріал" включає публікацію, запис, схему чи будь-який інший засіб вираження, що може бути використаний для повідомлення про корисність сполук за цим винаходом в наборі для здійснення ослаблення різних хвороб і розладів, про які тут йдеться. Факультативно чи альтернативно, інструктивний матеріал може описувати один чи більше способів лікування хвороб чи розладів. Такий інструктивний матеріал набору за цим винаходом може, наприклад, бути прикріпленим до контейнеру, що містить сполуку за цим винаходом, чи супроводжувати контейнер, що містить сполуки. Альтернативно, інструктивний матеріал може поставлятися окремо від контейнеру з тим наміром, щоб інструктивний матеріал і сполука використовувались сумісно реципієнтом.

Релевантні послідовності нуклеїнових кислот і амінокислотні послідовності, які охоплюються даним винаходом, включають, не обмежуючись ними:

SEQ ID №: 1- Людський транспортер серотоніну (SLC6A4), послідовність нуклеїнових кислот (номер доступу в GenBank NM\_001045- 2775 bp mRNA)-

```

acagccagcgccgagggtgcctcagggcgagggcagcccgctgccagcccgga
ccagcctccccgcgcagcctggcaggtctcctggaggcaaggcgacctgctgcctct
cttgagaataacaaggggcttagccacaggagtgctggcaagtggaaagaagaacaaa
tgagtcaatcccgacgtgtcaatcccgacgatagagagctcgaggtgatccacaaatcc
aagcaccagagatcaattgggacctggcagatggacatcagtgctattactaacca
gcaggtaggagacgacgccctgaattctcagaagcagctatcagcgtgtgaagatggag
aagattgtcaggaaaacggagttctacagaaggtgttccacccaggggacaaagtgg
agtcggggcacaatatccaatgggtactcagcagttccaagtcctgtgcgggagatgaca
cacggcactctatccagcgaccaccaccaccctagtggctgagcttcatcaagggaac
gggagacctggggcaagaaggtggatttcctctcagtgattggctatgtgtggacc
tgggcaatgtctggcgcttcccctacatatgtaccagaatggaggggggcatcctcc
tcccctacaccatcatggccattttgggggaatcccgctctttacatggagctcgac
tgggacagtaccaccgaaatggatgcatttcaatatggaggaaaatctgccgattttca
aagggttggttatgccatctgcatttgcctttacattgcttctactacaacacca
tcatggcctgggctatactactctctcctcctcagggaccagctgccctggacca
gctgaagaactcctggaacactggcaactgcaccaattacttccgaggacaacatca
cctggaccctccattccacgtcccctgctgaagaatttaccagcgccacgtcctgcaga
tccaccggtctaaggggctccaggacctgggggcatcagctggcagctggccctctgca
tcatgctgatcttcaattatctactcagcatctggaaaggcgtcaagacctctggca
aggtggtgtgggtgacagccaccttcccttatcatccttctgtcctgtggtgaggg
gtgccacccctccctggagcctggaggggtgttctcttacttgaaacccaattggcaga
aactcctggagacaggggtgtggatagatgcagccgctcagatcttctctctgtggtc

```

cgggctttggggtcctgctggcttttctagctacaacaagttcaacaacaactgctacc  
 aagatgccctgggtgaccagcgtgggtgaactgcatgacgagcttcggttcgggattgtca  
 tcttcacagtgctcgggttacatggctgagatgaggaatgaagatgtgtctgaggtggcca  
 aagacgcagggtcccagcctcctctcatcacgtatgcagaagcgatagccaacatgccag  
 5 cgtccacttctttgcatcatcttcttctgatgtaatcacgctgggcttgacagca  
 cgtttcagggttgaggggggtgatcacggctgtgctggatgagttccacacgctggg  
 ccaagcgcggggagcggttcgtgctcgccgtgggtcatcacctgcttcttgatccctgg  
 tcacctgacttttgaggggctacgtgggaagctgctggaggagatgccacggggc  
 ccgagtgctcactgtcgctgatcgaagcagtcgctgtgtcttggtctatggcatca  
 10 ctgattctgcaggagcgtgaaggaaatgctcggttcagcccgggtggttctggagga  
 tctgctgggtggccatcagccctctgttctcctgttcatttgcagtttctgatga  
 gcccgccacaactacgactttccaataataattatccttactggagatcatctgggtt  
 actgcataggaacctcatcttcatcccccacatatagcttatcggttgatca  
 tctactccagggacattaaagagcgtattattaaaagtattacccagaaacaccaacag  
 15 aaattccttggtgggacatccgctgaatgctgtgtaacacactcaccgagaggaaaaag  
 gcttctccacaacctcctcctcagttctgatgaggcacgctgccttctcccctccaag  
 tgaatgagtttcagctaagcctgatgatggaaggccttctccacagggacacagctgt  
 gtgccagactcaaggcctccagccactatttccatggattcccctggacatatccca  
 tggtagactgtgacacagctgagctggcctattttggacgtgtgaggatgtggatggagg  
 20 tgatgaaaaccaccctatcatcagttaggattaggttagaatcaagtctgtgaaagtct  
 cctgtatcatttctggtatgacattggtatctgatatctgttcttctaaagggttc  
 actgttcatgaatacgtaaactgcgtaggagagaacagggatgctatctcgctagccata  
 tatttctgagtagcatatataattttattgctggaatctactagaaccttctaaccat  
 gtgctgctgtggcatcaggaaaggaagatgtaagaagctaaaatgaaaaatagtgtgtcc  
 25 atgcaaaaaaaaaa

SEQ ID №: 2- Людський транспортер серотоніну (SLC6A4), амінокислотна послідовність (номер доступу в GenBank NP\_001036; 630 залишків)-

mettplnsqkqlsacedgedcdqengvlqkvptpgdkvesgqisngysavpspgagddtr  
 hsiptatttlvaelhqgeretwggkvdflsvigvavdlgnvwrfpyicyqngggafllp  
 30 ytimaifggipfymelalgqyhrngcisiwrkicpifkgigyaiciiafyiasyyntim  
 awalyilissftdqlpwtscnswntgnctnyfsednitwlhstspaeefyrhvlqih  
 rskglqldggiswqlalcimliftviyfsiwkgvktsgkvvwtatfpyiiilsvllvrga  
 tlpawrgvlfylkpnwqklltgvwidaaaqiffslgpgfvgllafasyknfnncyqd  
 alvtsvncmstsfvsgfvitvlgymaemrnedvsevakdagpsllfityaeaiampas  
 35 tffaiifflmlitldstfaglegvitavldfphvwakrrerflavvitcfcgslvt  
 ltfggayvvlleeyatgpavltvalieavsvfwygitqfcrdvkemlgfsgpwwfwric  
 wvaisplflfiicsflmsppqlrlfqynpywsiilgycigtssficiptyaiyrlit  
 pgtfkeriiksitpetpteipcgdirlnav

SEQ ID №: 3 - SNP rs25531 прямий праймер- 5'-TCCT CCGCTTTGGCG CCTCTTCC-3' (прямий)

SEQ ID №: 4 - SNP rs25531 зворотний праймер- 5'-TGGGGGTTGCAGGGGA GATCCTG-3' (зворотний)

SEQ ID №: 5 - rs2891483 передній праймер- GCAGAAGCGATAGCCAACATG

SEQ ID №: 6 - rs2891483 зворотний праймер- CAAGCCCAGCGTGATTAACATC

45 SEQ ID №: 7 - rs2891483 зонд- CTTTCTTTGCC[C/A]TCATCT (представлений CTTTCTTTGCCNTCATCT в переліку послідовностей)

SEQ ID №: 8 - Перший праймер для ампліфікації повторного поліморфізму ділянки промотору 5'-HTTLPR 44 bp (пари основ)- 5'-CGT TGC CGC TCT GAA TGC CAG-3'

50 SEQ ID №: 9 - Другий праймер для ампліфікації повторного поліморфізму ділянки промотору 5'-HTTLPR 44 bp (пар основ)- 5'-GGA TTC TGG TGC CAC CTA GAC GCC-3'

SEQ ID №: 10 - SNP сайт поліморфізму SLC6A4 rs1042173-  
 GCCATATATTTTCTGAGTAGCATATA[G/T]AATTTTATTGCTGGAATCTACTAGA-(представлений  
 GCCATATATTTTCTGAGTAGCATATANAATTTTATTGCTGGAATCTACTAGA в переліку  
 послідовностей)

55 Інші методи і методики, придатні для здійснення цього винаходу, які не описані тут, є відомими спеціалістам в цій галузі – дивись, наприклад, міжнародну заявку РСТ/US2008/064232.

Без подальшого опису гадається, що спеціаліст в цій галузі зможе, використовуючи  
 попередній опис і наступні ілюстративні приклади, отримати і застосувати сполуки за цим  
 60 винаходом і реалізувати запропоновані способи. Отже, наступні робочі приклади в конкретному



плані показують варіанти здійснення даного винаходу, жодним чином не обмежуючи решту цього опису.

#### Приклади

Приклад 1: Кореляція між функціональним поліморфізмом в 3'UTR гену транспортеру серотоніну SLC6A4 і його зв'язком з активністю пияцтва

Визначали, чи асоціюється алельна зміна в поліморфізмі єдиного нуклеотиду (SNP) в межах припустимого сигналу поліаденілювання для звичайно використовуваного сайту 3'-поліаденілювання G2651T SNP (National Center for Biotechnology Information reference ID # rs1042173) гену транспортеру серотоніну SLC6A4 з відмінностями в тяжкості пияцтва серед алкоголіків, що звертаються за лікуванням. Для того, щоб встановити функціональну значимість G2651T/rs1042173 SNP, ми перевірили, чи асоціюється алельна зміна в цьому сайті зі змінами, які піддаються кількісній оцінці, рівня експресії мРНК і експресії білку 5-HT. Людський ген транспортеру серотоніну (SLC6A4) знаходиться в позиції 17q11.1-q12 хромосоми 17. G2651T/rs1042173 знаходиться в позиції 25, 549, 137 ексону 15. До того ж, 5-HTTLPR знаходиться в промоторі в позиції ~25, 588, 500 хромосоми. Послідовність 5'-фланкуючої ділянки цього гену відповідає послідовності за номером доступу X76753 в GenBank (дивись Neils et al., J. Neurochem., 66:2621, 1996).

#### Матеріали і методи

##### Суб'єкти

Всього 275 суб'єктів з залежністю від алкоголю (78,5 % чоловіків) у віці від 18 до 66 років взяли участь в цьому дослідженні, причому 198 з них брали участь в нашому попередньому дослідженні (Johnson et al., 2008). Всі ці суб'єкти вважались залежними від алкоголю (докладніше дивись далі) і були зараховані як частина випробовування фармакотерапії як способу лікування алкогольної залежності в Університеті Центру наук про здоров'я штату Техас і Університеті штату Вірджинія. Учасники були набрані за допомогою оголошень в газетах чи по радіо, і від кожного з них було отримано письмову поінформовану згоду, схвалену спостережними радами всіх закладів-учасників.

Алкогольну залежність діагностували з використанням структурованого клінічного опиту, взятого з Діагностичного і статистичного довідника з ментальних розладів, 4-те видання (American Psychiatric Association, 1994) розлади I вісі, який проводився підготовленим психологом. Всі суб'єкти мали бал  $\geq 8$  в тесті ідентифікації розладів, пов'язаних зі вживанням алкоголю (AUDIT) (Babor et al., 1992), який використовувався для скринінгу індивідів, що вживають алкоголь і мають пов'язані проблеми: тяжке пияцтво визначалось як вживання  $\geq 21$  стандартної порції/тиждень для жінок і  $\geq 30$  стандартних порцій/тиждень для чоловіків протягом 90 днів, що передували включенню в це дослідження. Відсутність вживання інших наркотиків підтверджувалась негативним токсикологічним дослідженням сечі на наркотики, амфетаміни чи седативні снодійні препарати перед включенням в дослідження. Суб'єкти, які відповідали наступним критеріям, виключались з дослідження: поточні психіатричні діагнози I вісі, інші ніж алкогольна чи нікотинова залежність; суттєві симптоми алкогольної абстиненції на основі переглянутої клінічним інститутом оцінки абстиненції стосовно алкогольної шкали (Sullivan et al., 1989), бал  $> 15$ ; клінічно значимі фізичні відхилення на основі фізичного обстеження, електрокардіограми, гематологічного аналізу, біохімії, включаючи визначення концентрації білірубину в сироватці, і аналізу сечі; стан вагітності чи лактації; лікування від алкогольної залежності за 30 днів і менше до включення в дослідження, і санкціоноване позбавлення волі чи втрата роботи внаслідок не отримання лікування від алкоголізму.

##### Оцінка пияцтва

Власні записи вживання алкоголю (вимірюваного в стандартних порціях) протягом 90 днів, що передували включенню в це дослідження, аналізувались з використанням методу хронологічного відстеження. Одна стандартна порція визначалась як 0,35 л пива, 0,15 л вина чи 0,04 л лікеру 80-градусної міцності. Інтенсивність пияцтва оцінювалась шляхом визначення середньої кількості випитих порцій на день пияцтва і середньої кількості порцій за день. Кількість порцій за день пияцтва визначалась як загальна кількість порцій, поділена на число днів пияцтва в межах 90 днів; середньої кількості порцій за день визначалась як загальна кількість порцій, поділена на 90 днів.

##### Екстракція і генотипування ДНК

10 мл крові відбирали у кожного суб'єкта у вихідний момент для отримання лейкоцитів і визначення генотипів 5-HTT. ДНК екстрагували за допомогою набору Gentra Puregene® kit (QIAGEN Inc., Valencia, CA). SNP для аналізів асоціації були відібрані з використанням бази даних National Center for Biotechnology Information (NCBI) dbSNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>) на основі їх функціонального потенціалу і частоти міnorного

алелю (MAF)  $\geq 0.05$ . Середня щільність SNP становить  $\sim 7$  кб. Докладну інформацію стосовно локалізації SNP, позицій на хромосомах, алельних варіантів, MAF і послідовностей праймеру/зонду підсумовано в Таблиці 1. Чотири з п'яти SNP (rs6354, rs6355, rs28914832 і rs1042173) були генотиповані з використанням аналізу генотипування TaqMan® SNP genotyping assays (Applied Biosystems, Foster City, CA). Умови полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) були наступними: 50 °C впродовж 2 хвилин, 95 °C впродовж 10 хвилин, 30 циклів з 95 °C впродовж 25 с і 60 °C впродовж 1 хвилини. Алелі кожного SNP визначались за допомогою приладу ABI PRISM® 7900HT (Applied Biosystems) і аналізувались з використанням програми система визначення послідовності (SDS).

Зразки ДНК від 77 суб'єктів, які не брали участі в нашому попередньому дослідженні, були піддані генотипуванню щодо алелів 5'-HTTLPR L/S, як раніше вже описувалось (Johnson et al., 2008).

Аналізи на SNP rs25531 здійснювались, як описано Wendland et al (2006). В кожному аналізі використовувався об'єм 20 мкл, а умови ПЛР були наступними: 15 хвилин при 95 °C, 35 циклів при 94 °C впродовж 30 с, 65,5 °C впродовж 90 с і 72 °C впродовж 60 с, з кінцевим етапом видовження 10 хвилин при 72 °C. Після цього 10 мкл продукту ПЛР двічі проварили з HpaII і BclI (5 О кожного; New England Biolabs, Ipswich, MA) при 20-мкл об'ємі реакції з додаванням NEBuffer 1 і альбуміну бичачої сироватки при 37 °C впродовж 5 годин. Насамкінець, 10 мкл продукту ПЛР, що залишився, і 20 мкл розчину рестрикційного ферменту піддали електрофорезу з 3,5 % агарозного гелю UltraPure™ (Invitrogen™, Carlsbad, CA) впродовж 1,5-2 годин при 100 В в буфері Tris/борат/етилендіамін тетраоцтова кислота і візуалізували з використанням забарвлення етидію бромідом (Sigma-Aldrich, St Louis, MO). Не урізаний продукт ПЛР і полосах, завантажених продуктами ПЛР, вареними з рестрикційним ферментом, виявлялись як "A" алель rs25531, а урізаний продукт на 402 bp (пари основ) виявлявся як "G" алель rs25531.

Аналізи наявності зв'язку з інтенсивністю пияцтва

Зв'язки індивідуальних SNP з інтенсивністю пияцтва (тобто, кількістю випитих порцій за день пияцтва і кількістю випитих порцій за день) аналізувались з використанням аналізу дисперсійного критерію у версії 9.1 SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC). Три генетичні моделі (адитивна, домінантна і рецесивна) були тестовані з використанням статі і віку в якості незалежних змінних. Попарне невірнізоване зчеплення (LD) серед всіх 6 поліморфізмів оцінювалось з використанням програми Haploview (Barrett et al., 2005). Всі зв'язки, які виявились достовірними, були скоректовані для множинних порівнянь у відповідності до поправки Bonferroni шляхом ділення рівня достовірності на кількість досліджуваних поліморфізмів.

Клонування, клітинна культура і трансфекція

Відмінності експресії алелів SNP (rs1042173), які демонстрували достовірний зв'язок з інтенсивністю пияцтва, були досліджені з використанням системи *in vitro*. Людський 5-HTT, що містив алель G rs1042173 в pBluescript II KS (-), був щедрим дарунком від професора Randy D. Blakely (Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN). Ця конструкція 5-HTT cDNA/Bluescript містила кодуєчу ділянку, а також обидві 5'- і 3'-нетрансльовані ділянки даного гену з загальною довжиною 2508 bp (пар основ). Таку конструкцію людського 5-HTT варили з HindIII/XbaI і субклонували в pcDNA3.1(-) (Invitrogen™), попередньо зварений з HindIII/XbaI, як описано Qian et al. (Qian et al., 1997). Щоб отримати плазмиду з алелем T rs1042173, плазмиду ДНК, що несе алель G, було піддано мутації з використанням спрямованої на сайт системи мутагенезу GeneTailor™ (Invitrogen™). Обидві конструкції були верифіковані щодо послідовності ДНК.

Клітини HeLa культивувались у повному середовищі [модифіковане Dulbecco середовище Eagle (HyClone, Logan, UT), 10 % GIBCO® фетальної бичачої сироватки (Invitrogen™), 100 О/мл пеніциліну і 100 мкг/мл стрептоміцину (Mediatech, Inc., Manassas, VA)] в 6-лункових планшетах і тримались у зволоженому інкубаторі при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub>. Після досягнення клітинами приблизно 80 % злиття, їх трансфікували одним з двох алелів (4 мкг плазмід на лунку) в 6-лункових культуральних планшетах з використанням Lipofectamine™ 2000 (Invitrogen™) у відповідності до інструкцій виробника. РНК і білки екстрагувались з клітин HeLa через 24 години після трансфекції.

Виділення РНК, зворотна транскрипція і кількісна полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі (qRT-PCR)

Загальну РНК екстрагували з клітин HeLa реагентом TRIzol® (Invitrogen™). Потенційну контамінацію ДНК було видалено обробкою зразків РНК вільною від РНази ДНазою I при 37 °C впродовж 30 хвилин. Кожний зразок РНК було зворотно транскрибовано *in vitro* з використанням SuperScript® II RT (Invitrogen™), щоб отримати кДНК. Ці зразки кДНК були транскрибовані з використанням аналізів експресії генів (Applied Biosystems), специфічних щодо мРНК 5-HTT, і

результуючу мРНК 5-HTT було визначено кількісно за допомогою системи виявлення послідовностей ABI PRISM® 7900HT. Комплекти праймер/зонд TaqMan® для гліцеральдегід-3-фосфат дегідрогенази (G3PDH) були використані в якості внутрішнього контролю, щоб нормалізувати експресію 5-HTT. Для кожного експерименту qRT-PCR використовували чотири зразки з алелем G, чотири зразки з алелем T і чотири контрольні зразки з тільки вектором pcDNA3.1 (-) в клітинних культурах від трансфекцій, здійснених в різні дні.

#### Аналіз вестерн блотинг

Буфер для радіоімунпреципітаційного аналізу [Tris-HCl (pH 7,4), 1 % NP-40, 150 mM NaCl, 0,25 % Na-деоксихолату і 1 mM EDTA] додавали до клітин HeLa після одноразового промивання цих клітин льодяним, забуференим фосфатом сольовим розчином. Концентрація білку в клітинних лізатах визначалась з використанням аналізу Bio-Rad (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). 15 мкг зразки завантажували на 10 % натрію додецил сульфатний-поліакриламідний гелі (30 % акриламід) в Tris-гліциновому буфері, що містить натрію додецил сульфат. Відділені білки потім за допомогою електрофорезу переносили на мембрани з нітроцелюлози (PerkinElmer, Waltham, MA) впродовж ночі при 25 мА. Мембрани блокували впродовж 1 години при кімнатній температурі з 2 % нежирного сухого молока, розведеного забуференим Tris сольовим розчином з буфером Tween® 20 (TBST), і промивали тричі, кожний раз по 10 хвилин, в буфері TBST, після чого їх інкубували впродовж ночі з першим антитілом (1:200) при 4 °C [поліклональний імуноглобулін G (IgG) кроля, який відповідає C-кінцю натрій-залежного 5-HTT людського походження (основний розчин 200 мкг/мл) (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA)]. Потім мембрани тричі промивали, кожний раз по 10 хвилин, в буфері TBST, і інкубували з вторинними антитілами (1:5000) [анти-кролячий IgG (кози), мічений пероксидазою хрому (PerkinElmer)], впродовж 1,5 години при кімнатній температурі. Гібридизовані мембрани промили в буфері TBST чотири рази, кожний раз по 10 хвилин, і виявляли імунореактивність білків за допомогою реактиву Western Lightning® Chemiluminescence Reagent Plus (PerkinElmer) і експонували на рентгенівську плівку. Білок тубулін використовувався в якості внутрішнього контролю, щоб контролювати розходження в завантаженні білків в кожній полосі. Моноклональне антитіло (мишаче моноклональне антитіло до  $\alpha$ -тубуліну) використовувалось в якості першого антитіла (1:2000), а анти-мишачий IgG використовувався як вторинне антитіло при вестерн блотинг на тубулін.

#### Денситометричний і статистичний аналіз

Плівки з вестерн блотингу сканувались на сканері UMAX (Techville, Inc., Dallas, TX) з використанням Adobe Photoshop (v. 6.0; Adobe Systems Inc., San Jose, CA), і оптична щільність алелів G і T, а також тубуліну визначалась за допомогою програми NIH Image (v. 1.61). Оптична щільність полос G і T, а також тубуліну визначалась кількісно за допомогою денситометрії. Фонова оптична щільність (площі, що оточує кожну полосу) визначалась у той самий спосіб, що й полос білку, і отримані величини віднімали від щільності, визначеної для полос білку. Відношення величин оптичної щільності алелів G і T до величин оптичної щільності тубуліну у відповідних зразках вираховували для того, щоб нормалізувати експресію алелів G і T транспортеру серотоніну 5-HTT. Для аналізу даних для білку з метою визначення достовірності відмінностей в експресії між алелями G і T використовувався t-тест Ст'юдента.

#### Результати

##### Генотипування і LD аналіз

В цьому дослідженні генотипуванню були піддані зразки ДНК від 275 залежних від алкоголю суб'єктів. З цих суб'єктів 165 були білими (43 жінки і 122 чоловіків), а 110 – латиноамериканцями (16 жінок і 94 чоловіків). Розподіли генотипів всіх п'яти SNP і 5-HTTLPR L/S алелів узгоджувались з рівновагою Hardy-Weinberg (Таблиця 1). Більш того, аналізи LD з використанням Haploview не виявили блоків гаплотипів серед цих п'яти SNP і поліморфізму 5-HTTLPR L/S згідно з критеріями Gabriel et al. (2002) ні у білих, ні у латиноамериканців, ні в об'єднаній популяції, відповідно (Fig. 1).

##### Зв'язки з самостійними вимірами пияцтва

Щоб виключити потенційні варіації, викликані етнічними відмінностями щодо інтенсивності пияцтва, підгрупи суб'єктів на основі етнічної приналежності аналізувались окремо стосовно всіх досліджуваних тут поліморфізмів. Серед поліморфізмів, що аналізувались індивідуально з використанням програми SAS (версія 9.1) щодо зв'язків з інтенсивністю пияцтва, тільки SNP rs1042173 в 3' UTR гену SLC6A4 демонстрував достовірний зв'язок з інтенсивністю пияцтва. Таблиця 2 показує демографічні дані і параметри пияцтва для когорти, проаналізованої щодо зв'язку з rs1042173. Жодного достовірного зв'язку не було виявлено для інших генетичних поліморфізмів і інтенсивності пияцтва ні у білих, ні у латиноамериканців, ні в об'єднаній популяції (дані не наведено).

Серед білих суб'єктів середня кількість випитих порцій за один день пияцтва достовірно відрізнялась серед ТТ, TG і GG генотипів ( $F=5,625$ ;  $p=0,004$ ). При використанні методу апостеріорних множинних порівнянь Tukey різниці між TG гетерозиготами і ТТ гомозиготами були статистично достовірними ( $d=4,721$ ;  $p=0,002$ ); однак різниці між TG гетерозиготами і GG гомозиготами такими не були ( $d=2,175$ ;  $p=0,20$ ). Коли ТТ і TG комбінувались і порівнювались з GG з використанням t-тесту Ст'юдента, середні значення достовірно не відрізнялись ( $t=0,32$ ;  $p=0,75$ ). Середні значення об'єднаних TG і GG (Фіг. 2А) були достовірно нижчими ніж середні значення ТТ ( $t=2,97$ ;  $p=0,003$ ). Це дозволяє припустити домінантний ефект алелю G над алелем Т. Різниця між середньою кількістю випитих порцій за один день пияцтва у G-носіїв і в групі генотипу ТТ становила  $2,59 \pm 0,87$  (95 % інтервал довірчості – від 0,879 до 4,297).

Раніше було показано, що естроген модулює синтез, вивільнення і метаболізм 5-HT (Bethea et al., 2002; Frackiewicz et al., 2000; Pivac et al., 2004). Відповідно, щоб перевірити вплив статі на ці зв'язки, ми повторили ці аналізи тільки на суб'єктах чоловічої статі. У білих чоловіків середня різниця щодо кількості випитих стандартних порцій за один день пияцтва між G-носіями і групою генотипу ТТ становила  $2,89 \pm 1,07$  (95 % інтервал довірчості – від 0,771 до 5,009), що було подібним до середньої різниці в об'єднаній групі білих чоловіків і жінок. Отже, ми не виявили достовірного впливу статі на зв'язки між генотипами rs1042173 кількістю порцій, випитих за один день пияцтва.

Серед суб'єктів, що були латиноамериканцями, ми не виявили достовірного ефекту генотипів rs1042173 на жодний з двох вимірів інтенсивності пияцтва – кількість порцій, випитих за один день пияцтва ( $F=0,935$ ;  $p=0,397$ ) і кількість порцій, випитих за один день ( $F = 0,299$ ;  $p = 0,74$ ).

Враховуючи, що поліморфізмові 5'-HTTLPR L/S надавали функціонального значення в багатьох опублікованих дослідженнях, ми дослідили потенційний ефект взаємодії 5'-HTTLPR L/S і алелів rs1042173 на інтенсивність пияцтва з використанням нового розробленого алгоритму для виявлення взаємодії ген-ген, названого методом генералізованого багатофакторного зниження розмірності (GMDR) (Lou et al. 2007). Наші GMDR аналізи не виявили достовірної взаємодії між цими двома функціональними SNP ( $P=0,623$ ).

Експресія мРНК 5-HTT в клітинах, трансфікованих плазмідною, що несе алелі Т чи G. Щоб дослідити чи здатні Т і G алелі rs1042173 призвести до різних рівнів експресії 5-HTT, ми трансфікували плазміди, що несуть Т і G алелі rs1042173, в клітини HeLa і визначали кількісно рівні мРНК з використанням аналізу qRT-PCR. Результати були проаналізовані щодо різниці між алелями за допомогою методу  $\Delta\Delta C_t$ , описаного Winer et al. (1999). На Фіг. 3А зображені середні рівні експресії мРНК 5-HTT для Т і G алелів з трьох незалежних експериментів з трансфекцією. Алель G дав суттєво вищий рівень експресії мРНК у порівнянні з алелем Т. В цих трьох незалежних експериментах трансфіковані алелем G клітини HeLa, порівняно з такими клітинами, трансфікованими алелем Т, завжди давали на  $>50\%$  вищий рівень мРНК 5-HTT, причому цей ефект був статистично достовірним ( $p<0,0001$ ).

Експресія білку 5-HTT в Т і G алелях SNP rs1042173

Щоб визначити, чи може пов'язана з алелем різниця щодо РНК бути трансльованою в білок, ми оцінювали алель-специфічну різницю в рівнях білку 5-HTT між цими двома алелями. Після нормалізації тубуліном на різницю в навантаженні ми встановили, що рівень білку 5-HTT з алелем G ( $0,137 \pm 0,006$ ) є достовірно вищим, ніж цей рівень з алелем Т ( $0,104 \pm 0,002$ ) ( $t=5,53$ ;  $p=0,005$ ; дивись Фіг. 3В). Ці результати було репродуковано в експериментах з вестерн блотингом з кількома незалежними реплікаціями. Слід зазначити, що експресія обох білків мРНК і 5-HTT відбувалась в одному напрямку – алель G асоціювався з вищими рівнями експресії мРНК і білку, ніж алель Т.

Обговорення

Отримані дані засвідчують, що rs1042173, SNP в 3' UTR гену SLC6A4 асоціюється з інтенсивністю пияцтва серед білих суб'єктів, залежних від алкоголю. За допомогою такого підходу, як спрямований на сайт мутагенез, було показано, що rs1042173 є функціональним поліморфізмом, який приводить до різниці в рівнях експресії 5-HTT в культурах клітин HeLa, причому алель G асоціювався з вищими рівнями експресії мРНК 5-HTT і рівнями експресії білку, ніж алель Т. З багатьох підходів, які використовуються для встановлення того, чи є поліморфізм функціональним, пряме порівняння рівня експресії між двома алелями через систему експресії *in vitro*, як в даному дослідженні, є однією з найбільш зручних молекулярних методик в цій галузі.

Залежні від алкоголю індивіди, які були носіями G алелю щодо rs1042173, демонстрували меншу інтенсивність пияцтва порівняно з тими, хто були гомозиготними у відношенні алелю Т. Суттєво, що середня інтенсивність пияцтва для обох цих алельних груп перевищувала поріг,

встановлений для важкого п'яцтва (тобто,  $\geq 5$  і  $\geq 4$  стандартних порцій за день для чоловіків і жінок, відповідно), і всі були залежними від алкоголю. На момент включення в дослідження суб'єкти в обох алельних групах статистично достовірно не відрізнялись у відношення середнього хронологічного віку і тривалості залежності від алкоголю. Тому є всі підстави припустити, що залежні від алкоголю індивіди з ТТ генотипом можуть становити підтип більш інтенсивних п'ятик серед алкоголіків європейського походження, що тяжко п'ють.

Це було перше дослідження, яке оцінювало функцію SNP rs1042173 в залежній від алкоголю популяції. Поліморфізм rs1042173 не тільки локалізується в можливому сайті сигналу поліаденілювання в 3' UTR гену 5-HTT, але й поблизу потенційного сайту зв'язування для мікроРНК miRNA-135 у відповідності до даних біоінформаційного прогнозування з використанням програми PicTag (Chen et al., 2006). Висувалось припущення, що варіант в цій локалізації може змінювати рівні експресії, впливаючи на стабільність мРНК (Battersby et al., 1999; Beaudoin et al., 2000; Chen et al., 2006). Наші дані отримали подальшу підтримку в двох публікаціях останнього часу. Перше дослідження, про яке повідомив Vallender et al. (2008), встановило, що функціональний гаплотип, що містить алель Т rs1042173, асоціюється зі збільшеною експресією мРНК в клітинах НЕК293, порівняно з гаплотипом, що містить алель G. Інше дослідження, про яке повідомили Lim et al. (2006), показало, що алель G збільшує дисбаланс алельної експресії (AEI) в трансформованих вірусом Епштейна-Барра лімфобластних клітинах, тоді як тканина варолієвого мосту людини зменшувала AEI для алелю G. Хоча рівні експресії, що асоціюються з кожним алелем rs1042173, не є стабільними в цих дослідженнях (можливо тому, що вони використовували різні репортерні гени та/або клітинні лінії), всі вони встановлюють, що поліморфізм rs1042173 є функціональним поліморфізмом.

Дані про відсутність зв'язку між генотипом rs1042173 і інтенсивністю п'яцтва у латиноамериканців, що відрізняється від такого зв'язку серед білих, хоча алельні частоти для алелів Т і G серед білих і латиноамериканців суттєво не відрізняються, дійсно дозволяють припустити можливість різної регуляції експресії гену в різних етнічних групах. Через відносно невеликий розмір когорти таке припущення має вважатись попереднім і таким, що вимагає підтвердження більш крупними дослідженнями.

Ці дані показують, що зв'язок між інтенсивністю п'яцтва і генотипом залишається достовірним у той самий спосіб навіть тоді, коли ми змінюємо період оцінки п'яцтва перед включенням в дослідження в межах від 14 до 90 днів (дані не наводяться). Стабільність цих результатів підкріплює наші дані.

Отримані дані дозволяють припустити ту можливість, що дві різні підгрупи алкоголіків, які звернулись за лікуванням, з алельними відмінностями в 3' UTR SNP rs1042173 можуть відрізнятись за інтенсивністю п'яцтва – ефект, який міг би асоціюватись з базовими відмінностями в експресії 5-HTT.

Таблиця 1

Біологічна інформація щодо п'яти SNP, які вивчались в цьому дослідженні

NCBI dbSNP ID	Фізична позиція	Позиція на хромосомі	Алелі	MAF			р-величини для відхилення від HWE <sup>b</sup>		Послідовності праймерів і зондів/ID контекстної послідовності праймерів і зондів ABI
				CEU <sup>a</sup>	Білі <sup>b</sup>	Латиноам. <sup>b</sup>	Білі	Латиноам.	
5-HTTLPR	Про- мотор	25,588,500	L (довг.)  S (корот.)	–	0,451	0,430	0,814	0,624	Пряма: TCCT CCGCTTTGGCG CCTCTTCC Зворотна: TGGGGGTT GCAGGGGA GATCCTG
rs25531	Про- мотор	25,588,472	A/G	0,100	0,065	0,079	0,999	1,000	Пряма: TCCT CCGCTTTGGCG CCTCTTCC Зворотна: TGGGGGTT GCAGGGGA GATCCTG Ці два

									алелі були визначені за допомогою рестрикційних ферментів Hpa11 i bcc1
rs6354	Ексон 2 (5' UTR)	25,574,024	T/G	0,295	0,202	0,158	0,319	1,000	C_1841706_10
rs6355	Ексон 3	25,572,936	C/G	0,025 (Ala/Gly)	0,022	0,026	1,000	1,000	C_11414113_20
rs28914832	Ексон 10	25,562,500	A/C	0,008 (Leu/Ile)	0,003	0,009	1,000	1,000	[Звичайний Taqman(R) SNP генотипуючий аналіз] Пряма: GCAGAAGCGA TAGCCAACATG Зворотна: CAAGCCCAGC GTGATTAACATC Зонд: CTTTCTTTGCC [C/A]TCATCT
rs1042173	Ексон 15 (3' UTR)	25,549,137	G/T	0,433	0,419	0,455	0,138	1,000	C_7473190_10

MAF, частота мінорного алелю; HWE, рівновага Hardy–Weinberg; ABI, Applied Biosystems (Foster City, CA).

<sup>a</sup> Європейська вибірка з проекту ХарМар.

<sup>b</sup> Дані цього дослідження.

Таблиця 2

Демографічні дані і параметри пияцтва в когорті, проаналізованій щодо rs1042173

	Білі				Латиноамериканці			
	ТТ	TG	GG	р-величина	ТТ	TG	GG	р-величина
Кількість суб'єктів	47	77	41	–	26	56	28	–
Стать (% чоловіків)	82,97	64,93	80,49	–	88,46	85,71	82,14	–
Вік (роки)	41,6 ± 1,66	42,36 ± 1,23	40,98 ± 1,52	0,62	37,08 ± 2,01	40,05 ± 1,22	38,82 ± 1,76	0,33
Вік початку проблемного пияцтва	29,74 ± 1,72	30,61 ± 1,25	28,37 ± 1,87	0,69	26,44 ± 1,67	26,82 ± 1,23	26,36 ± 1,87	0,91
Початкова кількість порцій за день пияцтва	11,17 ± 0,98	8,05 ± 0,47	9,58 ± 0,67	0,0043	9,99 ± 0,71	10,66 ± 0,67	9,76 ± 0,58	0,65
Початкова кількість порцій за день	8,99 ± 0,96	6,48 ± 0,44	7,72 ± 0,58	0,02	8,23 ± 0,75	7,52 ± 0,59	7,92 ± 0,55	0,74
Years of lifetime drinking	11,86 ± 1,32	11,75 ± 1,04	12,6 ± 1,4	0,56	10,63 ± 1,68	13,23 ± 1,2	12,64 ± 1,51	0,35

Величини є середніми ± СПС. Достовірні р-величини після корекції на множинне тестування наведені жирним шрифтом. "Роки пияцтва впродовж життя" вираховувались шляхом віднімання віку, в якому суб'єкт почав відчувати симптоми алкогольної залежності, від їх віку на час включення в це дослідження.

Відрегульована р-величина при рівні достовірності 0,05 становить 0,010.

## Бібліографія для Прикладу 1

American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.

5 Babor T.F., de la Fuente J.R., Saunders J., Grant M. (1992) AUDIT: The alcohol use disorders identification test, World health organization, Geneva, Switzerland.

Barrett et al., *Bioinformatics*, 2005, 21:263-265.

Battersby et al., *J Neurochem*, 1999, 72:1384-1388.

Beaudoin et al., (2000), *Genome Res* 10:1001-1010.

Bethea et al. (2002), *Front Neuroendocrinol* 23:41-100.

10 Bradley et al. (1997), *J Neurochem* 69:1356-1367.

Cargiulo T. (2007) *Am J Health Syst Pharm* 64(5 Suppl 3):S5-11.

Chen et al. (2006) *Hum Genet* 120:1-21.

Chen et al. (2006) *Nature Genetics* 38: 1452-1456

Dundon et al. (2004) *Alcohol Clin Exp Res* 28(7):1065-73.

15 Feinn et al., (2005), *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 133B(1):79-84.

Frackiewicz et al., (2000), *Ann Pharmacother* 34:80-88.

Gastfriend et al., (2007), *J Subst Abuse Treat* 33(1):71-80.

Goldman et al. (2005) *Nature Reviews/Genetics* 6:521-532.

Gill K, Amit Z. (1989) *Recent Dev Alcohol* 7:225-48.

20 Heils et al. (1996) *J Neurochem* 66:2621-2624.

Hu et al. (2005) *Alcohol Clin Exp Res* 29(1): 8-16.

Hu et al. (2006) *Am J Hum Genet* 78(5):815-26.

Johnson et al. (2004) *Alcohol Clin Exp Res* 28(2):295-301.

Javors et al. (2005) *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29(1):7-13.

25 Johnson et al. (2008) Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and severity of drinking? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(1):209-16.

Kweon YS, Lee HK, Lee CT, Lee KU, Pae CU. (2005) Association of the serotonin transporter gene polymorphism with Korean male alcoholics. *Journal of Psychiatric Research* 39:371-376.

LeMarquand et al. (1994) *Biol Psychiatry* 36:326-337.

30 Lim et al. (2006) Allelic expression of serotonin transporter (SERT) mRNA in human pons: lack of correlation with the polymorphism SERTLPR. *Mol Psychiatry* 11(7): 649-662.

Little et al. (1998) *Am J Psychiatry* 155:207-213.

Lou et al. (2007) *Am J Hum Genet* 80(6):1125-1137.

Makela P, Mustonen H. (2007) *Alcohol Alcohol* 42(6):610-7.

35 Mynett-Johnson et al. (2000) *Am J Med Genet* 96(6):845-9.

Ozaki et al. (2003) *Mol Psychiatry* 8(11):933-6.

Pivac et al. (2004) *Life Sci* 76:521-531.

Prasad et al. (2005) Human serotonin transporter variants display altered sensitivity to protein kinase G and p38 mitogen-activated protein kinase. *PNAS* 102(32):11545-11550.

40 Qian et al. (1997) Protein kinase C activation regulates human serotonin transporters in HEK-293 cells via altered cell surface expression. *J Neurosci* 17:45-57.

Ramamoorthy et al. (1993) Antidepressant-and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:2542-2546.

45 Sullivan et al. (1989) *Br J Addict* 84:1353-1357.

Talvenheimo et al. (1980). *J Biol Chem* 255:8606-8611.

Vallender et al. (2008) Functional variation in the 3' untranslated region of the serotonin transporter in human and rhesus macaque. *Genes, Brain Behav.* 2008 Aug;7(6):690-7

50 Wendland et al. (2006) Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psych.* 11:224-226.

Winer et al. (1999) *Anal Biochem* 270:41-49.

Wrase et al. (2006) *Cogn Affect Behav Neurosci* 6:53-61.

55 Приклад 2. Історія пияцтва у молодих з розладами, пов'язаними з алкоголем: Зв'язок між експресією транспортеру серотоніну в тромбоцитах і генотипами транспортеру серотоніну

Припускається, що функціональний контроль серотонінової системи частково регулюється відмінностями в експресії SERT (5-HTT) [15]. Ген, відповідальний за кодування експресії SERT, має функціональний поліморфізм на ділянці 5'-регуляторного промотору [16, 17]. Цей поліморфізм містить мутацію вставки/делеції з довгим (L) варіантом, що має 44 пари основ, які відсутні в короткому (S) варіанті. У здорових контрольних суб'єктів LL генотип, порівняно з S-

60

носіями (тобто, SS і SL генотипами), демонструє більше захоплення 5-HT в людські тромбоцити [18], лімфобласти [19] і більші кількості (що, наприклад, обумовлюється більшою експресією або меншим обміном) SERT в серотонінергічних нейронах ядер шва в мозку людини [20]. Якщо припустити, що індивіди з LL генотипом мають більшу швидкість експресії SERT, то ці індивіди мали б мати і більше захоплення 5-HT, ніжчі рівні інтрасиптичного 5-HT і, відповідно, зменшену інтрасинаптичну нейропередачу 5-HT in vivo і in vitro [16, 19].

Різна експресія транспортеру серотоніну у взаємодії з хронічним вживанням алкоголю може відігравати важливу роль в етіології і патогенезі алкоголізму [15, 21], особливо алкоголізму з раннім початком. Наприклад, підлітки з LL генотипом можуть мати специфічну уразливість, яка підвищує ризик розвитку алкоголізму [1, 22]. Дослідження сімейного ризику і популяційні дослідження підтримують цю гіпотезу. У вибірці з ризиком щодо алкогольної залежності LL генотип був більш поширеним серед тих, у кого розвинулась алкогольна залежність [23]. Ernouf з колегами [24] показали, що захоплення серотоніну (5-HT) тромбоцитами було більшим у батьків з алкогольною залежністю і їх дітей, порівняно з контрольними суб'єктами такого ж віку. Rausch з колегами [25] показали, що дорослі чоловіки, батьки яких є залежними від алкоголю, мають вищу середню  $V_{max}$  для захоплення 5-HT тромбоцитами, порівняно з FH-контрольними суб'єктами. В японській вибірці алкоголіки з L алелем (наприклад, з LL і LS генотипами) мали достовірно більш ранній початок алкогольної залежності, порівняно з тими, хто мав SS генотип [26]. В корейській чоловічій вибірці частота L-алелю була достовірно вищою серед індивідів з алкогольною залежністю, порівняно з контрольними суб'єктами [27]. Однак в європейських і мексикансько-американських вибірках SS генотип, а не LL генотип, асоціювався з антисоціальним типом алкоголізму [28, 29], так що генетичний ризик очевидно є не таким простим, як збільшений ризик від варіанту єдиного алелю, у відношенні алкогольної залежності. Нашою групою раніше повідомлялось, що захоплення 5-HT тромбоцитами є більшим серед чоловіків EOA, у порівнянні з чоловіками LOA і здоровими контрольними суб'єктами [30]. Хоча в здорових дорослих вибірках захоплення 5-HT тромбоцитами є більшим серед L-носіїв, у порівнянні з індивідами з SS генотипом [18], недавно нами було встановлено, що серед дорослих з хронічною алкогольною залежністю захоплення 5-HT і зв'язування 3H-пароксетину з SERT є зменшеними серед L-носіїв (наприклад, LL і LS), у порівнянні з SS гомозиготами [31], і ці зменшення 5-HT функції тромбоцитів були зв'язаними з роками пияцтва. Взяті разом, вищенаведені дані досліджень сімейного ризику і популяційних досліджень підтримують ту гіпотезу, що хронічне вживання алкоголю може бути "токсичним" для SERT і може зменшувати активність SERT у індивідів, що є L-носіями [15, 20, 22].

Нашою метою було визначити, що саме – генотип SERT (LL проти S-носіїв) диференціює підлітків з розладом, пов'язаним зі вживанням алкоголю (AUD), раннього початку у відношенні їх структури пияцтва чи їх серотонінергічна активність, вимірювана щільністю і функцією SERT в тромбоцитах. Перевірялись також взаємозв'язки між вимірами SERT в тромбоцитах і поточним пияцтвом та пияцтвом впродовж життя. Було висунуте припущення, що виміри зв'язування і функції SERT в тромбоцитах мають бути пов'язані з генотипом SERT, частково внаслідок відносно короткої історії вживання алкоголю. Більш конкретно, прогнозувалось, що підлітки з AUD повинні демонструвати вищу функцію SERT і щільність SERT при LL генотипі, порівняно з S-генотипами (LS, SS). Перевірялось також чи історія пияцтва, поточна кількість порцій, що випиваються, чи те і інше визначають, як генотип SERT змінює функцію SERT у підлітків з розладом, пов'язаним зі вживанням алкоголю.

#### Матеріали і методи

Учасники. Учасниками були молоді люди у віці 18-20 років і поточним розладом, пов'язаним і вживанням алкоголю, які не звертались за лікуванням. Діагноз зловживання алкоголем чи алкогольної залежності ставився учасникам на основі критеріїв з Діагностичного і статистичного довідника ментальних розладів, 4-те видання (DSM-IV; American Psychiatric Association, 1994). Всі добровольці мали хороший стан фізичного здоров'я (який визначався результатами повного фізичного обстеження, електрокардіограмою в межах норми і лабораторними скринінговими тестами в межах прийнятих параметрів); вживали щонайменше 3 стандартні порції за день пияцтва; мали при скринінгу нульовий рівень алкоголю в повітрі, що видихається; і грамотно володіли англійською. Критеріями виключення були поточний чи на протязі життя розлад, пов'язаний зі вживанням наркотику – DSM-IV розлад I осі, інший ніж розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю чи марихуани. Вживання заборонених наркотиків, інших ніж марихуана, впродовж минулих 30 днів було одним з критеріїв виключення. Психіатричні критерії виключення включали поточний великий депресивний розлад, біполярний розлад, посттравматичний стрес, психоз або гіперактивність з дефіцитом уваги (ADHD), які лікувались лікарськими засобами в межах попередніх 30 днів. Медичні критерії виключення включали



підвищені більше ніж в 4 рази від норми рівні печінкових ферментів та/або підвищений білірубін (>110 % за межі норми); серйозне одночасне медичне захворювання, що вимагає медичного втручання чи ретельного нагляду; клінічно значима алкогольна абстиненція; лікування від зловживання алкоголем чи алкогольної залежності в межах останніх 30 днів; або, для жінок, вагітність. Всі учасники давали письмову поінформовану згоду. Це дослідження було схвалене наглядовою радою Центру наук про здоров'я штату Техас.

Діагностичні критерії. Підготовлені терапевти використовували Інтерв'ю з дітьми для діагностики психіатричних синдромів (ChIPS), строго дотримувались критеріїв DSM-IV щодо психіатричних розладів і довели свою здатність бути точними і ставити правильний діагноз психіатричних розладів підліткам і молодим людям до 20-річного віку [32]. Поточні і набуті впродовж життя розлади, пов'язані зі вживанням наркотиків, діагностувались в ході структурованого клінічного інтерв'ю з використанням Діагностичного інтерв'ю з підлітками (ADI) [33, 34]. Головний дослідник усував розходження і встановлював достовірність інтерв'ю, використовуючи Діагностичний алгоритм для найкращої оцінки [35, 36], і контролював узгодженість самозвітів учасників впродовж всього дослідження. Повідомлювані випадки недавнього пияцтва і пияцтва впродовж життя встановлювались шляхом інтерв'ю з пацієнтом з використанням хронологічного відстеження [37].

Загальна постановка і методики. За експериментальною постановкою це було одномоментне поперечне поглиблене ретроспективне дослідження. Після початкового скринінгу у придатних для включення учасників брали кров для аналізу на функцію 5-HT тромбоцитів і генотипування. 50 мл крові брали від кожного учасника, щоб отримати тромбоцити для визначення захоплення 5-HT в інтактні тромбоцити і зв'язування пароксетину з мембранами тромбоцитів. Додатково брали 10 мл крові для встановлення генотипу SERT.

Суспензія тромбоцитів і приготування мембран тромбоцитів. 50 мл крові набирали в 60-мл поліпропіленові шприци, які містили 10 мл буферу кислота-цитрат-декстроза (ACD). Потім кров центрифугували при 150 g при 23 °C впродовж 20 хвилин в центрифугу Beckman TJ-6 для отримання збагаченої тромбоцитами плазми (PRP). Кількість тромбоцитів в PRP визначалась за допомогою лічильника Coulter моделі S-plus VI і регулювалась до  $3 \times 10^8$  тромбоцитів/мл шляхом додавання буферу для тромбоцитів (137 mM KCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 5,5 mM глюкози, 5 mM HEPES, pH 7,4) для приготування відрегульованої PRP тільки для експериментів з захоплення серотоніну. 3 мл відрегульованої PRP використовувались для експериментів з захоплення серотоніну, які здійснювались в день забору крові. Для приготування мембран тромбоцитів для експериментів зі зв'язування пароксетину використовувалась решта PRP. 1 мл розчину простагландину 12 (300 нг/мл) додавали на 1 мл PRP, щоб попередити втрату тромбоцитів під час центрифугування, після чого зразок центрифугували при 550 g. Отриманий осад тромбоцитів ресуспендували у буфері для тромбоцитів, після чого центрифугували при 35000 g. Осад мембран тромбоцитів ресуспендували в 1 мл буферу для тромбоцитів, після чого зберігали при 80 °C до дня аналізу для визначення зв'язування пароксетину.

Захоплення серотоніну в інтактні тромбоцити. Експерименти з захоплення 5-HT тромбоцитами були проведені у 21 учасника. Суспензія відрегульованої PRP використовувалась для визначення захоплення 5-HT тромбоцитами. Пробірки для аналізу готувались в дублікаті і містили <sup>3</sup>[H] 5-HT в шести різних концентраціях (від 62,5 нМ до 2000 нМ) і 100 мкМ паргіліну з 50 мкМ флуоксетину чи без нього. Ці пробірки інкубувались при 37 °C впродовж 5 хвилин, після чого запускали реакцію додаванням 100 мкл відрегульованої PRP, які містили 107 тромбоцитів. Пробірки інкубували додаткових 5 хвилин; потім реакцію гасили швидкою фільтрацією через фільтри Whatman GF/B з використанням харвестеру клітин Brandel Cell Harvester. Фільтри тричі промивали, використовуючи 5 мл льодяного буферу для промивання (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, і 20 mM етилен діамін тетра-оцтової кислоти (EDTA)). Потім фільтри поміщали в сцинтиляційні флакони, які містили 5 мл Beckman Ready Protein + рідина для підрахунку сцинтиляцій, і негайно починали підрахунок. Специфічне захоплення вираховували відніманням загального захоплення від неспецифічного захоплення (пробірки з флуоксетином). Максимальна швидкість захоплення 5-HT ( $V_{max}$ ) в тромбоцити виражалась як фмоль 5-HT/хв. $\cdot 10^7$  тромбоцитів, а константа рівноваги ( $K_m$ ) як нМ.  $K_m$  і  $V_{max}$  вираховувались з використанням одно-сайтової гіперболічної функції в програмі Prism 4 за Graph Pad™.

Зв'язування пароксетину з мембранами тромбоцитів. Мембрани тромбоцитів були використані для оцінки зв'язування пароксетину з тромбоцитами. Пробірки для аналізу готувались в дублікаті і містили інкубаційний буфер (50 mM Tris-HCl, 5 mM KCl і 120 mM NaCl) і <sup>3</sup>[H] пароксетин в 6 різних концентраціях (від 0 до 2 нМ) з 150 mM флуоксетину чи без нього. Дійсна концентрація пароксетину в кожній пробірці визначалась з використанням 40-мл аліквоти, взятої з кожної пробірки перед додаванням мембран тромбоцитів. Експеримент

запускали додаванням 80 мг білку мембран тромбоцитів, після чого пробірки інкубували впродовж 1 години при 23 °C. Реакцію гасили додаванням льодяного буферу для промивання (50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, і 20 mM етилен діамін тетра-оцтової кислоти (EDTA)) і швидкою фільтрацією через фільтри Whatman GF/B, оброблені 0,3 % поліетиленіміну з використанням харвестеру клітин Brandel Cell Harvester. Фільтри тричі промивали, використовуючи льодяний буфер для промивання, сушили впродовж ночі, поміщали в сцинтиляційні флакони, які містили 5 мл Beckman Ready Protein + рідина для підрахунку сцинтиляцій, і підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику Beckman LS-6500. Дезінтеграції за хвилину (DPM) від 40-мл аліквот переводились в нМ пароксетину, щоб отримати дійсну концентрацію в кожній пробірці. Загальне і неспецифічне зв'язування пароксетину наносили на графік проти кожної дійсної концентрації. Специфічне зв'язування вираховували шляхом віднімання неспецифічного зв'язування від загального зв'язування. Kd і Vmax зв'язування пароксетину вираховували за допомогою програми Prism4 (Graphpad). Зв'язування пароксетину (Vmax) виражалось як фмоль/мг білку мембран тромбоцитів, а Kd як нМ. Концентрація білку визначалась з використанням методу BioRad і спектрофотометру SPECTRAmax PLUS384 для зчитування планшетів.

Генотипування. Зразок крові для встановлення генотипу SERT брався при включенні в дослідження. Лейкоцити відділялись від плазми і ресуспендувались, після чого виділяли ДНК з використанням систем PUREGENE, Gentra у відповідності до протоколу виробника. Поліморфізм повторів ділянки промотору 5'-HTTLPR 44 bp (пари основ) ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з ~ 50 нг ДНК, використовуючи два праймери: 5'-CGT TGC CGC TCT GAA TGC CAG-3" і 5'-GGA TTC TGG TGC CAC CTA GAC GCC-3" і в 25-мкл кінцевого об'єму, який містив 0,5 O Tfl ДНК полімерази (Epicentre), 1X буфер ПЛР, 1,5 мл MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ dNTPs, 1X енхансер і 0,6 мкМ of кожного праймеру. Умови ПЛР були наступними: 94 °C впродовж 30 с; 70 °C впродовж 30 с і 72 °C впродовж 30 с; кінцеве видовження при 72 °C впродовж 7 хвилин і термінальна витримка при 4 °C. Розділення за допомогою гель-електрофорезу з використанням 4 % агарози MetaPhor (Cambrex, Rockland, ME) забезпечило візуалізацію з використанням етидій бромиду/УФ детекції двох варіантів – довгого (L) і короткого (S): розміри фрагментів = 464 bp (пар основ) і 420 bp (пар основ), відповідно, – ділянки промотору гену SCL4A (від -1415 до -951) [16].

Статистичний аналіз. Досліджувались середні значення і стандартні відхилення для вихідних змінних щодо тромбоцитів (Km і Vmax захоплення 5HT в інтактні тромбоцити, а також Kd і Vmax зв'язування пароксетину на плазматичних мембранах тромбоцитів). Відмінні від нормальних розподіли вихідних змінних піддавались трансформації. Передбачені аналізи включали кореляцію Пірсона для перевірки взаємозв'язків між змінними щодо тромбоцитів. Т-тести використовувались для визначення того, чи мають місце групові відмінності між LL генотипами проти генотипів S-носіїв, між психіатричними розладами, поточним пияцтвом і пияцтвом впродовж життя щодо залежних змінних стосовно функції 5-HT (Vmax, Kd, Vmax і Km).

Результати. Розподіл генотипів був наступним: LL, n=8, LS, n=9, SS, n=4. Оскільки S-носії (LS і SS) були домінуючими генотипами в цій вибірці, LS і SS були об'єднані для аналізів групових відмінностей (наприклад, LL проти S-носіїв).

Між LL і S-носіями (дивись Таблицю 1) не було статистично достовірної різниці щодо віку чи етнічної приналежності. Однак група LL мала достовірно більш ранній вік початку і довшу тривалість вживання алкоголю, але не мала достовірної різниці щодо кількісних вимірів недавнього пияцтва. Група LL мала також мала достовірно вищі компоненти неухвності і моторної активності особистісної імпульсивності, а також тенденцію до достовірної різниці щодо загальної BIS-11 особистісної імпульсивності. Всі учасники мали поточний розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю, на основі критеріїв DSM-IV. В інших DSM-IV психіатричних групах не спостерігалось достовірної різниці між групами за генотипом.

В Таблиці 2 і на Фіг. 4 представлені результати дослідження тромбоцитів. Учасники з LL генотипом мали достовірно вищі Vmax і Kd ніж S-носії, що вказує на більші кількості SERT з нижчою афінністю до Зв'язування пароксетину. Не спостерігалось різниці між групами за генотипом і щодо функціональних вимірів тромбоцитів стосовно захоплення 5-HT.

Обговорення. Головним результатом було те, що генотип SERT передвіщав різницю у віці початку і тривалості пияцтва, а також профіль зв'язування SERT тромбоцитами серед підлітків з розладом, пов'язаним зі вживанням алкоголю. Більш конкретно, підлітки з LL генотипом починали пиячити в більш ранньому віці і демонстрували більше зв'язування 3H-пароксетину при нижчій афінності, ніж S-носії.

Навіть не дивлячись на те, що обидві групи учасників мали початок пов'язаного зі вживанням алкоголю розладу в підлітковому віці і були однакового поточного віку (середній вік 18,7 років), учасники з LL генотипом починали пиячити в достовірно більш ранньому віці (13,5

проти 15,2 років), порівняно з S-носіями. Цей результат узгоджується з гіпотезою, запропонованою Johnson [22], про те, що LL генотип має асоціюватись з більш раннім віком початку проблемного пияцтва. З гіпотезою Johnson узгоджується також те, що LL-група має вищі рівні поведінкової уразливості (тобто, особистісної імпульсивності), порівняно з S-носіями [1, 15, 22]. Останнє становить інтерес у світлі літературних даних про те, що LL генотипи можуть мати нижчий рівень 5-HT в синаптичній щілині і нижчий центральний обмін 5-HT, що асоціюється з вищими рівнями імпульсивності [1, 15, 22]. Цікаво, що жодної достовірної різниці між групами щодо поточних рівнів пияцтва не спостерігалось, що суперечить звітам студентів коледжів, які показують, що S-носії мають більш тяжку картину запоїв [38].

Результати попередніх досліджень в дорослих популяціях загалом показали, що генотип SS асоціюється з антисоціальними типами алкоголізму в європейській і мексикансько-американській популяціях [28], тоді як в азійських популяціях з ризиком алкоголізму асоціювався LL-генотип [26, 29]. Популяція підлітків цього дослідження включала білих, "білих"-латиноамериканців, дворасових чи змішаних, і нащадків американських індіанців. Отримані результати дозволяють припустити, що LL генотип може асоціюватись з більшою імпульсивністю, яка підвищує ризик початку стикання з проблемним пияцтвом в більш ранньому (підлітковому) віці. Враховуючи зв'язок SS-генотипу з тривожним розладом і розладом, пов'язаним зі стресом [15, 39], альтернативна гіпотеза полягає в тому, що на той час, коли білі підлітки дорослішають, стаючи молодими дорослими у віці, що відповідає навчанню у коледжі, інші фактори оточуючого середовища, такі як стрес, взаємодіють з генотипами S-носіїв, викликаючи тривожний і афективний дистрес, результатом чого стають більш тяжка картина пияцтва і підвищений ризик алкоголізму.

Попередні дослідження показали, що, у порівнянні з S-носіями, LL генотип асоціюється з підвищеним центральним зв'язуванням SERT [20] і збільшеним захопленням (але не зв'язуванням) 5-HT в тромбоцитах здорових суб'єктів [18]. Однак у дорослих алкоголіків ситуація вочевидь інша. Відомо, що дорослі алкоголіки з L алелем дійсно мають знижене зв'язування 3H-пароксетину і захоплення 5-HT в тромбоцити, у порівнянні з SS-гомозиготами, звідки пішла гіпотеза про те, що цей ефект пов'язаний з роками проблемного пияцтва [31]. Поточні дані дозволяють припустити, що проблемні п'яниці підліткового віку з LL генотипом спочатку мали нормальну картину підвищеного зв'язування SERT, тоді як S-носії не мають нормального зв'язування SERT. Відповідно, є всі підстави припустити, що при продовженні тяжкого пияцтва підлітки, які мають більш ранній початок пияцтва і більшу тривалість пияцтва, мають і більш ранній початок пригнічення SERT, ніж у дорослих алкоголіків.

Приклад 2

Таблиця 1

Демографічні дані, історія пияцтва і поточні психіатричні розлади

	Генотип				
	LL (n=8)		LS/SS (n=13)		
Змінна	Середнє	(CB)	Середнє	(CB)	Р величина
Вік (роки)	18,9	0,6	18,5	0,5	0,20
Особистісна імпульсивність (BIS-11)					
Непланування	26,0	4,7	24,4	6,9	0,57
Неуважність	20,5	3,4	16,5	3,8	0,03
Моторна	27,8	3,2	23,9	3,2	0,02
Загальна	74,3	7,4	64,9	11,3	0,05
Пияцтво впродовж життя					
Вік початку вживання алкоголю (роки)	13,5	1,2	15,2	1,9	0,03
Тривалість вживання алкоголю (роки)	5,4	0,9	3,3	1,8	<0,01*

Продовження таблиці 1

Пияцтво останнього часу					
DD	3,0	1,7	3,9	5,3	0,98
DDD	9,9	5,7	7,8	7,8	0,27
PDA	67,6	16,1	52,7	25,7	0,16
	Кількість	(Відсоток LL учасників)	Кількість	(Відсоток LS/SS учасників)	
Стать					0,97
Чоловіки	5	62,5	8	61,5	
Жінки	3	37,5	5	38,5	
Етнічна принал.					0,38
Білі	2	25,0	3	23,1	
Латиноамер.	3	37,5	9	69,2	
Дворасові чи змішані	3	37,5	0	0,0	
Американські індіанці	0	0,0	1	7,7	
ADHD	3	37,5	3	25,0	0,48
ODD	1	12,5	3	25,0	0,55
CD	6	75,0	9	75,0	0,92
Розлади настрою	2	25,0	3	23,0	0,85
Розлади тривожності	0	0,0	4	44,0	0,81
Розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю	8	100,0	13	100,0	+
Алкогольна залежність	8	100,0	10	83,3	0,14
Зловживання алкоголем	0	0,0	3	16,7	**
Залежність від марихуани	1	12,5	6	50,0	0,11

(\*) Тривалість вживання алкоголю залишається достовірною після включення суми за шкалою імпульсивності Баррета (BIS) в якості коваріати. DD: Середня кількість порцій за день впродовж останніх 90 днів; DDD: Середня кількість порцій за день пияцтва впродовж останніх 90 днів; PDA: Відсоток днів абстиненції впродовж останніх 90 днів; (+) Всі учасники відповідали критеріям поточного розладу, пов'язаного зі вживанням алкоголю;

(\*\*) Три учасники відповідали критеріям DSM-IV-TR зловживання алкоголем. Розлад гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD); Опозиційно-зухвалий розлад (ODD), Кондуктивний розлад (CD).

Приклад 2

Таблица 2

Групові відмінності у вимірах захоплення 5-HT і зв'язування пароксетину

	Генотип				
	LL (n=8)		LS/SS (n=13)		
Змінна	Середнє	(СВ)	Середнє	(СВ)	Р величина
Зв'язування пароксетину					
V <sub>max</sub> (фмоль/мг білку)	802,0	254,2	504,3	199,8	0,02
K <sub>d</sub> (нМ)	0,7	0,5	0,4	0,3	0,03
V <sub>max</sub> /K <sub>d</sub>	1293,2	508,6	1861,4	1318,0	0,18
Захоплення 5НТ					
V <sub>max</sub> (фмоль/хв.-10 <sup>7</sup> тромбоцитів)	181,6	128,4	200,1	113,5	0,46
K <sub>m</sub> (мкМ)	445,9	409,3	323,2	136,4	0,40
V <sub>max</sub> /K <sub>m</sub>	0,6	0,4	0,7	0,4	0,53

Примітка: Для статистичного аналізу дані було трансформовано за шкалою натуральних логарифмів.

Висновок. Отримані дані забезпечують часткову підтримку тій гіпотезі, що серед питущих підлітків з розладом, пов'язаним зі вживанням алкоголю, ті, що мають LL-генотип, демонструють більшу імпульсивність, почали пити в більш ранньому віці і мають підвищене зв'язування <sup>3</sup>H-пароксетину з SERT тромбоцитів. Ці дані розширюють наше поточне розуміння 5'-промотору гену SERT в регуляції SERT у підлітків з AUD. Це дослідження дало попередні дані, які ще раз продемонстрували, що тромбоцитарні і генетичні виміри функції SERT можуть бути корисними вимірами для відстеження складної взаємодії біологічних факторів і факторів оточуючого середовища в етіології уразливості і ризику початку алкоголізму чи токсичності.

Бібліографія для Прикладу 2:

- Johnson, B.A. and N. Ait-Daoud, Psychopharmacology, 2000. 149: p. 327-344.
- LeMarquand et al., Biological Psychiatry, 1994. 36: p. 326-337.
- LeMarquand et al., American Journal of Psychiatry, 1999. 156: p. 1771-1779.
- Stoltenberg, S.F., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2003. 27: p. 1853-1859.
- Linnoila et al., Life Sciences, 1983. 33: p. 2609-2614.
- Fils-Aime, M.L., et al., Archives of General Psychiatry, 1996. 53(3): p. 211-216.
- Cloninger, C., Science, 1987. 236: p. 410-416.
- Virkkunen et al., Archives of General Psychiatry, 1987. 44: p. 241-247.
- Virkkunen et al., Archives of General Psychiatry, 1996. 53: p. 523-529.
- Swann et al., Psychopharmacology, 1999. 143: p. 380-384.
- Grunbaum, J.A., et al., Morb. Mort. Wkly Rpt., Surveil. Sum. 2002. 51(4): p. 1-62.
- McBride, et al., Critical Reviews in Neurobiology, 1998. 12: p. 339-369.
- Virkkunen, et al., Journal of Psychiatry and Neuroscience, 1995. 20: p. 271-275.
- Virkkunen, et al., Epidemiology, Neurobiology, Psychology, Family Issues., M. Galanter, Editor. 1997, Plenum Press: New York. p. 173-189.
- Heinz et al., Psychopharmacology, 2004. 174: p. 561-570.
- Heil et al., Journal of Neurochemistry, 1996. 66: p. 2621-2624.
- Heils et al., Journal of Neural Transmission, 1997. 104: p. 1005-1014.
- Greenberg et al., American Journal of Medical Genetics, 1999. 88: p. 83-87.
- Lesch, et al., Science, 1996. 274: p. 1527-1531.
- Heinz, et al., Biological Psychiatry, 2000. 47: p. 643-649.
- Meltzer, et al., Psychiatry Research, 1998. 24: p. 263-269.
- Johnson, B.A., et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2000. 24(10): p. 1597-1601.
- Schuckit, et al., Biological Psychiatry, 1999. 45: p. 647-651.
- Ernouf, et al., Life Sciences, 1993. 52: p. 989-995.
- Rausch, J.L., et al., Neuropsychopharmacology, 1991. 4(2): p. 83-6.
- Ishiguro, et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 1999. 23: p. 1281-1284.
- Kweon, et al., Journal of Psychiatric Research, 2005. 39: p. 371-376.

28. Feinn, et al., American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics), 2005. 133B: p. 79-84.
29. Konishi, et al., Alcohol, 2004. 32: p. 45-52.
30. Javors, et al., Alcohol and Alcoholism, 2000. 35: p. 390-393.
- 5 31. Johnson, et al., Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, in press.
32. Rooney, et al., Administration manual of the CHIPS. 1999, Washington, D.C.: American Psychiatry Press.
33. Winters, et al., Adoles. Diagnostic Interview Schedule and Manual. 1993, Los Angeles: Western Psychological Services.
- 10 34. Winters, K.C., et al., Psychology of Addictive Disorders, 1993. 7: p. 185-196.
35. Leckman et al., Archives of General Psychiatry, 1982. 39: p. 879-883.
36. Kosten, et al., American Journal of Psychiatry, 1992. 149: p. 1225-1227.
37. Sobell, L.C., Sobell, M.B., Timeline follow-back: A technique for assessing self-reported alcohol consumption., in Measuring Alcohol Consumption: Psychosocial and biochemical methods, 15 E.R. Litten, Allen, J., Editor. 1992, Humana Press Inc.: Totwa, N.J. p. 41-72.
38. Covault et al., Biological Psychiatry, 2007. 61(5): p. 609-16.
39. Lesch, K.P., European Journal of Pharmacology, 2005. 526: p. 113-124.
40. Dawes, et al., Alcohol and Alcoholism, 2004. 39(3): p. 166-177.
41. Pine, et al., Archives of General Psychiatry, 1997. 54: p. 839-846.
- 20 42. Soloff et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2000. 24(11): p. 1609-1619.
43. Twitchell et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2000. 24(7): p. 972-979.
44. Twitchell, et al., Alcoholism: Clin. Exp. Res., 2001. 25(7): p. 953-959.

Приклад 3. LL алкоголіки зазнають найбільшого зменшення тяжкості пияцтва після лікування ондансетроном

Підвищена регуляція 5-HT<sub>3</sub> посилює функцію DA (Blandina et al., 1989; Blandina et al., 1988; De Deurwaerdere et al., 1998), головного нейромедіатора, який опосередковує позитивні підкріплюючі ефекти алкоголю. Така підвищена регуляція може посилюватись тяжкими запоями, оскільки ступінь, до якого рецептор 5-HT<sub>3</sub> потенціюється, зворотно пропорційно зв'язаний з рівнем базальної нейропередачі 5-HT (Lovinger 1991; Lovinger 1999; Lovinger and Zhou 1994; Lovinger and Zhou 1998; Zhou and Lovinger 1996; Zhou et al., 1998). Отже, ондансетрон може бути вибірково ефективним у ЕОА з припустимим домінуванням LL варіанту через блокаду підвищеної регуляції рецепторів 5-HT<sub>3</sub>, внаслідок чого ослаблюється серотонінергічна дисфункція і зменшуються позитивні підкріплюючі ефекти алкоголю.

Поліморфна зміна SERT в 5'-HTTLPR може пояснювати також реакцію на фармакологічне лікування з використанням SSRI серед алкоголіків типу А (подібних до LOA) з передбачуванням домінуванням SS/SL (Pettinati et al., 2000). Однак цей зв'язок, можливо, не опосередковується через механізми 5-HT<sub>3</sub>. Тут висувається припущення, що у алкоголіків типу А за Pettinati et al., переважно з SS/SL формою, базальна серотонінергічна функція була нормальною. Відповідно, 40 хронічне лікування SSRI викликало помірне сприяння нейропередачі 5-HT і довготривале пригнічення допамінергічної активності, тим самим компенсуючи позитивні підкріплюючі ефекти алкоголю під час хронічного пияцтва. Можна очікувати, що індивіди з SS/SL формою 5'-HTTLPR зазнають помірного анти-підкріплюючого ефекту при гострому вживанні алкоголю, хоча отримують хронічне лікування SSRI. З іншого боку, хронічне лікування SSRI було, можливо, 45 неефективним у відношенні зменшення тривалого пияцтва у алкоголіків типу В (Kranzler et al., 1996) з передбачуванням домінуванням LL, оскільки серотонінергічна активність сильно підвищилась би (через відносно малу кількість транспортерів SERT в цьому стані), і виникнення вираженого гіпо-допамінергічного стану можливо запускало полегшуюче пияцтво, щоб нормалізувати цей нейрохімічний стан. Хронічне лікування SSRI, можливо, має малий вплив на 50 нейропередачу 5-HT у індивідів з LL варіантом, що гостро п'ють, оскільки базальне повторне захоплення серотоніну вже є значно посиленим.

Ці дослідження були виконані для визначення того, чи ефективність лікування ондансетроном може корелювати з експресією LL варіанту 5'-HTTLPR і вживанням алкоголю.

#### Матеріали і методи

Під час попередньо запланованого проміжного аналізу були вивчені дані від 226 залежних від алкоголю індивідів (у віці 18-65 років), включених в 12-тижневе рандомізоване контрольоване випробування фармакотерапії для оцінки впливу ондансетрону на пияцтво серед індивідів, які мають алельні відмінності в гені 5-HT і різний вік початку алкоголізму. Всі ці індивіди були набрані в університеті Центру наук про здоров'я штату Техас в Сан Антоніо. В 60 короткому викладі постановка цього дослідження була наступною: 2 (LL проти LS/SS) × 2

(ранній початок проти пізнього початку) × 2 (ондансетрон 4 мкг/кг два рази на день проти плацебо). Наведені далі виведені результати стосуються тяжкості пияцтва – кількості порцій/день пияцтва (DDD).

Демографічні дані були наступними: 74 % були чоловіками і 26 % жінками; 48 % алкоголіками з раннім початком і 52 % алкоголіками з пізнім початком, 20 % були латиноамериканськими і 80 % білими. Між лікувальними групами не було достовірної різниці щодо демографічних даних ( $P > 0,05$ ). Вихідні середні величини (СВ) DDD (останні 90 днів) також були схожими між групою ондансетрону 4 мкг/кг два рази на день і групою плацебо – 9,83 (4,63) проти 9,85 (4,49), відповідно. Заключні аналізи проводились на всіх рандомізованих суб'єктах у відповідності до принципу аналізу повної вибірки в залежності від початкового призначеного лікування. План аналізу полягав у тому, щоб спочатку підрахувати DDD за кожний тиждень. Потім ми використовували різницю між тижневими DDD і вихідним DDD (за останні 90 днів) як міру повтору. Підхід змішаної моделі (SAS PROC MIXED) було використано для вивчення ефекту лікування, генотипу (LL проти LS/SS), взаємодії лікування і генотипу, віку, віку початку (ранній проти пізнього), статі і віку початку проблемного пияцтва з регулюванням на вихідний рівень DDD. Було включено також випадковий уклін на час, щоб дослідити зміни з часом тенденції тижневого DDD.

### Результати – Приклад 3

Спостерігалось, що DDD для обох груп – ондансетрону і плацебо – демонструє грубо лінійну картину зниження з часом; отже, всі групи покращили свої результати щодо пияцтва з часом ( $F=32,96$ ;  $P < 0,0001$ ). Наведена далі таблиця (Таблиця 1 – Приклад 3) показує порівняння кліток для різних генотипів щодо DDD для групи плацебо і лікувальної групи (тобто, групи ондансетрону).

Було відмічено також основний ефект лікування ( $F=5,64$ ;  $P=0,02$ ). Взаємодія між лікуванням і генотипом демонструвало високий ступінь достовірності ( $F=6,99$ ;  $P=0,0083$ ). Спостерігався також маргінальний достовірний ефект віку початку ( $F=3,68$ ;  $P=0,06$ ). Спостерігався загальний достовірний ефект для LL групи щодо зниження DDD ( $F=5,64$ ;  $P=0,02$ ) і ефект часу ( $F=12,69$ ;  $P=0,0007$ ). З цієї таблиці порівняння кліток показують, що зниження DDD для LL групи обумовлене тим фактом, що ондансетронова LL група мала достовірно більше зниження DDD порівняно з іншими алельними типами. Дійсно, ефект розміру (d Cohen'a) для ефекту ондансетрону у LL індивідів щодо зниження DDD був великим (а саме, 0,08). Середнє (СПС) зниження DDD від вихідного значення за період лікування для різних генотипів і умов лікування становило 5,70 (0,64) для ондансетрону LL, 3,45 (0,44) для ондансетрону LS/SS, 3,54 (0,67) для плацебо LL і 4,25 (0,45) для плацебо LS/SS. Близько 70 % тих, хто були включені в подвійну сліпу фазу цього дослідження, завершили випробування.

Ці обнадійливі дані забезпечують перше свідчення того, що алкоголіки з LL генотипом, порівняно з тими, хто має LS/SS, зазнають достовірно більшого зменшення тяжкості пияцтва після лікування ондансетроном.

### Приклад 3

Таблиця 1

Лікування	Генотип	Оцінка	Нижня межа ІД	Верхня межа ІД	P-величина	d Cohen'a
Плацебо	LS/SS проти LL	-0,71	-2.29	0,87	0,379	0,03
Лікування	LS/SS проти LL	2,25	0,73	3,78	0,004	0,10
Плацебо проти лікування	LS/SS	-0,80	-2.03	0,43	0,203	0,04
Плацебо проти лікування	LL	2,16	0.35	3,98	0,020	0,08

Найважливіше, що ці нові дані стосовно серотонінергічних лікарських препаратів повернули до життя ту концепцію, що алкоголізм є гетерогенним розладом, який асоціюється з різними нейрохімічними відхиленнями. Відповідно, лікарські препарати, які специфічно націлені на одне чи більше з цих основних відхилень, є дієвим лікуванням, а їх випробування повинні просунути вперед наше наукове розуміння цієї хвороби.

Приклад 4. Способи прогнозування реакцій на лікування на основі різних генотипів 5'-HTTLPR і 3'-UTR гену транспортеру серотоніну SLC6A4 і способи лікування на основі цих відмінностей

На основі результатів експериментів, описаних в Прикладах 1-3, було проведено серію досліджень для визначення того, чи фармакогенний ефект ондансетрону є вибіркоким і по-різному лікує тих, хто має LL генотип 5'-HTTLPR, TT генотип 3'-UTR rs1042173 чи комбінацію цих генотипів.

#### 5 Матеріали і методи

Суб'єкти: 289 залежних від алкоголю чоловіків і жінок, включених в 12-тижневе випробування лікування, в якому вони отримували ондансетрон (4 мкг/кг) чи плацебо. Всі ці суб'єкти отримували також щотижневу когнітивну поведінкову терапію в якості стандартизованого психосоціального лікування. Генотипування було проведене на всіх суб'єктах.

Статистичні методи: Моделі змішаних ефектів були використані для дослідження ефекту лікування і генотипу та їх взаємодії для кожного з первинних виходів пияцтва. Ці моделі включали випадкове пересічення і випадковий уклон і їх регулювали на такі коваріати, як середній за 90 днів рівень пияцтва учасників перед включенням в дослідження, вік, стать, етнічна приналежність (білі і латиноамериканські) і центр. Коваріаційна матриця компонентів дисперсії використовувалась для моделювання різних дисперсій для точки пересічення і уклону, а також коваріації між ними. Взаємодії лікування, генотипу, віку і центра першими включались в такі моделі. Вони виключались з кінцевих моделей, коли виявлялись недостовірними.

#### Результати:

Стосовно такого виходу, як кількість порцій за день пияцтва (DDD), було встановлено, що достовірними були головні ефекти rs1042173 в DDD ( $p=0,003$ ), а також ефект взаємодії в алелях між rs1042173 і 5'-HTTLPR L/S (LL, LS/SS) ( $p=0,021$ ) і ефект взаємодії між алелями 5'-HTTLPR L/S і лікуванням ( $p=0,028$ ). Пацієнти з TT генотипом мали більше ніж 1-DDD зниження, порівняно з тими, хто має TG/GG (середня різниця =  $-1,16$ ; 95 % ІД: – від 1,93 до  $-0,39$ ;  $p=0,003$ ). Неочікувано, у пацієнтів з обома генотипами LL і TT (LT) зниження DDD було значно більшим, ніж у пацієнтів з іншими комбінаціями генотипів алелів rs1042173 і 5'-HTTLPR L/S ( $p < 0,05$ ), у LT індивідів спостерігалось більше ніж 2-DDD зменшення, порівняно з тими, хто мав LL і TG/GG (LG; середня різниця =  $-2,06$ ; 95 % ІД: від  $-3,27$  до  $-0,85$ ;  $p=0,001$ ). У випадку лікування ондансетроном пацієнти з TT генотипом вочевидь реагували на лікування більш ефективно, ніж пацієнти з TG/GG генотипом (середня різниця =  $-1,31$ ; 95 % ІД: від  $-2,36$  до  $-0,25$ ;  $p=0,016$ ). Подібний ефект лікування спостерігався, коли ми порівнювали пацієнтів з LL генотипом з тими, хто мав LS/SS (середня різниця =  $-1,41$ ; 95 % ІД: від  $-2,46$  до  $-0,36$ ;  $p=0,009$ ), а серед пацієнтів з LL генотипом ті, що були в лікувальній групі, мали зниження 1,5-DDD, порівняно з тими, хто був у групі плацебо (середня різниця =  $-1,50$ ; 95 % ІД: від  $-2,70$  до  $-0,31$ ;  $p=0,013$ ). Схожі ефекти спостерігались і у відношенні інших вимірів пияцтва.

Висновок: Ондансетрон забезпечує переважний лікувальний ефект у відношенні зниження тяжкого пияцтва серед залежних від алкоголю індивідів з LL генотипом 5'-HTTLPR, ефект, який зростає серед тих, хто володіє також TT алелем в 3'-UTR rs1042173. Ці дані демонструють важливий фармакокінетичний ефект ондансетрону у індивідів, залежних від алкоголю. Це дослідження обґрунтовує спосіб, за допомогою якого індивіди, залежні від алкоголю, ідентифіковані як такі, що мають якийсь з цих алелів чи їх комбінацію можуть ефективно лікуватись ондансетроном.

Дані, представлені в Прикладах 1 і 4, демонструють, що існує зв'язок між тяжким пияцтвом і чутливістю до лікування ондансетроном у індивідів, залежних від алкоголю, гомозиготних щодо T, відносно залежних від алкоголю індивідів з G алелем.

Описи кожного патенту, патентної заявки і публікації, згаданих тут, вважаються включеними в цей опис за посиланням у всій їх повноті.

Заголовки включені в опис для посилання і зручності при пошуку певних розділів. Ці заголовки не мають на меті обмежити об'єм концепцій, описаних під ними, і ці концепції можуть мати застосовність в інших розділах по всьому даному опису.

Хоча цей винахід було описано з посиланням на конкретні варіанти здійснення, очевидно, що інші варіанти здійснення і варіації цього винаходу можуть бути віднайдені спеціалістами і цій галузі без відходження від істинного духу і об'єму даного винаходу.



## ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

<110> Патентний фонд Університету штату Вірджинія  
Johnson, Bankole A

<120> Ген транспортеру серотоніну і лікування алкоголізму

<130> 01493-04

<150> 61/032,263  
<151> 2008-02-28

<150> 61/059,301  
<151> 2008-06-06

<150> 61/146,440  
<151> 2009-01-22

<160> 10

<170> Патент у версії 3.4

<210> 1  
<211> 2775  
<212> ДНК  
<213> homo sapiens

<400> 1

acagccagcg ccgcccgggtg cctcgagggc gcgaggccag cccgcctgcc cagcccggga	60
ccagcctccc cgcgcagcct ggcaggtctc ctggaggcaa ggcgacctg cttgcctct	120
cttgacagaat aacaaggggc ttagccacag gagttgctgg caagtggaaa gaagaacaaa	180
tgagtcaatc ccgacgtgtc aatcccagcg atagagagct cggaggtgat ccacaaatcc	240
aagcaccag agatcaattg ggatccttgg cagatggaca tcagtgtcat ttactaacca	300
gcaggatgga gacgacgccc ttgaattctc agaagcagct atcagcgtgt gaagatggag	360
aagattgtca ggaaaacgga gttctacaga aggttgttcc caccacaggg gacaaagtgg	420
agtcggggca aatatccaat gggactcag cagttccaag tcctgggtgcg ggagatgaca	480
cacggcactc tatcccagcg accaccacca ccctagtggc tgagcttcat caaggggaac	540
gggagacctg gggcaagaag gtggatttcc ttctctcagt gattggctat gctgtggacc	600
tgggcaatgt ctggcgcttc ccctacatat gttaccagaa tggagggggg gcattcctcc	660
tcccctacac catcatggcc atttttgggg gaatcccgt cttttacatg gagctcgac	720
tgggacagta ccaccgaaat ggatgcattt caatatggag gaaaatctgc ccgattttca	780
aagggattgg ttatgccatc tgcattattg cttttacat tgcttctac tacaacacca	840
tcatggcctg ggcgctatac tacctcatct cctccttcac ggaccagctg ccctggacca	900
gctgcaagaa ctcttggaa actggcaact gcaccaatta cttctccgag gacaacatca	960
cctggaccct ccattccagc tcccctgctg aagaatttta cgcgcgcac gtctctcaga	1020
tccaccggtc taaggggctc caggacctgg ggggcatcag ctggcagctg gccctctgca	1080

tcatgctgat cttcactggt atctacttca gcatctggaa aggcgtcaag acctctggca 1140  
 aggtggtgtg ggtgacagcc accttcctt atatcatcct ttctgtcctg ctggtgaggg 1200  
 gtgccacctt ccttgaggcc tggaggggtg ttctcttcta ctigaaacct aattggcaga 1260  
 aactoctgga gacaggggtg tggatagatg cagccgctca gatcttcttc totcttggtc 1320  
 cgggcttttg ggtcctgctg gcttttgcta gctacaacaa gttcaacaac aactgctacc 1380  
 aagatgccct ggtgaccagc gtggtgaact gcatgacgag ctctgcttctg ggatttgtca 1440  
 tcttcacagt gctcgggttac atggctgaga tgaggaatga agatgtgtct gaggtggcca 1500  
 aagacgcagg tcccagctc ctcttcatca cgtatgcaga agcgatagcc aacatgccag 1560  
 cgtccacttt ctttgccatc atcttcttct tgatgttaat cacgctgggc ttggacagca 1620  
 cgtttgcagg cttggagggg gtgatcacgg ctgtgctgga tgagttccca cacgtctggg 1680  
 ccaagcgccg ggagcgggtc gtgctcgccg tggatcatcac ctgcttcttt ggatccctgg 1740  
 tcacctgac ttttgagggg gcctacgtgg tgaagctgct ggaggagtat gccacggggc 1800  
 ccgcagtgtc cactgtcgcg ctgatcgaag cagtcgctgt gtcttggttc tatggcatca 1860  
 ctgagttctg cagggacgtg aaggaaatgc tcggcttcag cccgggggtg ttctggagga 1920  
 tctgctgggt ggccatcagc cctctgttct tcctgttcat catttgagc tttctgatga 1980  
 gcccgccaca actacgactt ttccaatata attatcctta ctggagtatc atcttggggt 2040  
 actgcatagg aacctcatct ttcatttgca tccccacata tatagcttat cggttgatca 2100  
 tcaactccagg gacatttaaa gagcgtatta ttaaaagtat taccacagaa acaccaacag 2160  
 aaattccttg tggggacatc cgcttgaatg ctgtgtaaca cactcacga gaggaaaaag 2220  
 gcttctccac aacctcctcc tccagttctg atgaggcacg cctgccttct cccctccaag 2280  
 tgaatgagtt tccagctaag cctgatgatg gaagggcctt ctccacaggg acacagtctg 2340  
 gtgcccagac tcaaggcctc cagccactta tttccatgga tccccctgga catattccca 2400  
 tggtagactg tgacacagct gagctggcct attttgagc tgtgaggatg tggatggagg 2460  
 tgatgaaaac caccctatca tcagttagga ttaggtttag aatcaagtct gtgaaagtct 2520  
 cctgtatcat ttcttggtat gatcattggt atctgatatc tgtttgcttc taaaggtttc 2580  
 actgttcatg aatacgtaaa ctgcgtagga gagaacaggg atgctatctc gctagccata 2640  
 tattttctga gtagcatata taattttatt gctggaatct actagaacct tctaattccat 2700  
 gtgctgctgt ggcatcagga aaggaagatg taagaagcta aatgaaaaa tagtgtgtcc 2760  
 atgcaaaaaa aaaaa 2775

<210> 2  
 <211> 630  
 <212> ПЗТ  
 <213> homo sapiens

<400> 2

```

Met Glu Thr Thr Pro Leu Asn Ser Gln Lys Gln Leu Ser Ala Cys Glu
1          5          10          15

Asp Gly Glu Asp Cys Gln Glu Asn Gly Val Leu Gln Lys Val Val Pro
20          25          30

Thr Pro Gly Asp Lys Val Glu Ser Gly Gln Ile Ser Asn Gly Tyr Ser
35          40          45

Ala Val Pro Ser Pro Gly Ala Gly Asp Asp Thr Arg His Ser Ile Pro
50          55          60

Ala Thr Thr Thr Thr Leu Val Ala Glu Leu His Gln Gly Glu Arg Glu
65          70          75          80

Thr Trp Gly Lys Lys Val Asp Phe Leu Leu Ser Val Ile Gly Tyr Ala
85          90          95

Val Asp Leu Gly Asn Val Trp Arg Phe Pro Tyr Ile Cys Tyr Gln Asn
100         105         110

Gly Gly Gly Ala Phe Leu Leu Pro Tyr Thr Ile Met Ala Ile Phe Gly
115         120         125

Gly Ile Pro Leu Phe Tyr Met Glu Leu Ala Leu Gly Gln Tyr His Arg
130         135         140

Asn Gly Cys Ile Ser Ile Trp Arg Lys Ile Cys Pro Ile Phe Lys Gly
145         150         155         160

Ile Gly Tyr Ala Ile Cys Ile Ile Ala Phe Tyr Ile Ala Ser Tyr Tyr
165         170         175

Asn Thr Ile Met Ala Trp Ala Leu Tyr Tyr Leu Ile Ser Ser Phe Thr
180         185         190

Asp Gln Leu Pro Trp Thr Ser Cys Lys Asn Ser Trp Asn Thr Gly Asn
195         200         205

Cys Thr Asn Tyr Phe Ser Glu Asp Asn Ile Thr Trp Thr Leu His Ser
210         215         220

Thr Ser Pro Ala Glu Glu Phe Tyr Thr Arg His Val Leu Gln Ile His
225         230         235         240

Arg Ser Lys Gly Leu Gln Asp Leu Gly Gly Ile Ser Trp Gln Leu Ala
245         250         255

```

Leu Cys Ile Met Leu Ile Phe Thr Val Ile Tyr Phe Ser Ile Trp Lys  
 260 265 270  
 Gly Val Lys Thr Ser Gly Lys Val Val Trp Val Thr Ala Thr Phe Pro  
 275 280 285  
 Tyr Ile Ile Leu Ser Val Leu Leu Val Arg Gly Ala Thr Leu Pro Gly  
 290 295 300  
 Ala Trp Arg Gly Val Leu Phe Tyr Leu Lys Pro Asn Trp Gln Lys Leu  
 305 310 315 320  
 Leu Glu Thr Gly Val Trp Ile Asp Ala Ala Ala Gln Ile Phe Phe Ser  
 325 330 335  
 Leu Gly Pro Gly Phe Gly Val Leu Leu Ala Phe Ala Ser Tyr Asn Lys  
 340 345 350  
 Phe Asn Asn Asn Cys Tyr Gln Asp Ala Leu Val Thr Ser Val Val Asn  
 355 360 365  
 Cys Met Thr Ser Phe Val Ser Gly Phe Val Ile Phe Thr Val Leu Gly  
 370 375 380  
 Tyr Met Ala Glu Met Arg Asn Glu Asp Val Ser Glu Val Ala Lys Asp  
 385 390 395 400  
 Ala Gly Pro Ser Leu Leu Phe Ile Thr Tyr Ala Glu Ala Ile Ala Asn  
 405 410 415  
 Met Pro Ala Ser Thr Phe Phe Ala Ile Ile Phe Phe Leu Met Leu Ile  
 420 425 430  
 Thr Leu Gly Leu Asp Ser Thr Phe Ala Gly Leu Glu Gly Val Ile Thr  
 435 440 445  
 Ala Val Leu Asp Glu Phe Pro His Val Trp Ala Lys Arg Arg Glu Arg  
 450 455 460  
 Phe Val Leu Ala Val Val Ile Thr Cys Phe Phe Gly Ser Leu Val Thr  
 465 470 475 480  
 Leu Thr Phe Gly Gly Ala Tyr Val Val Lys Leu Leu Glu Glu Tyr Ala  
 485 490 495  
 Thr Gly Pro Ala Val Leu Thr Val Ala Leu Ile Glu Ala Val Ala Val  
 500 505 510

Ser Trp Phe Tyr Gly Ile Thr Gln Phe Cys Arg Asp Val Lys Glu Met  
515 520 525

Leu Gly Phe Ser Pro Gly Trp Phe Trp Arg Ile Cys Trp Val Ala Ile  
530 535 540

Ser Pro Leu Phe Leu Leu Phe Ile Ile Cys Ser Phe Leu Met Ser Pro  
545 550 555 560

Pro Gln Leu Arg Leu Phe Gln Tyr Asn Tyr Pro Tyr Trp Ser Ile Ile  
565 570 575

Leu Gly Tyr Cys Ile Gly Thr Ser Ser Phe Ile Cys Ile Pro Thr Tyr  
580 585 590

Ile Ala Tyr Arg Leu Ile Ile Thr Pro Gly Thr Phe Lys Glu Arg Ile  
595 600 605

Ile Lys Ser Ile Thr Pro Glu Thr Pro Thr Glu Ile Pro Cys Gly Asp  
610 615 620

Ile Arg Leu Asn Ala Val  
625 630

<210> 3  
<211> 23  
<212> ДНК  
<213> homo sapiens

<400> 3  
tcctccgctt tggcgctct tcc 23

<210> 4  
<211> 23  
<212> ДНК  
<213> homo sapiens

<400> 4  
tggtgggtgc aggggagatc ctg 23

<210> 5  
<211> 21  
<212> ДНК  
<213> homo sapiens

<400> 5  
gcagaagcga tagccaacat g 21

<210> 6  
<211> 22  
<212> ДНК

```

<213> homo sapiens

<400> 6
caagcccagc gtgattaaca tc                                22

<210> 7
<211> 18
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<220>
<221> різні ознаки
<222> (12)..(12)
<223> N може бути C чи A

<400> 7
ctttctttgc cntcatct                                18

<210> 8
<211> 21
<212> ДНК
<213> Homo Sapiens

<400> 8
cgttgccgct ctgaatgcca g                                21

<210> 9
<211> 24
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<400> 9
ggattctggt gccacctaga cgcc                                24

<210> 10
<211> 52
<212> ДНК
<213> Homo sapiens

<220>
<221> різні ознаки
<222> (27)..(27)
<223> N може бути G чи T (алелі ділянки поліморфізму)

<400> 10
gccatatatt ttctgagtag catatanaat tttattgctg gaatctacta ga  52

```

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Спосіб прогнозування схильності до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу у обстежуваного суб'єкта, який включає:
  - отримання від обстежуваного суб'єкта біологічного зразка;
  - визначення того, чи цей суб'єкт має G-алель чи є гомозиготним щодо T-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4,
- 10 де присутність G-алеля є свідченням того, що цей обстежуваний суб'єкт має нижчу схильність до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом, гомозиготним

щодо Т-алеля, і де гомозиготність Т-алеля у обстежуваного суб'єкта є свідченням того, що цей обстежуваний суб'єкт має вищу схильність до розвитку пов'язаної зі звиканням хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом з G-алелем.

2. Спосіб за пунктом 1, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем або асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.

3. Спосіб за пунктом 1, в якому вказаним суб'єктом є білий.

4. Спосіб прогнозування реакції на лікування пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу у обстежуваного суб'єкта, який включає:

отримання від обстежуваного суб'єкта біологічного зразка;  
визначення того, чи цей суб'єкт має G-алель чи є гомозиготним щодо Т-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4;  
де присутність G-алеля є свідченням того, що обстежуваний суб'єкт має нижчу реакцію на лікування пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу відносно суб'єкта, гомозиготного щодо Т-алеля;

де гомозиготність Т-алеля у обстежуваного суб'єкта є свідченням того, що цей обстежуваний суб'єкт має більшу схильність до реакції на лікування пов'язаної зі звиканням хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом з G-алелем, і є свідченням того, що цей суб'єкт має знижені рівні експресії гена транспортеру серотоніну SLC6A4.

5. Спосіб за пунктом 4, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем або асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.

6. Спосіб за пунктом 4, в якому вказаний суб'єкт є білим.

7. Спосіб за пунктом 4, в якому суб'єкту, що є гомозиготним щодо Т-алеля прогнозують більшу реакцію на лікування.

8. Спосіб за пунктом 7, в якому вказане лікування збільшує експресію гена SLC6A4 або білка, рівні SLC6A4 або білка або активність SLC6A4 або білка.

9. Спосіб за пунктом 7, в якому вказане лікування знижує рівні або активність серотоніну.

10. Спосіб за пунктом 4, в якому вказана реакція полягає в зменшенні пияцтва.

11. Спосіб за пунктом 10, в якому вказане зменшення пияцтва вибирається з групи, яка включає зменшення важкого пияцтва, кількості порцій/день і кількості порцій/день пияцтва.

12. Спосіб за пунктом 4, в якому вказаний спосіб прогнозує реакцію на лікування щонайменше одним препаратом, який регулює серотонінову систему.

13. Спосіб за пунктом 12, в якому вказаний щонайменше один препарат є антагоністом рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub>.

14. Спосіб за пунктом 13, в якому вказаним антагоністом рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub> є ондансетрон.

15. Спосіб за пунктом 4, в якому вказаний зразок вибирається з групи, яка включає тканинні зразки, біопсійні зразки, кров, слину, фекалії, спинномозкову рідину, сім'я, слюзи і сечу.

16. Спосіб за пунктом 15, в якому вказаним зразком є кров.

17. Спосіб прогнозування схильності до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу у обстежуваного суб'єкта, який включає отримання біологічного зразку від обстежуваного суб'єкта і піддавання цього зразку щонайменше двом з методів:

а) визначення того, чи має цей суб'єкт G-алель або є гомозиготним щодо T-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4,

де присутність G-алеля є свідченням того, що обстежуваний суб'єкт має меншу схильність до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом, гомозиготним щодо T-алеля, і де гомозиготність T-алеля у обстежуваного суб'єкта є свідченням того, що цей обстежуваний суб'єкт має більшу схильність до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом з G-алелем; і

б) визначення того, чи має ген транспортеру серотоніну SLC6A4 обстежуваного суб'єкта LL генотип зв'язаної з транспортером серотоніну поліморфної ділянки 5-HTTLPR;

де присутність LL генотипу є свідченням того, що обстежуваний суб'єкт має схильність до розвитку пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу;

кореляцію результатів методів аналізу.

18. Спосіб за пунктом 17, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем або асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.

19. Спосіб прогнозування реакції на лікування пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу у обстежуваного суб'єкта, який включає отримання біологічного зразку від обстежуваного суб'єкта і піддавання цього зразку щонайменше двом з методів аналізу:

а) визначення того, чи має ген транспортеру серотоніну SLC6A4 обстежуваного суб'єкта LL генотип зв'язаної з функціональним поліморфізмом транспортеру серотоніну поліморфної ділянки 5-HTTLPR;

де присутність LL генотипу є свідченням того, що обстежуваний суб'єкт буде мати вищу реакцію на лікування, ніж суб'єкт з L/S або SS генотипом; і

б) визначення того, чи має суб'єкт G-алель або чи є він гомозиготним щодо T-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4:

де присутність G-алеля є свідченням того, що обстежуваний суб'єкт має слабшу реакцію на лікування пов'язаної зі звиканням хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом, що є гомозиготним щодо T-алеля;

де гомозиготність T-алеля у обстежуваного суб'єкта є свідченням того, що цей обстежуваний суб'єкт має більшу схильність до реакції на лікування пов'язаної зі звиканням хвороби або розладу, порівняно з суб'єктом з G-алелем, і є свідченням того, що цей суб'єкт має знижені рівні експресії гена транспортеру серотоніну SLC6A4;

кореляцію результатів методів аналізу.

20. Спосіб за пунктом 19, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем або асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.

21. Спосіб за пунктом 20, в якому вказаний суб'єкт є білим.



22. Спосіб за пунктом 20, в якому вказане лікування знижує рівні або активність серотоніну.
23. Спосіб за пунктом 19, в якому вказана реакція полягає в зменшенні пияцтва.
24. Спосіб за пунктом 23, в якому вказане зменшення пияцтва вибирається з групи, яка включає зменшення важкого пияцтва, кількості порцій/день і кількості порцій/день пияцтва.
- 5 25. Спосіб за пунктом 19, в якому вказаний спосіб прогнозує реакцію на лікування щонайменше одним препаратом, який регулює серотонінову систему.
26. Спосіб за пунктом 25, в якому вказаний щонайменше один препарат є антагоністом рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub>.
- 10 27. Спосіб за пунктом 26, в якому вказаним антагоністом рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub> є ондансетрон.
28. Спосіб лікування суб'єкта з пов'язаною з алкоголем хворобою або розладом, який включає:
- а) визначення того, чи має ген транспортеру серотоніну SLC6A4 суб'єкта LL генотип зв'язаної з функціональним поліморфізмом транспортеру серотоніну поліморфної ділянки 5-HTTLPR, і визначенням того, чи має суб'єкт G-алель або чи є він гомозиготним щодо T-алеля
- 15 поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4; і
- б) введення антагоніста рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub>, якщо у пацієнта виявлено LL і TT генотипи для лікування пов'язаної з алкоголем хвороби або розладу.
29. Спосіб за пунктом 28, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку,
- 20 викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем
- 25 розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем чи асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну
- 30 інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.
30. Спосіб за пунктом 28, в якому введення антагоніста зменшує частоту вживання алкоголю, порівняно з частотою до лікування.
31. Спосіб за пунктом 30, в якому вказане вживання алкоголю являє собою тяжке пияцтво або надмірне пияцтво.
- 35 32. Спосіб за пунктом 28, в якому введення антагоніста зменшує кількість вживаного алкоголю, порівняно з кількістю алкоголю, вживаного до вказаного лікування.
33. Спосіб за пунктом 32, в якому вказане вживання алкоголю являє собою тяжке пияцтво або надмірне пияцтво.
34. Спосіб за пунктом 28, в якому введення антагоніста знижує середній рівень вживання
- 40 алкоголю, порівняно з рівнем до вказаного лікування.
35. Спосіб за пунктом 28, в якому введення антагоніста зменшує вживання алкоголю і посилює абстиненцію, порівняно з вживанням алкоголю і абстиненцією до вказаного лікування.
36. Спосіб за пунктом 28, в якому вказаний суб'єкт має схильність до алкоголізму з раннім початком або алкоголізму з пізнім початком.
- 45 37. Спосіб за пунктом 28, в якому антагоніст вводиться принаймні один раз на тиждень.
38. Спосіб за пунктом 37, в якому антагоніст вводиться принаймні один раз на день.
39. Спосіб за пунктом 28, в якому вводяться ефективні кількості щонайменше двох сполук.
40. Спосіб за пунктом 39, в якому вводяться ефективні кількості щонайменше трьох сполук.
41. Спосіб за пунктом 28, в якому вказаним антагоністом є ондансетрон.
- 50 42. Спосіб за пунктом 41, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 0,01 мг/кг за одне застосування до приблизно 100 мг/кг за одне застосування.
43. Спосіб за пунктом 42, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 0,1 мг/кг за одне застосування до приблизно 10,0 мг/кг за одне застосування.
44. Спосіб за пунктом 43, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 1,0 мг/кг
- 55 за одне застосування до приблизно 5,0 мг/кг за одне застосування.
45. Спосіб за пунктом 44, в якому ондансетрон вводиться в дозі приблизно 4,0 мг/кг за одне застосування або приблизно 3,0 мг/кг за одне застосування.
46. Спосіб за пунктом 41, в якому ондансетрон вводиться щонайменше один раз на тиждень.
47. Спосіб за пунктом 41, в якому ондансетрон вводиться щонайменше один раз на день.
- 60 48. Спосіб за пунктом 47, в якому ондансетрон вводиться один раз на день.

49. Спосіб за пунктом 28, в якому вводиться друга сполука, яка вибирається з групи, що включає налтрексон, топірамат, дісульфірам, акампросат, сертралін, галантамін, налмефен, налоксон, дезоксипеганін, бензодіазепіни, нейролептики, рісперидон, рімонабант, тразодон і арипіпразол.

5 50. Спосіб за пунктом 28, в якому визначення LL і TT генотипів у суб'єкта є прогностичним щодо посиленої реакції на ондансетрон.

51. Спосіб лікування суб'єкта з пов'язаною з алкоголем хворобою або розладом, який включає: введення антагоніста рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub> пацієнту, якщо відомо, що він є гомозиготним щодо Т-алеля поліморфізму єдиного нуклеотиду rs1042173 гена транспортеру серотоніну SLC6A4.

10 52. Спосіб за пунктом 51, в якому також відомо, що пацієнт має LL генотип зв'язаної з функціональним поліморфізмом транспортеру серотоніну поліморфної ділянки 5-HTTLPR.

53. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому вказана пов'язана з алкоголем хвороба або розлад вибирається з групи, що містить алкоголізм раннього початку, алкоголізм пізнього початку, викликаний алкоголем психотичний розлад з маренням, зловживання алкоголем, тяжке пияцтво, надмірне пияцтво, алкогольну інтоксикацію, алкогольну абстиненцію, викликаний алкогольною інтоксикацією делірій, викликаний алкогольною абстиненцією делірій, викликану алкоголем стійку деменцію, викликаний алкоголем стійкий розлад пам'яті, залежність від алкоголю, викликаний алкоголем психотичний розлад з галюцинаціями, викликаний алкоголем розлад настрою, викликаний алкоголем або асоційований біполярний розлад, викликаний алкоголем або асоційований посттравматичний стрес, викликаний алкоголем тривожний розлад, викликану алкоголем статеву дисфункцію, викликаний алкоголем розлад сну, викликану алкоголем або асоційовану залежність від азартних ігор, викликаний алкоголем або асоційований сексуальний розлад, інакше не визначений пов'язаний з алкоголем розлад, алкогольну інтоксикацію і алкогольну абстиненцію.

25 54. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст зменшує частоту вживання алкоголю, порівняно з частотою до одержання антагоніста.

55. Спосіб за пунктом 54, в якому вказане вживання алкоголю являє собою тяжке пияцтво або надмірне пияцтво.

30 56. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст зменшує кількість вживаного алкоголю, порівняно з кількістю алкоголю, вживаного до вказаного лікування.

57. Спосіб за пунктом 56, в якому вказане вживання алкоголю являє собою тяжке пияцтво або надмірне пияцтво.

35 58. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст знижує середній рівень вживання алкоголю, порівняно з рівнем до вказаного лікування.

59. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст зменшує вживання алкоголю і посилює абстиненцію, порівняно з вживанням алкоголю і абстиненцією до одержання антагоніста.

60. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому вказаний суб'єкт має схильність до алкоголізму з раннім початком.

40 61. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому вказаний суб'єкт має схильність до алкоголізму з пізнім початком.

62. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст вводиться принаймні один раз на тиждень.

63. Спосіб за пунктом 62, в якому антагоніст вводиться принаймні один раз на день.

45 64. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому вводяться ефективні кількості щонайменше двох сполук.

65. Спосіб за пунктом 64, в якому вводяться ефективні кількості щонайменше трьох сполук.

66. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоністом 5-HT<sub>3</sub> є ондансетрон.

67. Спосіб за пунктом 66, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 0,01 мг/кг за одне застосування до приблизно 100 мг/кг за одне застосування.

50 68. Спосіб за пунктом 67, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 0,1 мг/кг за одне застосування до приблизно 10,0 мг/кг за одне застосування.

69. Спосіб за пунктом 68, в якому ондансетрон вводиться в дозі в межах від приблизно 1,0 мг/кг за одне застосування до приблизно 5,0 мг/кг за одне застосування.

55 70. Спосіб за пунктом 69, в якому ондансетрон вводиться в дозі приблизно 4,0 мг/кг за одне застосування або приблизно 3,0 мг/кг за одне застосування.

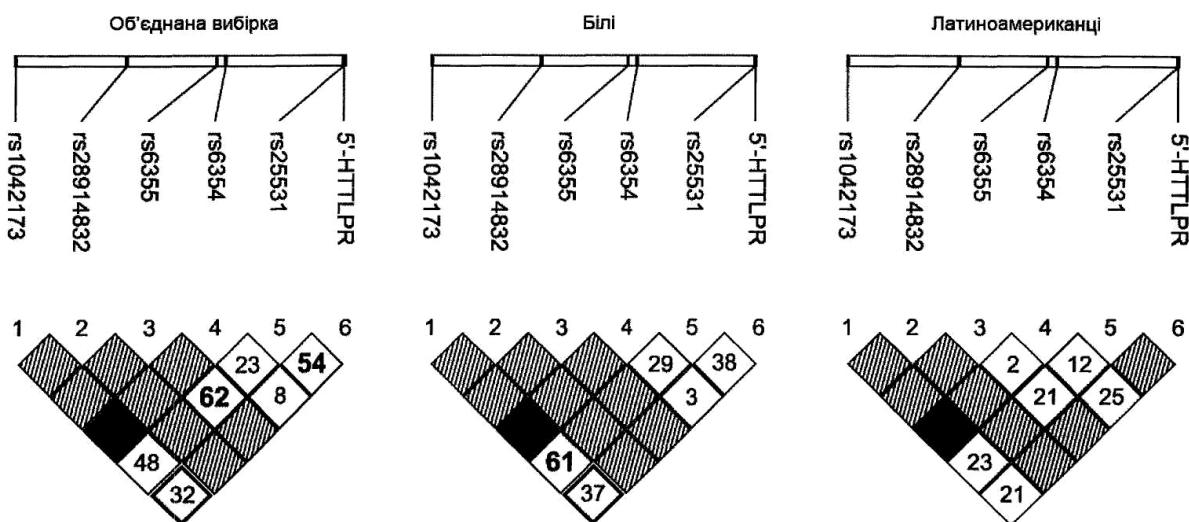
71. Спосіб за пунктом 66, в якому ондансетрон вводиться щонайменше один раз на тиждень.

72. Спосіб за пунктом 66, в якому ондансетрон вводиться щонайменше один раз на день.

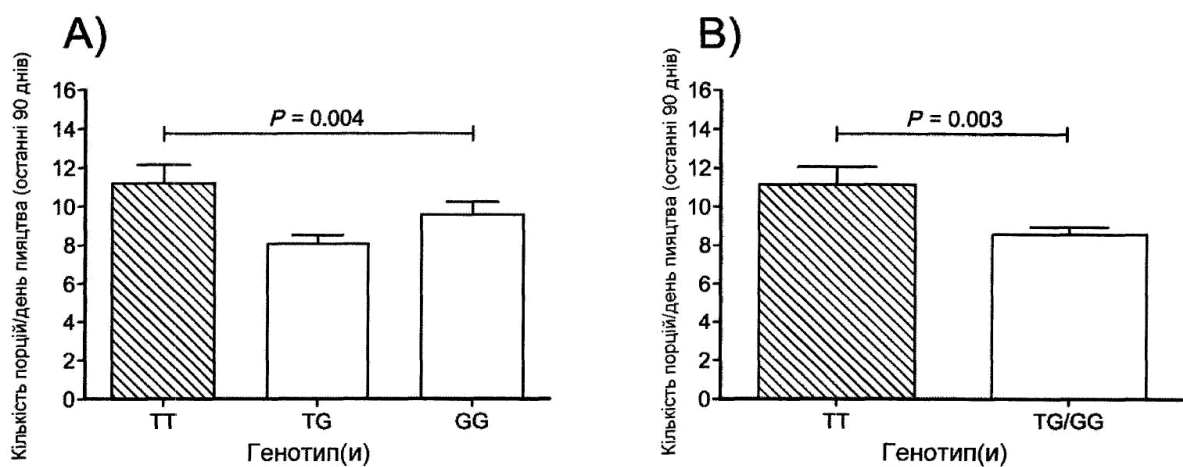
73. Спосіб за пунктом 72, в якому ондансетрон вводиться один раз на день.

60 74. Спосіб за пунктом 51 або 52, в якому антагоніст додатково містить: другу сполуку, яка вибирається з групи, що включає налтрексон, топірамат, дісульфірам, акампросат, сертралін,

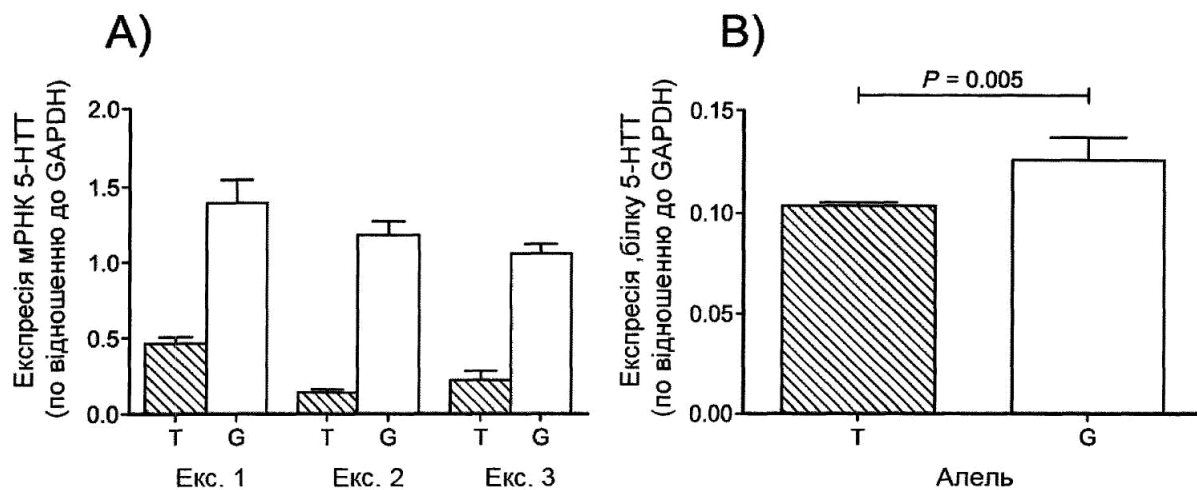
галантамін, налмефен, налоксон, дезоксипеганін, бензодіазепіни, нейролептики, рісперидон, рімонабант, тразодон і арипіпразол.



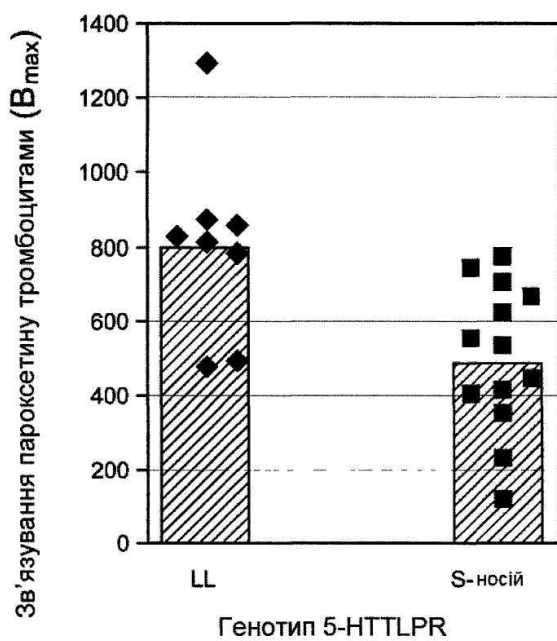
Фіг. 1. LD-діаграми, генеровані за допомогою програми Haploview



Фіг. 2. Кількісні виміри пияцтва серед білих



Фіг. 3. Аналізи експресії 5-HTT



Фіг. 4.  $V_{max}$  проти генотипу

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601