

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 830 073**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 43/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/485</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/70</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/519</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/00</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/34</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/138</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/195</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/35</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4015</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4178</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/445</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2008** **E 16000588 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020** **EP 3053440**

54 Título: **Composiciones y métodos para la profilaxis y el tratamiento de adicciones**

30 Prioridad:

**11.04.2007 US 911201 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.06.2021**

73 Titular/es:

**OMEROS CORPORATION (100.0%)**  
**201 Elliott Avenue West**  
**Seattle, WA 98119, US**

72 Inventor/es:

**CICCOCIOPPO, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI, Peter**

ES 2 830 073 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para la profilaxis y el tratamiento de adicciones

### Campo técnico

5 La presente invención se refiere en general al tratamiento o a la prevención de adicciones usando agonistas de PPAR $\gamma$ , solos o en combinación con otros agentes terapéuticos.

### Descripción de la técnica relacionada

10 La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adicción a una sustancia como el uso de una sustancia repetidamente, a pesar de conocer y experimentar efectos perjudiciales. La adicción a una sustancia es una enfermedad crónica, recurrente caracterizada por una pérdida del control sobre el uso de un fármaco, búsqueda compulsiva de fármacos-drogas y ansia por una sustancia, uso que persiste a pesar de las consecuencias negativas, y la dependencia física y/o psicológica de la sustancia. La adicción a una sustancia sigue normalmente un ciclo de tolerancia, abstinencia, comportamiento de toma compulsiva del fármaco-droga, comportamiento de búsqueda del fármaco-droga y recaída. El abuso de y la adicción a una sustancia son problemas de salud pública con un impacto social y económico significativo sobre tanto el adicto como la sociedad al desempeñar un papel importante en crímenes violentos y la propagación de enfermedades infecciosas. Las sustancias adictivas incluyen alcohol, cafeína, nicotina, cannabis (marihuana) y derivados del cannabis, opiáceos y otros agonistas opioides similares a la morfina tales como heroína, fenilciclidina y compuestos similares a fenilciclidina, hipnóticos sedantes tales como benzodiazepinas y barbitúricos y psicoestimulantes tales como cocaína, anfetaminas y fármacos-drogas relacionados con anfetaminas tales como dextroanfetamina y metilanfetamina.

20 El alcohol es una de las sustancias de las que se abusa más comúnmente a nivel global. Adicionalmente, el alcoholismo conduce a una enfermedad hepática y cardiovascular grave y genera dependencia dando como resultado trastornos mentales graves, problemas sociales y consecuencias adversas incluyendo la división de familias, accidentes trágicos y la reducción del rendimiento laboral. Según la OMS, el consumo de alcohol es responsable del 20-30 % de los cánceres esofágicos y hepáticos, las cirrosis hepáticas, los homicidios, la epilepsia y los accidentes de vehículos a motor en todo el mundo. Globalmente, el alcoholismo conduce a aproximadamente 1,8 millones de muertes al año. El comportamiento compulsivo hacia el consumo de alcohol es un síntoma central del trastorno. En los últimos años, se han investigado varios enfoques para ayudar a los pacientes alcohólicos no sólo a controlar la ingesta de alcohol sino también el ansia de alcohol y la recaída (Monti *et al.*, 1993; Volpicelli *et al.* 1992; O'Brien *et al.* 1997).

30 Medicamentos tales como naltrexona, acamprosato, ondansetrón, disulfiram, gamma-hidroxibutirato (GHB) y topiramato sometidos a prueba para determinar su posible efecto terapéutico sobre el alcoholismo pertenecen a varias clases (Volpicelli *et al.* 1992; O'Brien *et al.* 1997). Pocos de estos productos farmacéuticos, tales como naltrexona, acamprosato y disulfiram han demostrado ser de cierta utilidad y se aprobaron para el tratamiento del alcoholismo. Entre estos medicamentos, el antagonista de opioides no selectivo naltrexona se considera actualmente el método de referencia farmacológico. Sin embargo, a pesar de algunos resultados prometedores, ninguno de estos medicamentos, incluyendo naltrexona, es de eficacia suficiente en el alcoholismo y el pronóstico sigue siendo malo.

40 La nicotina es una de las drogas adictivas más ampliamente usadas, y el abuso de nicotina es la forma más común de drogadicción. La OMS estima que hay 1250 millones de fumadores en todo el mundo, lo que representa un tercio de la población global por encima de 15 años de edad. La OMS estima además que se producen 5 millones de muertes cada año como resultado directo del uso de tabaco, lo que hace que la nicotina sea la causa de muerte prevenible individual más grande en todo el mundo. En los países industrializados, el 70-90 % de los casos de cáncer de pulmón, el 56-80 % de los de enfermedad respiratoria crónica y el 22 % de los de enfermedad cardiovascular se atribuyen a la adicción a la nicotina. Fumar cigarrillos está asociado con 430.000 muertes al año en los EE.UU. solo y se estima que cuesta a la nación 80000 millones de dólares en costes de cuidados sanitarios. El uso de tabaco es el responsable de un tercio de todos los cánceres, incluyendo cáncer del pulmón, la boca, la faringe, la laringe, el esófago, el cuello uterino, el riñón, el uréter y la vejiga. Las tasas globales de muerte por cáncer son dos veces más altas entre fumadores que entre no fumadores. Fumar también provoca enfermedades pulmonares tales como bronquitis crónica y enfisema; agrava los síntomas del asma; y aumenta el riesgo de cardiopatía, incluyendo accidente cerebrovascular, ataque al corazón, enfermedad vascular y aneurisma. Una estimación del 20 % de las muertes por cardiopatía pueden atribuirse al tabaquismo. Las mujeres embarazadas que fuman corren un mayor riesgo que las no fumadoras de parto prematuro, aborto espontáneo y lactantes con peso al nacer disminuido.

55 El uso de nicotina da como resultado niveles aumentados del neurotransmisor dopamina, que activa las rutas de recompensa regulando sensaciones de placer y mediando en el deseo de consumir nicotina. Los síntomas asociados con la abstinencia de nicotina incluyen ansia, irritabilidad, enfado, hostilidad, agresión, fatiga, depresión y alteración cognitiva, lo que puede conducir al consumidor a buscar más nicotina. Factores de condicionamiento medioambientales y exposición a estrés psicológico representan factores adicionales que motivan el uso de nicotina

en fumadores. El uso de nicotina repetido da como resultado el desarrollo de tolerancia, requiriendo dosis superiores de nicotina para producir la misma estimulación inicial.

La mayoría de las terapias desarrolladas para la adicción a la nicotina han mostrado sólo un éxito moderado en la prevención de la recaída, conduciendo a una alta tasa de fracaso en los intentos de dejar de fumar. Los tratamientos incluyen el uso de productos de reemplazo de la nicotina, antidepresivos, antihipertensivos y terapia de comportamiento.

El Instituto Nacional de Drogadicción ("*National Institute on Drug Abuse*") estima que 72 millones de estadounidenses, aproximadamente un tercio de la población, han probado la marihuana. Los efectos agudos del uso de marihuana incluyen problemas de memoria y aprendizaje, percepción alterada, dificultad para solucionar problemas, pérdida de coordinación y aumento de la frecuencia cardíaca. El abuso a largo plazo puede provocar los mismos problemas respiratorios observados en fumadores de tabaco, tales como tos diaria, producción de flemas, aumento del riesgo de infecciones pulmonares y un aumento de la probabilidad de desarrollar cáncer de la cabeza, el cuello y los pulmones. Se han asociado depresión, ansiedad y problemas relacionados con el trabajo con el uso de marihuana. El uso de marihuana a largo plazo puede dar como resultado adicción con uso compulsivo que interfiere con las actividades diarias. El ansia y los síntomas de abstinencia, tales como irritabilidad, aumento de la agresividad, insomnio y ansiedad hacen difícil que los adictos dejen de usar marihuana. No hay ningún tratamiento farmacéutico disponibles para tratar la adicción a la marihuana y la recaída.

Según la OMS, se estima que 13 millones de personas abusan de opiáceos en todo el mundo, incluyendo 9 millones de adictos a la heroína. Más del 25 % de las personas que abusan de opiáceos mueren por suicidio, homicidio o una enfermedad infecciosa, tal como VIH y hepatitis, en el plazo de 10-20 años de convertirse en adictos. La tolerancia y la dependencia física pueden desarrollarse en el plazo de dos a tres días.

Los objetivos para el tratamiento de la adicción a opiáceos, como con otros tipos de adicciones a sustancias, son interrumpir el uso del opiáceo al mismo tiempo que se minimizan los síntomas de abstinencia dolorosos y se previene la recaída. Los tratamientos actuales implican el reemplazo del fármaco adictivo por una sustitución de un agonista de receptores de opioides o agonista/antagonista mixto. Un enfoque alternativo consiste en el uso de un antagonista de receptores de opioides para bloquear el efecto del agonista. Los antagonistas no proporcionan alivio del dolor u otros síntomas de abstinencia; más bien pueden precipitar la abstinencia, y su uso terapéutico se asoció con un aumento de las sobredosis por agonistas opioides accidentales y un aumento de la mortalidad. El uso de agonistas con una afinidad inferior por los receptores da como resultado los síntomas de abstinencia menos graves, pero puede conducir a dependencia del opiáceo sustituto. Además, muchas terapias de sustitución tardan 3-6 meses, lo que deja tiempo para que los adictos detengan el tratamiento a mitad de camino.

Los psicoestimulantes, tales como la cocaína y las anfetaminas, provocan euforia, aumento del estado de alerta y aumento de la capacidad física en seres humanos. Estas sustancias aumentan en primer lugar la transmisión de dopamina, pero el uso de las drogas a largo plazo da como resultado una reducción de la actividad de la dopamina, conduciendo a desregulación del sistema de recompensa del cerebro y disforia. La OMS estima que 33 millones de personas en todo el mundo abusan de anfetaminas.

El abuso crónico de la cocaína puede dar como resultado hiperestimulación, taquicardia, hipertensión, midriasis, espasmos musculares, insomnio, nerviosismo extremo, alucinaciones, paranoia, comportamiento agresivo y depresión. La sobredosis de cocaína puede conducir a temblores, convulsiones, delirio y muerte que resulta de arritmias cardíacas e insuficiencia cardiovascular. Se ha mostrado que la desipramina, amantadina y bromocriptina disminuyen los síntomas de abstinencia de cocaína.

Los síntomas de abstinencia de anfetaminas incluyen cambios en el EEG, fatiga y depresión mental. Se desarrolla tolerancia a lo largo del tiempo y puede estar asociada con taquicardia, alucinaciones auditivas y visuales, delirios, reacciones de ansiedad, psicosis paranoide, agotamiento, confusión, pérdida de memoria y depresión prolongada con tendencias suicidas. Los tratamientos actuales para la adicción a anfetaminas incluyen fenotiazinas, haloperidol y clorpromazina para las alucinaciones, pero los posibles efectos secundarios de estos fármacos incluyen hipotensión postural y trastornos motores extrapiramidales graves.

En el pasado, el tratamiento para las adicciones a sustancias se centraba en terapia de comportamiento, pero la dependencia de muchas de estas sustancias altamente adictivas es difícil de romper. En particular, las adicciones al alcohol, la cocaína y la heroína se consideran trastornos crónicos, recurrentes. Además, es común el abuso simultáneo de múltiples sustancias, tales como nicotina, heroína, cocaína y alcohol.

La naturaleza crónica, de larga duración de muchas adicciones y las altas tasas de recaída suponen un desafío considerable para el tratamiento de la adicción a drogas y alcohol, de manera que la comprensión de la base neurobiológica de la recaída ha surgido como un problema central en la investigación de las adicciones. Se enumeraron factores emocionales y medioambientales (estímulos de condicionamiento) entre las principales causas de recaída. Por ejemplo, se sabe que condiciones de estrés específicas tales como pérdida del trabajo y dificultades económicas, o estímulos predictivos de la presencia de alcohol previamente asociados con su uso tales como una botella del vino preferido y un entorno similar a un bar, puede facilitar enormemente la recaída en ex alcohólicos.

desintoxicados.

Existen dos posiciones teóricas principales para explicar la persistencia del comportamiento adictivo y la vulnerabilidad a la recaída asociadas con la adicción a drogas y alcohol, las hipótesis homeostáticas y las hipótesis de condicionamiento.

- 5 Las hipótesis homeostáticas relacionan el riesgo de recaída con cambios neuroadaptativos y la alteración de la homeostasis neuroendocrina que se piensa que subyacen a la ansiedad, la desregulación del estado de ánimo y los síntomas somáticos que acompañan a la abstinencia aguda, y que pueden persistir durante periodos de tiempo considerables durante lo que se ha denominado la fase de "abstinencia prolongada". Esta visión, por tanto, implica el alivio de las molestias y los efectos negativos como la base motivacional para la recaída.
- 10 Las hipótesis de condicionamiento se basan en observaciones de que la recaída está asociada a menudo con la exposición a estímulos medioambientales relacionados con las drogas. Esta visión sostiene que estímulos medioambientales específicos que se han asociado con las acciones de recompensa de una droga por medio de condicionamiento clásico pueden provocar estados subjetivos que desencadenan la reanudación del uso de drogas. Las hipótesis homeostática y de condicionamiento no son mutuamente excluyentes. De hecho, es probable que
- 15 factores homeostáticos y de condicionamiento ejerzan efectos aditivos porque la exposición a estímulos medioambientales relacionados con las drogas puede aumentar la vulnerabilidad a la recaída transmitida por alteraciones homeostáticas.

Claramente existe una necesidad en la técnica de nuevos métodos para tratar y prevenir la adicción y la recaída en el uso de agentes adictivos.

- 20 Maeda *et al.* (Neuropharmacology, vol. 32, 1133-1140, 2007) estudian el efecto de los agonistas de PPAR $\gamma$  sobre la expresión de la sensibilización conductual con respecto a la metanfetamina en ratones.

#### Breve resumen

- 25 La presente invención se refiere en general al uso de agonistas de PPAR $\gamma$ , solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, para el tratamiento o la prevención de adicciones y recaída al uso o comportamiento adictivo.

La presente invención proporciona un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (agonista de PPAR $\gamma$ ) para su uso en el tratamiento o la prevención de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante.

- 30 También se proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, que comprende un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y un agente terapéutico adicional, en la que cada uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de una adicción.

- 35 Se proporciona además una forma farmacéutica de dosis unitaria de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, en la que dicha forma farmacéutica de dosis unitaria comprende un agonista de receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y un agente terapéutico adicional, en la que dicha forma farmacéutica de dosis unitaria comprende el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional en una cantidad combinada eficaz en el tratamiento de una adicción, y en la que cada
- 40 uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de la adicción.

- 45 La invención proporciona además un kit para su uso en la prevención de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, que comprende: un primer envase que comprende un agonista de receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ); y un segundo envase que comprende un agente terapéutico adicional, en el que cada uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de una adicción.

Se exponen realizaciones preferidas de la presente invención en las reivindicaciones dependientes.

- 50 En determinadas realizaciones, el agonista de PPAR $\gamma$  es una tiazolidindiona (TZD). En realizaciones particulares, la TZD es pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona o darglitazona. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista de opioides, un agonista/antagonista parcial de opioides mixtos, un antidepresivo, un antiepiléptico, un antiemético, un antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina 1 (CRF-1), un antagonista selectivo de serotonina-3 (5-HT<sub>3</sub>), un antagonista de 5-HT<sub>2A/2C</sub>, o un antagonista de receptor de cannabinoide-1 (CB1). En realizaciones particulares, el antagonista de
- 55 opioides es naltrexona o nalmefeno. En realizaciones particulares, el antidepresivo es fluoxetina, mirtazapina o

bupropión. En realizaciones particulares, el antiepiléptico es topiramato, levetiracetam o gabapentina. En una realización, el antagonista del receptor de CRF-1 es antalarmina. En otra realización, el antagonista selectivo de serotonina-3 (5-HT<sub>3</sub>) es ondansetrón. En realizaciones particulares, el antagonista del receptor cannabinoide-1 (CB1) es rimonabant o tanarabant. En una realización, el agonista/antagonista de opioides mixtos es buprenorfina.

5 En determinadas realizaciones, el psicoestimulante es cocaína, anfetamina o un derivado de anfetamina.

En realizaciones particulares adicionales de la presente invención, el agente adictivo es un psicoestimulante y el agente terapéutico adicional es un antidepresivo. En una realización, el antidepresivo es bupropión.

10 En una realización particular de una composición farmacéutica de la presente invención, el agente adictivo es un psicoestimulante y el agente terapéutico adicional es un antidepresivo. En una realización, el antidepresivo es bupropión.

En una realización particular de un kit de la presente invención, el agente adictivo es un psicoestimulante y el agente terapéutico adicional es un antidepresivo. En una realización, el antidepresivo es bupropión.

### Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

15 Las figuras 1A y 1B son gráficos que representan el efecto del tratamiento con 10,0 o 30,0 mg/kg de pioglitazona (10 o 30, respectivamente) o su vehículo (veh) sobre la autoadministración de cocaína FR5 en ratas Wistar. La figura 1A muestra el número de recompensas en la palanca activa, dando como resultado cada cinco respuestas de palanca el suministro de una recompensa (0,25 mg/0,1 ml de cocaína). La figura 1B muestra el número de respuestas en la palanca inactiva izquierda. Se indica la diferencia significativa de los controles (Veh): \*\*p<0,01.

### Descripción detallada

20 La presente invención se basa, en gran parte, en el descubrimiento descrito en el presente documento de que los agonistas de receptores gamma activados por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) son útiles en el tratamiento y la prevención de adicciones y recaída en el uso de un agente o comportamiento adictivo.

Se mostró que las TZD reducían el uso de cocaína en un modelo de rata de adicción a la cocaína (ejemplo 1).

25 En resumen, la presente invención demuestra que el tratamiento con agonistas de PPAR $\gamma$  representan un enfoque farmacológico novedoso para el tratamiento y la prevención de la adicción, ya que reduce el consumo de agentes adictivos y la reincidencia asociada a la exposición de estrés.

30 Tal como se usa en el presente documento, a menos que el contexto deje claro lo contrario, “tratar” y palabras similares tales como “tratamiento”, “que trata”, es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo y preferiblemente resultados clínicos. El tratamiento puede implicar opcionalmente o bien la reducción o bien la mejora de una enfermedad o estado, (por ejemplo, adicción, recaída en el uso, abstinencia), o el retraso de la progresión de la enfermedad o el estado (por ejemplo, adicción, recaída en el uso, abstinencia).

35 Tal como se usa en el presente documento, a menos que el contexto deje claro lo contrario, “prevenir” y palabras similares tales como “prevención”, “que previene”, es un enfoque para prevenir la aparición o recurrencia de una enfermedad o estado, (por ejemplo, adicción, recaída en el uso, abstinencia) o prevenir la aparición o recurrencia de los síntomas de una enfermedad o estado, u opcionalmente un enfoque para retrasar la aparición o recurrencia de una enfermedad o estado o retrasar la aparición o recurrencia de los síntomas de una enfermedad o estado.

40 Generalmente, a un sujeto se le proporciona una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$ . Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de una sustancia, por ejemplo, un agonista de PPAR $\gamma$ , es la cantidad suficiente para efectuar un efecto biológico o psicológico deseado, tal como resultados beneficiosos, incluyendo resultados clínicos. Por ejemplo, en el contexto de tratamiento de la adicción según la presente invención, una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$  es la cantidad suficiente para provocar que el sujeto reduzca o interrumpa el uso de un agente adictivo.

45 Según determinadas realizaciones de la presente invención, a un sujeto se le proporciona un agonista de PPAR $\gamma$  solo, mientras que en otras realizaciones, a un sujeto se le proporciona un agonista de PPAR $\gamma$  en combinación con un agente terapéutico adicional. Se entiende que la cantidad eficaz de cualquiera o ambos de un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional puede ser diferente cuando se proporciona cualquiera solo que cuando se proporcionan en combinación. Por ejemplo, cuando el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional actúan sinérgicamente, entonces puede requerirse una cantidad inferior del agonista de PPAR $\gamma$ , una cantidad inferior del agente terapéutico adicional o cantidades inferiores de tanto el agonista de PPAR $\gamma$  como del agente terapéutico adicional para lograr el mismo efecto terapéutico que se proporcionaría mediante o bien el agonista de PPAR $\gamma$  o bien el agente terapéutico adicional solos. En otras realizaciones, se usa la misma cantidad del agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional para proporcionar un efecto terapéutico potenciado en relación con el efecto terapéutico proporcionado por o bien el agonista de PPAR $\gamma$  o bien el agente terapéutico adicional solos. El sujeto puede ser cualquier animal, incluyendo un mamífero y, particularmente, un ser humano.

En un aspecto de la invención, en primer lugar se determina o se diagnostica que el sujeto tiene una adicción, o corre el riesgo de desarrollar una adicción, mediante pruebas de diagnóstico, observación o análisis por parte de un profesional sanitario. Una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$ , o una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional, se proporcionan entonces al sujeto para el tratamiento o la prevención de la adicción. En otro aspecto de la invención, en primer lugar se determina o se diagnostica que el sujeto tiene una adicción, o corre el riesgo de desarrollar una adicción, mediante pruebas de diagnóstico, observación o análisis por parte de un profesional sanitario, pero no se ha diagnosticado o determinado que el sujeto tiene diabetes u otro trastorno de insulina. Una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$ , o una cantidad eficaz de un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional, se proporcionan entonces al sujeto para el tratamiento o la prevención de la adicción. La dosificación del agonista de PPAR $\gamma$ , o el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional, puede determinarse específicamente por el médico para el tratamiento o la prevención de la adicción en vez de para cualquier otro trastorno o enfermedad.

En aspectos particulares, se le proporciona al sujeto un agonista de PPAR $\gamma$ , solo o en combinación con un agente terapéutico adicional con el fin principal de tratar o prevenir una adicción. En aspectos relacionados, no se le ha proporcionado previamente al sujeto un agonista de PPAR $\gamma$  para el tratamiento o la prevención de cualquier enfermedad o trastorno distinto de una adicción.

En diversas realizaciones de la presente invención, al sujeto se le puede proporcionar cualquier agonista de PPAR $\gamma$ , incluyendo cualquier de los agonistas de PPAR $\gamma$  específicos descritos a continuación. En realizaciones particulares, el agonista de PPAR $\gamma$  es una TZD, incluyendo cualquier de las TZD descritas a continuación. En determinadas realizaciones, la TZD es pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona o troglitazona.

En diversas realizaciones, al sujeto se le proporciona el agonista de PPAR $\gamma$  al mismo tiempo que el sujeto está usando un agente adictivo, después de que el sujeto haya interrumpido el uso de un agente adictivo o antes de que el sujeto comience a usar un agente adictivo.

#### 1. Agentes adictivos

El término adicción se usa para describir una compulsión recurrente de un individuo a realizar alguna actividad específica, a pesar de las consecuencias perjudiciales para la salud, el estado mental o la vida social del individuo. El término se reserva a menudo para adicciones a drogas, pero a veces se aplica a otras compulsiones, tales como problemas con el juego y sobrealimentación compulsiva. Los factores que se han sugerido como causas de adicción incluyen factores genéticos, biológicos/farmacológicos y sociales.

Actualmente, la comunidad médica hace una distinción teórica cuidadosa entre dependencia física o fisiológica (caracterizada por síntomas de abstinencia) y dependencia psicológica (en ocasiones denominada simplemente adicción). Actualmente la adicción se define de manera restringida como "uso descontrolado, compulsivo". Si no se padece ningún daño por, o se está haciendo daño, al paciente o a otra parte, entonces clínicamente puede considerarse compulsiva, pero según la definición de algunos no se clasifica como "adicción". En la práctica, los dos tipos de adicción (dependencia fisiológica y dependencia psicológica) no son siempre fáciles de distinguir. Las adicciones a menudo tienen componentes tanto físicos como psicológicos.

La dependencia física (o dependencia de drogas-fármacos) se refiere a un estado que resulta del uso habitual de un fármaco-droga, en el que resultan síntomas de abstinencia física negativos de la interrupción súbita. Los ejemplos de agentes adictivos para los que un usuario puede desarrollar una dependencia física incluyen nicotina, opioides, barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol, es decir, alcohol etílico, GHB y metacualona.

No se cree que los estimulantes de los que se abusa comúnmente tales como drogas de la clase de cocaína o anfetamina provoquen dependencia física significativa. Sin embargo, su potencial para provocar adicción fisiológica extrema puede obligar al usuario a consumir cantidades que se vuelven físicamente dañinas, pero no se han observado efectos de abstinencia potencialmente mortales.

Los agentes adictivos incluyen cannabis (marihuana), benzodiazepinas, barbitúricos y psicoestimulantes tales como cocaína, anfetaminas y drogas relacionadas con las anfetaminas, tales como dextroanfetamina y metilanfetamina. Otros ejemplos incluyen LSD, psilocibina, éxtasis y otros alucinógenos. Los psicoestimulantes específicos incluyen, a modo de ejemplo, anfetamina, cocaína, dextroanfetamina, metanfetamina, pemolina y metilendioximetanfetamina.

#### 2. Agonistas de PPAR $\gamma$

Los receptores activados por proliferador de peroxisomas (PPAR) son factores de transcripción activados por ligando de la superfamilia de receptores de hormonas nucleares. Actualmente se han identificado tres isoformas de PPAR distintas, concretamente PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$  (Breidert *et al.*, 2002; Feinstein *et al.* 2003). La isoforma de receptor PPAR $\alpha$  se expresa altamente en el hígado y el riñón y regula el catabolismo de ácidos grasos; la PPAR $\beta/\delta$  se expresa de manera ubicua y está implicada en la regulación de diferentes procesos celulares incluyendo la diferenciación de adipocitos, queratinocitos y oligodendrocitos. Finalmente, los receptores PPAR $\gamma$  se expresan predominantemente en el tejido adiposo y los macrófagos, donde están implicados en la diferenciación de

adipocitos, la regulación de la homeostasis de azúcares y lípidos y el control de respuestas inflamatorias (Heneka *et al.* 1999; Landreth y Heneka 2001; Harris y Phipps 2002).

Los ligandos endógenos de receptores PPAR pertenecen a diversas clases de compuestos de ácidos grasos insaturados que incluyen leucotrienos, metabolitos del ácido retinoico y prostaglandinas. Por ejemplo, el receptor PPAR $\gamma$  se ubica principalmente en la fracción citoplasmática y se activa por la 15-desoxi- $\Delta^{12-14}$ -prostaglandina J<sub>2</sub> (Burstein 2005; Cernuda-Morollon, *et al.*, 2002).

Estudios recientes también han mostrado que, además de los diversos tejidos periféricos, los receptores PPAR $\beta/\delta$  y PPAR $\gamma$  se expresan en neuronas y oligodendrocitos (pero no en astrocitos) del sistema nervioso central (SNC). El papel exacto de estos receptores en el cerebro aún no se entiende bien (Kainu *et al.* 1994).

Se sabe que la activación de PPAR $\gamma$  media en respuestas neuroprotectoras frente a procesos excitotóxicos y daños inflamatorios (Butcher *et al.* 2002). La activación de estos receptores también está asociada con la mejora del rendimiento cognitivo y tiene potencial protector frente a ataques epilépticos (Yu *et al.* 2008).

En 1997 se desarrolló una nueva clase de fármacos, las tiazolidindionas (TZD), en Japón, originalmente como antioxidantes. Algunos de estos compuestos se aprobaron entonces para el tratamiento clínico de la resistencia a la insulina y diabetes tipo 2.

A nivel molecular, las TDZ se unen con alta afinidad y activan receptores PPAR $\gamma$ ; se ha propuesto que este es el mecanismo principal a través del cual estas moléculas ejercen sus efectos terapéuticos. Actualmente, dos compuestos de TDZ se usan clínicamente para tratar seres humanos, pioglitazona (Actos®) y rosiglitazona (Avandia®). Se describen adicionalmente pioglitazona y métodos para sintetizar y formular pioglitazona y composiciones de pioglitazona en las patentes estadounidenses 4.687.777, 5.965.584 y 6.150.383. Otros compuestos (es decir, ciglitazona, troglitazona, aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar y ragaglitazar, etc.) están en desarrollo. Los agonistas de PPAR $\gamma$  adecuados para su uso en la presente invención incluyen agonistas de PPAR $\gamma$  selectivos tales como ciglitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, englitazona, rivoglitazona y darglitazona.

Una clase adicional de agonistas de PPAR $\gamma$  son agonistas de PPAR de acción doble. Los agonistas de PPAR de doble acción son un grupo novedoso de compuestos que activan factores de transcripción nucleares. Mediante la activación de receptores tanto PPAR $\alpha$  como PPAR $\gamma$ , reducen simultáneamente triglicérido aterogénicos, elevan los niveles de HDL cardioprotector y mejoran la resistencia a la insulina. Los ejemplos de agonistas de PPAR de doble acción que pueden ser adecuados para su uso en la presente invención incluyen tesaglitazar, aleglitazar, muraglitazar y ragaglitazar.

Los agonistas de PPAR $\gamma$  adicionales que pueden usarse según la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las siguientes patentes y solicitudes de patentes: patentes estadounidenses n.ºs 6.294.580, 7.067.530, 6.582.738, 6.794.154, 4.812.570, 4.775.687, 4.725.610, 4.582.839 y 4.572.912; y las publicaciones de solicitud de patente estadounidense n.ºs US2002/006942, US2007/0299047, US2004/0077525 y US2008/0045580. Los ejemplos de agonistas de PPAR $\gamma$  dobles que pueden usarse según la presente invención incluyen, por ejemplo, los descritos en las solicitudes de patente estadounidense n.ºs 2007/037882, US2006/0270722, US2006/0211749, US2006/0167045.

B. Métodos de tratamiento y prevención de la adicción usando agonista(s) de PPAR $\gamma$  en combinación con otros agentes terapéuticos

Tal como se demuestra en los ejemplos adjuntos, los agonistas de PPAR $\gamma$  pueden usarse eficazmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar o prevenir la adicción.

El agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional pueden administrarse al mismo tiempo (es decir, simultáneamente), o bien pueden administrarse uno antes del otro (es decir, secuencialmente). En general, tanto el agonista de PPAR $\gamma$  como el agente terapéutico adicional están presentes en el sujeto al mismo tiempo durante un periodo de tiempo y a niveles suficientes para proporcionar un beneficio terapéutico al sujeto, es decir, en el tratamiento o la prevención de una adicción o la prevención de una recaída en el uso (o restablecimiento) de un agente adictivo. El agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional pueden administrarse por la misma o por diferentes vías de administración. Normalmente, el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional se proporcionan cada uno a un sujeto según una vía de administración convencional de una composición farmacéutica disponible comercialmente u otra. En una realización, el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional se administran conjuntamente usando una composición que comprende ambos agentes.

El agente terapéutico adicional proporcionado en combinación con un agonista de PPAR $\gamma$  puede ser cualquier agente terapéutico que contribuye a un aspecto del tratamiento o la prevención eficaz de la adicción. Por ejemplo, el agente terapéutico adicional puede ser un fármaco usado para tratar una adicción o un fármaco usado para aliviar efectos secundarios asociados con la abstinencia fisiológica de un agente adictivo. Además, el agente terapéutico adicional puede ser cualquier fármaco que afecta a la neurotransmisión de serotonina en el cerebro, tal como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y

norepinefrina tricíclicos y tetracíclicos (IRSN) tal como se describe más adelante, y agonistas de serotonina tales como sumatriptán, ergonovina, dihidroergotamina y bupiriona. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista de opioides, incluyendo agonista parcial/antagonistas de opioides mixtos, un antidepresivo, un antiepiléptico, un antiemético, un antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina 1 (CRF-1), un antagonista selectivo de serotonina-3 (5-HT<sub>3</sub>), un antagonista de 5-HT<sub>2A/2C</sub> tales como mianserina, mirtazapina y cetanserina, o un antagonista de receptor cannabinoide-1 (CB1), incluyendo pero sin limitarse a aquellos agentes terapéuticos descritos de manera específica anteriormente.

En una realización, el agente adictivo es cocaína y el agente terapéutico adicional es buprenorfina.

En una realización, el agente adictivo es un psicoestimulante y el agente terapéutico adicional es un antidepresivo. En una realización particular, el antidepresivo es bupropión.

En realizaciones particulares, a un sujeto se le proporciona una combinación de: pioglitazona y naltrexona; ciglitazona y naltrexona; rosiglitazona y naltrexona; englitazona y naltrexona; rivoglitazona y naltrexona; darglidazona y naltrexona; pioglitazona y fluoxetina; ciglitazona y fluoxetina; rosiglitazona y fluoxetina; englitazona y fluoxetina; rivoglitazona y fluoxetina; darglidazona y fluoxetina; pioglitazona y mirtazapina; ciglitazona y mirtazapina; rosiglitazona y mirtazapina; englitazona y mirtazapina; darglidazona y mirtazapina; pioglitazona y topiramato; ciglitazona y topiramato; rosiglitazona y topiramato; englitazona y topiramato; rivoglitazona y topiramato; darglidazona y topiramato; pioglitazona y levetiracetam; ciglitazona y levetiracetam; rosiglitazona y levetiracetam; englitazona y levetiracetam; rivoglitazona y levetiracetam; darglidazona y levetiracetam; pioglitazona y gabapentina; ciglitazona y gabapentina; rosiglitazona y gabapentina; englitazona y gabapentina; rivoglitazona y gabapentina; darglidazona y gabapentina; pioglitazona y ondansetrón; ciglitazona y ondansetrón; rosiglitazona y ondansetrón; englitazona y ondansetrón; rivoglitazona y ondansetrón; darglidazona y ondansetrón; pioglitazona y antalarmina; ciglitazona y antalarmina; rosiglitazona y antalarmina; englitazona y antalarmina; rivoglitazona y antalarmina; darglidazona y antalarmina.

Para el tratamiento de una adicción a psicoestimulantes, las combinaciones que van a administrarse según la presente invención incluyen, por ejemplo, un agonista de PPAR $\gamma$  y un antidepresivo o un agonista de PPAR $\gamma$  y un agonista/antagonista parcial de opioides, por ejemplo, buprenorfina.

La cantidad eficaz de cualquiera o ambos de un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional puede reducirse cuando se administran en combinación que cuando se proporcionan solos. Por ejemplo, cuando el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional actúan de manera aditiva o sinérgica, entonces puede requerirse una cantidad inferior del agonista de PPAR $\gamma$ , una cantidad inferior del agente terapéutico adicional o cantidades inferiores de tanto el agonista de PPAR $\gamma$  como el agente terapéutico adicional para lograr el mismo efecto terapéutico que se proporcionaría mediante o bien el agonista de PPAR $\gamma$  o bien el agente terapéutico adicional solos.

Un antagonista de opioides actúa sobre uno o más receptores de opioides. Se han notificado al menos tres tipos de receptores de opioides, los receptores de opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , y los antagonistas de opioides se clasifican generalmente por sus efectos sobre los receptores de opioides. Los antagonistas de opioides pueden antagonizar receptores centrales, receptores periféricos o ambos. Naloxona y naltrexona son fármacos antagonistas de opioides comúnmente usados que son competitivos que se unen a los receptores de opioides con afinidad superior que los agonistas, pero que no activan los receptores. Esto bloquea eficazmente el receptor, impidiendo que el organismo responda a opiáceos y endorfinas.

Muchos antagonistas de opioides no son antagonistas puros sino que también producen algunos efectos agonistas parciales opioides débiles, y pueden producir efectos analgésicos cuando se administran en dosis altas a individuos que reciben opioides por primera vez. Los ejemplos de tales compuestos incluyen nalorfina y levalorfan. Sin embargo, los efectos analgésicos de estos fármacos son limitados y tienden a estar acompañados por disforia, lo más probablemente debido a la acción en el receptor de opioides  $\kappa$ . Puesto que inducen efectos de abstinencia de opioides en personas que están tomando, o que han usado previamente agonistas totales de opioides, estos fármacos se considera que son antagonistas.

La naloxona es un ejemplo de un antagonista de opioides que no tiene efectos agonistas parciales. Por el contrario, es un agonista inverso débil en los receptores de opioides  $\mu$  y se usa para tratar la sobredosis de opioides.

Los ejemplos específicos de antagonistas de opioides que pueden usarse según la invención incluyen alvimopán, binaltorfimina, buprenorfina, ciclazocina, ciclorfano, cipridima, dinicotinato, beta-funaltrexamina, levalorfan, metilnaltrexona, nalbufina, nalida, nalmefero, nalmexona, nalorfina, nalorfina dinicotinato, naloxona, naloxonazina, naltrendol, naltrexona, naltrindol, oxilorfano y pentazocina.

Los antidepresivos son fármacos usados para tratar la depresión. Los tres neurotransmisores que se cree que están implicados en la depresión son serotonina, dopamina y norepinefrina. Determinados tipos de antidepresivos aumentan los niveles de uno o más de estos neurotransmisores en el cerebro bloqueando su reabsorción.



Se han identificado diferentes clases de antidepresivos, incluyendo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina tricíclicos y tetracíclicos (IRSN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN), inhibidores de la recaptación de norepinefrina y dopamina (IRND), azaspironas, inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO) y antidepresivos atípicos.

- 5 Los ISRS incluyen, por ejemplo, cericlamina, citalopram, clomipramina, cianodotiepina, dapoxetina, duloxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, imipramina, indalpina, indeloxazina, litoxetina, lofepramina, mianserina, milnaciprán, mirtazapina, nefazadona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, sibutramina, tomoxetina, trazodona, venlafaxina y zimeldina.

- 10 Amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dotiepina, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, maprotilina, melitraceno, metapramina, mianserina, mirtazapina, nortriptilina, propizetina, protriptilina, quinupramina, setiptilina, tianeptina y trimipramina son todos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos.

Los IRSN incluyen, por ejemplo, amoxapina, atomoxetina, bicifadina, desipramina, desvenlafaxina, duloxetina, maprotilina, milnaciprán, nefazodona, reboxetina, sibutramina y venlafaxina.

- 15 Nisoxetina, nortriptilina, reboxetina, talsupram y tomoxetina son todos ejemplos de IRN.

Los IRND incluyen, por ejemplo, bupropión, hidroxibupropión y tesofensina.

Las azaspironas incluyen, por ejemplo, buspirona, gepirona, ipsapirona, tandospirona y tiapirona. La buspirona es un ansiolítico (agonista parcial en autorreceptores 5-HT<sub>1</sub>) que puede proporcionarse con un antidepresivo tal como un ISRS.

- 20 Los IMAO específicos incluyen, por ejemplo, amiflamina, brofaromina, clorgilina, alfa-etilriptamina, iproclozida, iproniazida, isocarboxazida, mebanazina, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, feniprazina, pirlindol, safrazina, selegilina, toloxatona y tranilcipromina.

- 25 Los antidepresivos atípicos incluyen, por ejemplo, amesergida, amineptina, benactizina, bupropión, clozapina, fezolamina, levoprottilina, litio, medifoxamina, mianserina, minaprina, olanzapina, oxaflazano, oxiptriano, rolipram, teniloxazina, tofenacina, trazodona, triptófano y viloxazina.

- 30 Los anticonvulsivos, también denominados fármacos antiepilépticos (FAE) son un grupo diverso de fármacos usados en la prevención de la aparición de crisis epilépticas y trastornos bipolares. Los FAE suprimen el intercambio rápido y excesivo de neuronas que inicia una crisis epiléptica y/o previene la propagación de la crisis epiléptica dentro del cerebro y ofrecen protección frente a posibles efectos excitotóxicos que pueden dar como resultado un daño cerebral. Muchos anticonvulsivos bloquean los canales de sodio, los canales de calcio, los receptores de AMPA o receptores de NMDA.

Los agentes antiepilépticos incluyen, pero no se limitan a, benzodiacepinas, barbitúricos, valproatos, agentes GABA, iminoestilbenos, hidantoínas, antagonistas de NMDA, bloqueadores de los canales de sodio y succinamidas.

- 35 Las benzodiacepinas incluyen, por ejemplo, alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, clobazam, clonazepam, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam.

Los barbitúricos usados como antiepilépticos incluyen, por ejemplo, amobarbital, mepobarbital, metilfenobarbital, pentobarbital, fenobarbital y primidona.

Los valproatos usados como antiepilépticos incluyen, por ejemplo, valporato, ácido valproico, valproato semisódico y valpromida.

- 40 Los agentes GABA antiepilépticos incluyen, por ejemplo, gabapentina, losigamona, pregabalina, retigabina, rufinamida y vigabatrina.

La carbamacepina y oxcarbacepina son ejemplos de iminoestilbenos.

Las hidantoínas incluyen, por ejemplo, fosfenitoína sódica, mefentoína y fenitoína sódica.

Antagonistas de NMDA tales como harkoseramida se usan como antiepilépticos.

- 45 Los bloqueadores de los canales de sodio tales como lamotrigina también son agentes antiepilépticos.

Las succinimidas incluyen, por ejemplo, etosuximida, metsuximida y fensuximida.

- 50 Otros fármacos antiepilépticos incluyen acetazolamida, briveracetam, derivado de cannabis CBD, edisilato de clomtiazol, divalproex sódico, felbamato, isovaleramida, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, metanosulfonamida, talampanel, tiagabina, topiramato, safinamida, seletracetam, soretolida, estiripentol, sultiam, valroceimida y zonisamida.

Los antieméticos son fármacos eficaces contra los vómitos y las náuseas. Los antieméticos se usan normalmente para tratar la cinetosis y los efectos secundarios de los analgésicos opioides, los anestésicos generales y la quimioterapia.

5 Las clasificaciones de antieméticos incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 (5-HT<sub>3</sub>), antagonistas del receptor de histamina, antagonistas del receptor de dopamina, antagonistas del receptor muscarínico, antagonistas del receptor de acetilcolina, antagonistas del receptor cannabinoide, inhibidores del sistema límbico, antagonistas del receptor de NK-1, corticosteroides, antagonistas de taquicínina, agonistas de GABA, cannabinoides, benzodiacepinas, anticolinérgicos e inhibidores de la sustancia P.

10 Los antagonistas del receptor de 5-HT<sub>3</sub> incluyen, por ejemplo, alosetrón, azasetrón, bemesetrón, cilansetrón, dolasetrón, granisetrón, indisetrón, itasetrón, ondansetrón, palonosetrón, propisetrón, ramosetrón, renzaprida, tropisetrón y zatosetrón.

Los antieméticos corticosteroides incluyen dexametasona y metilprednisolona.

Los inhibidores del sistema límbico incluyen alprazolam, lorazepam y midalozam.

15 Los antagonistas del receptor de dopamina incluyen difenhidramina, dronabinol, haloperidol, metoclopramida y proclorperazina.

Los antagonistas del receptor de NK-1 usados como antiemético incluyen aprepitant y morfina, y un ejemplo de un agonista de GABA es propofol.

La trietilperazina es un tipo de antagonista del receptor de histamina.

20 Los antagonistas del receptor cannabinoide usados como antieméticos incluyen dronabinol, nabilona, rimonabant, taranabant y tetrahidrocannabinol.

Los ejemplos de otros antieméticos incluyen acetil-leucina, monoetanolamina, alizaprida, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, clorpromazina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, domperidona, dransetrón, meclizina, metaltal, metopimazina, oxipendilo, pipamazina, piprinhidrinato, escopolamina, tiopropazina y trometobenzamida.

25 Los receptores cannabinoides son una clase de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G. Sus ligandos se conocen como cannabinoides. Actualmente existen dos subtipos, CB<sub>1</sub> que se expresa principalmente en el cerebro, pero también en los pulmones, hígado y riñón, y CB<sub>2</sub>, que se expresa principalmente en el sistema inmunitario y en células hematopoyéticas. También se cree que existen receptores cannabinoides novedosos, es decir, ni CB<sub>1</sub> ni CB<sub>2</sub>, que se expresan en células endoteliales y en el SNC. Los antagonistas de receptores cannabinoides pueden ser selectivos para el receptor o bien CB<sub>1</sub> o bien CB<sub>2</sub>. La presente invención contempla el uso de cualquier de los o ambos antagonistas del receptor CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>.

30 Los agentes adictivos (por ejemplo, alcohol, opiáceos, delta(9)-tetrahidrocannabinol (delta(9)-THC) y psicoestimulantes, incluyendo la nicotina) provocan una variedad de trastornos de recaída crónicos interaccionando con rutas neurales endógenas en el cerebro. En particular, comparten la propiedad común de activar los sistemas de recompensa cerebrales de dopamina mesolímbicos, y prácticamente todas las drogas de las que se abusa elevan los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. Los receptores cannabinoides-1 (CB<sub>1</sub>) se expresan en este circuito de recompensa del cerebro y modulan los efectos de la liberación de dopamina de delta(9)-THC y nicotina.

35 Rimonabant (SR141716), un antagonista del receptor CB<sub>1</sub>, bloquea los efectos de tanto liberación de dopamina como los diferenciadores y de recompensa de delta(9)-THC en animales. Aunque el bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> generalmente es ineficaz en la reducción de la autoadministración de cocaína en roedores y primates, reduce el restablecimiento del comportamiento de búsqueda de cocaína extinguido producido por estímulos condicionados asociados con la cocaína e inyecciones de sensibilización a cocaína. De manera similar, el bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> es eficaz en la reducción del comportamiento de búsqueda de nicotina inducido por la reexposición a estímulos asociados con la nicotina. En ensayos clínicos en seres humanos, se mostró que rimonabant bloqueaba los efectos subjetivos de delta(9)-THC en seres humanos y prevenía la recaída en el tabaquismo en ex-fumadores.

40 Otros ejemplos de antagonistas del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub> incluyen SR141716A (rimonabant), rosanabant, taranabant y CP-945598.

45 La recaída en el uso, o el restablecimiento, se refiere al proceso de volver al uso de alcohol u otro agente adictivo tras un periodo de abstinencia de, o uso limitado o reducido de, un agente adictivo o la práctica de un comportamiento adictivo. En determinadas situaciones, la recaída en el uso de un agente adictivo se refiere a la vuelta al uso de un agente adictivo por un sujeto que ha experimentado abstinencia física del agente adictivo. Normalmente, el sujeto habrá experimentado abstinencia física del agente adictivo durante un periodo sin uso o de uso limitado o reducido del agente adictivo. En una realización, la recaída en el uso se produce en un sujeto que se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento con una cantidad eficaz de un agente antiadicción para

reducir o eliminar el uso de un agente adictivo, pero que ya no usa una cantidad eficaz de un agente antiadicción. Los agentes antiadicción incluyen cualquiera de y todos los agentes usados para tratar o prevenir una adicción o síntomas de abstinencia.

La toxicomanía crónica produce cambios neuroadaptativos no solo dentro de los sistemas implicados en los efectos de refuerzo agudos de etanol, sino también dentro de otros sistemas motivacionales, notablemente mecanismos reguladores del estrés cerebrales. El estrés tiene un papel establecido en la iniciación y el mantenimiento de la toxicomanía y es un determinante principal de la recaída en individuos abstinentes (Brown *et al.* 1995; Marlatt *et al.* 1985; McKay *et al.* 1995; Wallace 1989). La importancia del estrés en el comportamiento de búsqueda de drogas también se ha documentado ampliamente en la bibliografía sobre animales. El estrés físico, social y emocional puede facilitar la adquisición o aumentar la autoadministración de cocaína (Goeders *et al.* 1995; Haney *et al.* 1995; Ramsey y VanRee 1993; Ahmed y Koob 1997), heroína, (Shaham y Stewart 2004) y etanol (Nash *et al.* 1998; Mollenauer *et al.* 1993; Blanchard *et al.* 1987; Higley *et al.* 1991)) en roedores y primates no humanos. También se ha mostrado que estímulos estresantes provocan el restablecimiento del comportamiento de búsqueda de cocaína, heroína y etanol en animales sin drogas tras la extinción (Ahmed y Koob 1997; Shaham 1993; Shaham y Stewart 1995; le *et al.* 1998) y estos descubrimientos proporcionan apoyo experimental para un papel del estrés en la recaída.

Tradicionalmente, se ha pensado que el comportamiento de búsqueda de drogas relacionado con el estrés estaba mediado por medio de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (HPA). Sin embargo, pruebas crecientes sugieren que el sistema de factor de liberación de corticotropina (CRF) no neuroendocrino en el núcleo central del núcleo amigdalino (CeA) puede desempeñar un papel independiente significativo en la regulación del comportamiento adictivo asociado con el estrés. El CeA es rico en cuerpos celulares, terminales y receptores inmunorreactivos con CRF, y este sistema de CRF neuronal se ha implicado en la mediación de respuestas de comportamiento y emocionales a estímulos estresantes (Dunn y Berridge 1990; Koob *et al.* 1994). Por ejemplo, el estrés por inmovilización eleva los niveles de CRF extracelulares en el CeA (Merlo Pich *et al.* 1995; Merali *et al.* 1998) mientras que la inyección intra-CeA del antagonista del receptor de CRF, CRF9-41  $\alpha$ -helicoidal, reduce los signos de comportamiento de ansiedad producidos por estresantes sociales y ambientales (Heinrichs *et al.* 1992; Swiergiel *et al.* 1993). Los síntomas de ansiedad y similares al estrés son centrales en los síndromes de abstinencia de drogas y alcohol. Considerando la prueba de un papel de las neuronas de CRF en el CeA en la regulación de los efectos emocionales y ansiogénicos de estrés, es probable que las consecuencias ansiogénicas y similares al estrés de la abstinencia de drogas de abuso también pueden estar mediadas por el sistema de CRF en el CeA.

Los cambios en la regulación de la actividad del sistema de CRF en el CeA pueden representar un mecanismo neuroadaptativo crítico responsable del desarrollo de dependencia y comportamiento de búsqueda de drogas compulsivo.

Los datos comentados anteriormente identifican cambios neuroadaptativos en circuitos cerebrales y perturbaciones en sistemas de estrés como un elemento importante en el comportamiento de búsqueda de drogas compulsivo y la dependencia. Otro factor importante en el potencial adictivo de larga duración de drogas de abuso es el condicionamiento de sus acciones de recompensa con estímulos ambientales específicos. Señales de aviso ambientales asociadas repetidamente con los efectos subjetivos de drogas de abuso, incluyendo alcohol, pueden evocar ansia por las drogas (Childress *et al.* 1988; Ehrman *et al.* 1992; Monti *et al.* 1993; Pomerleau *et al.* 1983; Stormark *et al.* 1995) o provocar respuestas de comportamiento automáticas (Miller y Gold 1994; Tiffany y Carter 1998) que en última instancia pueden conducir a la recaída. Por tanto, las respuestas aprendidas a los estímulos relacionados con drogas pueden contribuir de manera crítica a las altas tasas de recaída asociadas con la adicción a cocaína y otras drogas.

Los datos de modelos de respuesta-restablecimiento operantes desarrollados para investigar el comportamiento de búsqueda de drogas asociado con la exposición a señales de aviso ambientales relacionadas con drogas en ratas indican que la disponibilidad de estímulos diferenciadores predictivos de cocaína (Weiss *et al.* 2000), etanol (Katner *et al.* 1999; Katner y Weiss 1999) o heroína (Gracy *et al.* 2000) provocaban de manera fiable una fuerte recuperación del comportamiento de búsqueda de drogas extinguido en ausencia de disponibilidad de drogas adicional. Los efectos de la reinstauración de la respuesta de estos estímulos muestran una resistencia notable a la extinción con exposición repetida y, en el caso de la cocaína, todavía pueden observarse tras varios meses de abstinencia forzada. Adicionalmente, en el caso del etanol, se encontró que el comportamiento de búsqueda de drogas inducido por estímulos diferenciadores predictivos de etanol estaba potenciado en ratas P con preferencia por el alcohol genéticamente en comparación con ratas Wistar sin preferencia por el alcohol (NP) y no seleccionadas (Weiss y Ciccocioppo 1999). Esta observación demuestra que la predisposición genética hacia un aumento de la ingesta de etanol también se refleja mediante una mayor susceptibilidad a los efectos motivadores de las señales de aviso de etanol (es decir, búsqueda de drogas potenciada en condiciones en las que el comportamiento no se refuerza directamente por el propio etanol). Conjuntamente, estos hallazgos apoyan fuertemente la hipótesis de que las respuestas aprendidas a los estímulos relacionados con drogas son un factor significativo en la vulnerabilidad de larga duración a la recaída.

En seres humanos, el riesgo de recaída implica múltiples determinantes que es probable que interaccionen. Por ejemplo, la exposición a señales de aviso de drogas puede aumentar la vulnerabilidad a la recaída conferida por

síntomas de abstinencia prolongados que resultan de cambios neuroadaptativos en individuos dependientes. También pueden existir efectos interactivos que agravan el riesgo de recaída entre los efectos motivadores del estrés y señales de aviso relacionadas con drogas. Un trabajo reciente que aborda estos temas ha confirmado que interacciones aditivas entre los efectos de reinstauración de la respuesta de señales de aviso asociadas con etanol y el estrés pueden demostrarse de hecho, y que estos efectos están potenciados en ratas con una historia de dependencia de etanol (Liu y Weiss 2000).

En laboratorios experimentales, el restablecimiento de la búsqueda de drogas se obtiene con la administración del antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ -2 yohimbina, que, aumentando el intercambio y la liberación celular de noradrenalina en el cerebro, actúa como un estresante farmacológico. El restablecimiento inducido tanto por estrés de descarga en la pata como por yohimbina del comportamiento de búsqueda de drogas representan modelos experimentales válidos para investigar la recaída en el alcohol inducida por estrés (Lee *et al.* 2004; Lê *et al.* 2000).

En determinadas realizaciones, el sujeto ha experimentado un periodo de abstinencia de, o ha limitado o reducido el uso de, el agente adictivo. Este periodo de abstinencia o uso limitado o reducido puede ser, por ejemplo, de al menos 24 horas, al menos 48 horas, al menos 3 días, al menos 5 días, al menos una semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 4 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos un año, al menos 2 años o al menos 5 años.

Aunque los métodos de la presente invención pueden practicarse en sujetos adictos a un único agente adictivo, también pueden usarse en sujetos adictos a dos o más agentes adictivos.

La presente invención ha establecido la eficacia de usar combinaciones de un agonista de PPAR $\gamma$ , por ejemplo una TZD tal como pioglitazona, en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como antagonistas de opioides, antidepresivos, antiepilépticos, antieméticos y antagonistas del receptor CB1. Por tanto, la presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más agonistas de PPAR $\gamma$  y uno o más agentes terapéuticos adicionales, tales como antagonistas de opioides, antagonistas de opioides mixtos/agonistas parciales, antidepresivos, antiepilépticos, antieméticos, antagonistas del receptor CRF1 y antagonistas del receptor CB1.

En realizaciones particulares, la composición comprende un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional. En una realización particular, una composición comprende una TZD y un agente terapéutico adicional. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antagonista de opioides o un antagonista/agonista parcial de opioides mixtos. En una realización, el antagonista de opioides es naltrexona. En otra realización, el agonista parcial/antagonista de opioides mixto es buprenorfina. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antidepresivo. En una realización particular, el antidepresivo es bupropión. En determinadas realizaciones, el agente terapéutico adicional es un antiepiléptico, un antiemético, o un antagonista de opioides o una agonista parcial/antagonista de opioides mixto.

En diversas realizaciones, la composición comprende: pioglitazona y naltrexona; ciglitazona y naltrexona; rosiglitazona y naltrexona; englitazona y naltrexona; rivoglitazona y naltrexona; darglidazona y naltrexona; pioglitazona y fluoxetina; ciglitazona y fluoxetina; rosiglitazona y fluoxetina; englitazona y fluoxetina; rivoglitazona y fluoxetina; darglidazona y fluoxetina; pioglitazona y mirtazapina; ciglitazona y mirtazapina; rosiglitazona y mirtazapina; englitazona y mirtazapina; rivoglitazona y mirtazapina; darglidazona y mirtazapina; pioglitazona y topiramato; ciglitazona y topiramato; rosiglitazona y topiramato; englitazona y topiramato; rivoglitazona y topiramato; darglidazona y topiramato; pioglitazona y levetiracetam; ciglitazona y levetiracetam; rosiglitazona y levetiracetam; englitazona y levetiracetam; rivoglitazona y levetiracetam; darglidazona y levetiracetam; pioglitazona y gabapentina; ciglitazona y gabapentina; rosiglitazona y gabapentina; englitazona y gabapentina; rivoglitazona y gabapentina; darglidazona y gabapentina; pioglitazona y ondansetrón; ciglitazona y ondansetrón; rosiglitazona y ondansetrón; englitazona y ondansetrón; rivoglitazona y ondansetrón; darglidazona y ondansetrón; pioglitazona y antalarmina; ciglitazona y antalarmina; rosiglitazona y antalarmina; englitazona y antalarmina; rivoglitazona y antalarmina; darglidazona y antalarmina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto como una composición o formulación farmacéutica. En realizaciones particulares, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en cualquier forma que permita que la composición se administre a un sujeto. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un sólido, líquido o gas (aerosol). Las vías de administración típicas incluyen, sin limitación, oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término parenteral, tal como se use en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, epidurales, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

Las composiciones farmacéuticas usadas según la presente invención comprenden un agonista de PPAR $\gamma$ , otro agente terapéutico y un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En la técnica farmacéutica se conocen bien "portadores farmacéuticamente aceptables" para su uso terapéutico, y se describen, por ejemplo, en Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro edit. 1985). Por ejemplo, puede usarse solución salina estéril y solución salina tamponada con fosfato a pH fisiológico. Pueden proporcionarse conservantes, estabilizadores, colorantes e incluso agentes saborizantes en la composición farmacéutica. Por

ejemplo, pueden añadirse benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido *p*-hidroxibenzoico como conservantes. Id. en 1449. Además, pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión. Id.

Las composiciones farmacéuticas se formulan generalmente de modo que permitan que los principios activos contenidos en las mismas estén biodisponibles tras la administración de la composición a un sujeto. Las composiciones que se administrarán a un sujeto pueden tomar la forma de una o más unidades de dosificación, en las que por ejemplo, un comprimido, una cápsula o un cachet puede ser una unidad de dosificación individual, y un envase que comprende una combinación de agentes en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación.

En realizaciones particulares, la composición que comprende un agonista de PPAR $\gamma$  y otro agente terapéutico se administra en una o más dosis de una formulación de comprimido, normalmente para administración oral. La formulación de comprimido puede ser, por ejemplo, una formulación de liberación inmediata, una formulación de liberación controlada o una formulación de liberación prolongada. En una realización, una formulación de comprimido comprende una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista de PPAR $\gamma$  y otro agente terapéutico. En realizaciones particulares, un comprimido comprende aproximadamente 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250 o 300 mg de un agonista de PPAR $\gamma$ , tal como pioglitazona, y aproximadamente 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250 ó 300 mg de otro agente terapéutico.

La presente invención incluye además formas farmacéuticas unitarias de composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista de PPAR $\gamma$  y otro agente terapéutico. Cada forma farmacéutica de dosis unitaria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica, cuando se usa en la cantidad recomendada. Por ejemplo, una forma farmacéutica de dosis unitaria puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz en un único comprimido, o una forma farmacéutica de dosis unitaria puede incluir una cantidad terapéuticamente eficaz en dos o más comprimidos, de manera que la cantidad prescrita comprende una cantidad terapéuticamente eficaz.

Varios agonistas de PPAR $\gamma$  y otros agentes terapéuticos descritos en el presente documento están aprobados para su uso en seres humanos a dosificaciones particulares. La presente invención contempla el uso de estos agentes a sus dosificaciones aprobadas o a otras dosificaciones eficaces. Puesto que se ha demostrado que la combinación de un agonista de PPAR $\gamma$  y otro agente terapéutico tiene eficacia sinérgica, se entiende que las cantidades eficaces de uno o ambos agentes pueden reducirse cuando se proporcionan juntos, en comparación con la cantidad eficaz de cada uno cuando se proporcionan solos. En realizaciones particulares, se proporciona un agonista de PPAR $\gamma$  a un sujeto en una cantidad en el intervalo de 0,1-1000 mg/día, 1-1000 mg/día, 10-100 mg/día o 25-50 mg/día. En una realización, se proporciona pioglitazona a un paciente a aproximadamente 30 mg/día.

La tabla 1 enumera agentes representativos usados en la presente invención y proporciona las dosificaciones diarias a las que estos agentes se administran de manera convencional a adultos para otras indicaciones, dosificaciones que se cree que son útiles para la administración en el tratamiento o la prevención de la adicción y recaída en el uso o práctica. Las dosificaciones enumeradas son orales a menos que se indique lo contrario. Se cree que las dosificaciones de estos agentes pueden reducirse cuando se administran en combinaciones de un agonista de PPAR $\gamma$  y un agente terapéutico adicional. Estas reducciones pueden ser de hasta el 10 % de las dosificaciones convencionales, o de hasta el 20 % de las dosificaciones convencionales, o de hasta un tercio de las dosificaciones convencionales, de hasta la mitad de las dosificaciones convencionales o de hasta dos tercios de las dosificaciones convencionales.

Tabla 1

Agente terapéutico	Dosificación a modo de ejemplo como agente individual
pioglitazona	15-45 mg
rosiglitazona	2-8 mg
troglitazona	200-600 mg
rimonabant	10-20 mg
buprenorfina	0,3 mg (i.v. o i.m.) 12-16 mg (sublingual)
naltrexona	25-50 mg
fluoxetina	20-80 mg
mirtazapina	15-45 mg
topiramato	400 mg
levetiracetam	1.000-6.000 mg
gabapentina	900-1.800 mg
ondansetrón	8-24 mg
bupropión	200-400 mg

En una realización particular, una forma farmacéutica de dosis unitaria de una composición farmacéutica comprende aproximadamente 30 mg de pioglitazona y aproximadamente 50 mg de naltrexona. Esta forma farmacéutica de dosis

unitaria puede consistir en uno o más comprimidos.

Determinadas combinaciones de agonistas de PPAR $\gamma$  y otros agentes terapéuticos pueden no ser fácilmente adaptables para la formulación conjunta. Por ejemplo, uno de los agentes puede ser más adecuado para administración intravenosa, mientras que otro de los agentes puede ser más adecuado para administración oral. O, la semivida en suero de los dos agentes puede ser tal que uno debe administrarse más frecuentemente que el otro. Por consiguiente, la presente invención contempla kits que comprenden una o más formas farmacéuticas unitarias de un agonista de PPAR $\gamma$  y una o más formas farmacéuticas unitarias de otro agente terapéutico, de manera que las dos formas farmacéuticas unitarias puedan proporcionarse a un sujeto de manera terapéuticamente eficaz. En realizaciones particulares, un kit comprende formas farmacéuticas unitarias de pioglitazona y naltrexona; ciglitazona y naltrexona; rosiglitazona y naltrexona; englitazona y naltrexona; rivoglitazona y naltrexona; darglidazona y naltrexona; pioglitazona y fluoxetina; ciglitazona y fluoxetina; rosiglitazona y fluoxetina; englitazona y fluoxetina; rivoglitazona y fluoxetina; darglidazona y fluoxetina; pioglitazona y mirtazapina; ciglitazona y mirtazapina; rosiglitazona y mirtazapina; englitazona y mirtazapina; rivoglitazona y mirtazapina; darglidazona y mirtazapina; pioglitazona y topiramato; ciglitazona y topiramato; rosiglitazona y topiramato; englitazona y topiramato; rivoglitazona y topiramato; darglidazona y topiramato; pioglitazona y levetiracetam; ciglitazona y levetiracetam; rosiglitazona y levetiracetam; englitazona y levetiracetam; rivoglitazona y levetiracetam; darglidazona y levetiracetam; pioglitazona y gabapentina; ciglitazona y gabapentina; rosiglitazona y gabapentina; englitazona y gabapentina; rivoglitazona y gabapentina; darglidazona y gabapentina; pioglitazona y ondansetrón; ciglitazona y ondansetrón; rosiglitazona y ondansetrón; englitazona y ondansetrón; rivoglitazona y ondansetrón; darglidazona y ondansetrón; pioglitazona y antalarmina; ciglitazona y antalarmina; rosiglitazona y antalarmina; englitazona y antalarmina; rivoglitazona y antalarmina; darglidazona y antalarmina.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen estudios realizados para demostrar el efecto de agonistas de PPAR $\gamma$  para tratar la adicción. El ejemplo 2 describe estudios que demuestran el efecto de un agonista de PPAR $\gamma$  usado en combinación con otros agentes terapéuticos para tratar la adicción a la cocaína. Se realizaron estos estudios usando modelos de animales de laboratorio bien validados para abuso de cocaína.

### EJEMPLO 1

#### EFFECTO DE LA PIOGLITAZONA SOBRE LA AUTOADMINISTRACIÓN DE COCAÍNA

Se demostró la capacidad de la pioglitazona para reducir el uso de cocaína en un modelo de rata de adicción a la cocaína. Se disolvió clorhidrato de cocaína (obtenido del National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD) en solución salina fisiológica estéril a una concentración de 0,25 mg/0,1 ml. Se infundió disolución de vehículo o fármaco a un volumen de 0,1 ml a lo largo de 4 s. Se suspendió pioglitazona obtenida de una fuente comercial en agua destilada, y se mantuvo la suspensión resultante bajo agitación constante hasta su administración. Se administró la pioglitazona por vía oral (v.o.) mediante un procedimiento de sonda nasogástrica 12 horas y 1 hora antes del comienzo de la autoadministración de cocaína.

Se usaron ratas Wistar macho que pesaban entre 180 y 200 g en el momento de su llegada al laboratorio. Se alojaron las ratas en grupos de tres en un vivero con humedad y temperatura controladas (22 °C) en un ciclo de luz/oscuridad inverso de 12 h:12 h (luces encendidas, 17:00; luces apagadas, 05:00) con acceso a voluntad a alimento y agua. Una semana después de su llegada, se sometieron las ratas a cirugía, y se implantó un catéter silástico en la vena yugular derecha.

Se entrenaron las ratas (n=6) para que se autoadministrasen cocaína en sesiones diarias de 2 h en un programa de razón fijada 5 de refuerzo, en el que cada respuesta daba como resultado el suministro de 0,25 mg/0,1 ml de disolución de cocaína fluida. El entrenamiento de autoadministración de cocaína continuó hasta que se alcanzó un nivel inicial estable de respuesta (variación inferior al 10 % durante 3 días consecutivos calculada para cada rata individual). En este momento, comenzaron las pruebas con fármaco.

En un orden compensado dentro de los sujetos (diseño de cuadrados latinos), se trataron las ratas con pioglitazona (0,0, 10,0 o 30,0 mg/kg) administrada por vía oral 12 horas y 1 hora antes del comienzo de la sesión de autoadministración. Se registró el número de respuestas en las palancas activa e inactiva. Se dejó un intervalo de 3 días entre las pruebas con fármaco. Durante estos intervalos, la autoadministración de cocaína continuó hasta que se restablecieron las respuestas de palanca iniciales.

Se evaluó el efecto de la administración de pioglitazona sobre la autoadministración de cocaína por medio de un ANOVA de una vía con factores dentro de los sujetos seguido por una prueba a posteriori de Newman-Keuls.

El tratamiento con pioglitazona redujo significativamente la autoadministración de cocaína [ $F(2,5) = 13,189$   $p < 0,01$ ]. Las pruebas a posteriori revelaron una reducción significativa ( $p < 0,01$ ) de la autoadministración de cocaína tanto a 10,0 como a 30,0 mg/kg de pioglitazona (figura 1A). Las respuestas en la palanca inactiva izquierda eran muy bajas y no se modificaron por el tratamiento con pioglitazona (figura 1B).

EJEMPLO 2**EFFECTO DE LA PIOGLITAZONA Y ANTIDEPRESIVOS O AGONISTAS/ANTAGONISTAS/AGONISTAS PARCIALES DE OPIOIDES SOBRE EL USO DE COCAÍNA**

5 Se determina la capacidad de agonistas de PPAR $\gamma$  en combinación con antidepresivos, bupropión, fluoxetina o el agonista parcial/agonista/antagonista de opioides buprenorfina, para reducir sinérgicamente el uso de cocaína en un modelo de rata de adicción a la cocaína.

10 Se realizaron experimentos usando paradigmas de autoadministración operante tal como se describe en el ejemplo 1 (véase también Glatz *et al.* 2002; Peltier *et al.* 1993). En resumen, se les implanta a ratas Wistar macho un catéter silástico permanente en la vena yugular derecha para la autoadministración de cocaína intravenosa (0,25 mg/infusión). Usando cámaras de autoadministración operante, se entrenan las ratas para que se autoinfundan cocaína bajo un programa de razón fijada 5 de refuerzo (cinco pulsaciones de la palanca para obtener una infusión de cocaína). Se continúa el entrenamiento de autoadministración de cocaína hasta que se establece un nivel inicial estable de respuesta. En este momento, comenzaron las pruebas con fármaco.

15 En un orden compensado dentro de los sujetos (diseño de cuadrados latinos), se tratan las ratas con pioglitazona (intervalo de dosis pronosticado 5-30,0 mg/kg) o con otros agonistas de PPAR $\gamma$  en combinación con bupropión, fluoxetina o buprenorfina. Para evaluar la sinergia entre agonistas de PPAR $\gamma$  y estos últimos fármacos, se somete a prueba la dosis eficaz más baja para cada uno de los compuestos en asociación. Un intervalo de dosis para bupropión es 10,0-100,0 mg/kg administrados por vía oral; un intervalo de dosis para fluoxetina es 3,0-15,0 mg/kg administrados por vía oral; y un intervalo de dosis para buprenorfina es 0,1-5,0 mg/kg administrados por vía oral (Glatz *et al.* 2002; Peltier *et al.* 1993; Sorge *et al.* 2005). Se registra el número de respuestas en las palancas activa e inactiva. Se permite un intervalo de 3 días entre las pruebas con fármaco. Durante estos intervalos, se continúa la autoadministración de cocaína para restablecer el nivel inicial de respuestas en las palancas.

25 Se analizan los datos mediante análisis de la varianza seguido por pruebas a posteriori (Newman-Keuls o Dunnett) cuando sea apropiado. Se fija la significación estadística a  $P < 0,05$ . Se espera que estos experimentos demuestren que la combinación de un agonista de PPAR $\gamma$  y cualquiera de los fármacos enumerados actuará de manera sinérgica en la reducción de la autoadministración de cocaína, demostrando de ese modo la eficacia del uso de PPAR $\gamma$  y cualquiera de estos fármacos para tratar la adicción.

**Referencias citadas:**

- 30 Ahmed, S. H. y Koob, G. F., Cocaine- but not food-seeking behaviour is reinstated by stress after extinction, *Psychopharmacology*, 132, 289, 1997.
- Ang E., Chen J., Zagouras P., Magna H., Holland J., Schaeffer E, *et al.* (2001). Induction of nuclear factor-kappaB in nucleus accumbens by chronic cocaine administration. *J. Neurochem.* 79:221-224.
- Asanuma M., Cadet J. L. (1998). Metamphetamine-induced increase in striatal NF-kappaB DNA-binding activity is attenuated in superoxide dismutasetransgenic mice. *Brain Res Mol Brain Res* 60:305-30, 9.
- 35 Barroso, I., Gurnell, M., Crowley, V.E. Agostani, M., Schwabe, J. W., Soos, M. A., Maslen, G. L., Williams, T. D. Lewis, H., Schafer, A. J., *et al.*, Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature.* 1999;402:880-3.
- Blanchard, R. J., Hori, K., Tom, P., y Blanchard, C., Social structure and ethanol consumption in laboratory rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 28, 437, 1987.
- 40 Bowers M. S., Kalivas P. W. (2003). Forebrain astroglial plasticity is induced following withdrawal from repeated cocaine administration. *Eur J Neurosci* 17:1273-1278.
- Breidert T., Callebert J., Heneka M. T., Landret G. E., Launary J. M., Hirsch E. C.: Protective action of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist pioglitazone in a mouse model of Parkinson's disease. *J Neurochem* 2002;82:615-624
- 45 Brown S. A., Vik P. W., Patterson T. L., *et al.* Stress, vulnerability and adult alcohol relapse. *J Studies Alcohol* 1995; 56:538.
- Bruijnzeel A. W., Markou A. Characterization of the effects of bupropion on the reinforcing properties of nicotine and food in rats. *Synapse.* 2003;50: 20-8.
- 50 Buchter, S. P., Hensshall, D. C., Teramura, Y, Iwasaki, K., Sharkey, J., 1997. Neuroprotective actions of FK501 in experimental stroke: *in vivo* evidence against an antiexcitotoxic mechanism. *J Neurosci.* 17, 6939-694.
- Burstein S. PPAR-gamma: a nuclear receptor with affinity for cannabinoids. *Life Sci.* 2005;77:1674-84.

- Cernuda-Morollon, E, Rodriguez-Pascual, F., Klatt, Iamas, Perez-Sala, D., 2002. PPAR agonists amplify iNOS expression while inhibiting NF-kappaB: implications for mesangial cell activation by cytokines. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 2223-2231.
- 5 Childress, A. R., Ehrman, R. N., McLellan, A. T., y O'Brien, C. P., Conditioned craving and arousal in cocaine addiction: A preliminary report, en NIDA Research Monograph 81, US Government Printing Office, Washington, DC, 1988,74.
- Chinetti G, Fruchart J. C., Staels B. (2000). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm Res* 49: 497-505.
- 10 Ciccocioppo R., Angeletti S., Sanna P. P., Weiss F., Massi M. Effect of nociceptin/orphanin FQ on the rewarding properties of morphine. *Eur J Pharmacol.* 2000;404: 153-9.
- Ciccocioppo R., Katner S. N., Weiss F. Relapse induced by alcohol-associated environmental stimuli after extinction in rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1999-c; 23 (supl.): 52A.
- Ciccocioppo R., Panocka I., Polidori C., Regoli D., Massi M. Effect of nociceptin on alcohol intake in alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology* 1999-a; 141:220-4.
- 15 Ciccocioppo R., Sanna P.P., Weiss F. Cocaine-predictive stimulus induces drug-seeking behaviour and neural activation in limbic brain regions after multiple months of abstinence: reversal by D(1) antagonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001-b; 98 (4): 1976-81.
- Cohen C., Perrault G., Griebel G., Soubrié P. Nicotine-associated cues maintain nicotine-seeking behavior in rats several weeks after nicotine withdrawal: reversal by the cannabinoid (CB1) receptor antagonist, rimonabant (SR141716). *Neuropsychopharmacology.* 2005; 30:145-55.
- 20 Crews F., Nixon K., Kim D., Joseph J., Shukitt-Hale B., Qin L., Zou J. 2006. BHT blocks NF-kappaB activation and ethanol-induced brain damage. *Alcohol Clin Exp Res.* 30:1938-49.
- Cristiano L., Cimini A., Moreno S., Ragnelli A.M., Paola Ceru M. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) and related transcription factors in differentiating astrocyte cultures. *Neuroscience* 131: 577-587.
- 25 Crosby M. B., Zhang J., Nowing T. M., Svenson J. L., Nicol C. J., Gonzalez F. J. *et al.* (2006). Inflammatory modulation of PPAR gamma expression and activity. *Clin Immunol* 118:276-283 [publicación electrónica noviembre de 2005 2021].
- De Souza E. B. Corticotropin-releasing factor receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20 (8): 789-819.
- 30 Deeb, S., Fajas, L., Nemoto, M., Laakso, M., Fujimoto, W. & Auwerk, J., (1998) *Nat Genet.* 20, 284-287.
- Di Chiara G., Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85 (14): 5274-8.
- Dunn, A. J. y Berridge, C. W., Physiological and behavioural responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses?, *Brain Res Brain Res Rev*, 15, 71, 1990.
- 35 Ehrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., y O'Brien, C. P., Conditioned responses to cocaine-related stimuli in cocaine abuse patients, *Psychopharmacology*, 107, 523, 1992.
- Erb Suzanne, Shaham Yavin, Stewart Jane. The Role of Corticotropin-Releasing Factor and Corticosterone in Stress- and Cocaine-Induced Relapse to Cocaine Seeking in Rats. *J Neurosci* 1998; 18 (14): 5529-3
- 40 Feinstein D. L. (2003). Therapeutic potential of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for neurological disease. *Diabetes Technol Ther* 5: 67-73.
- Feinstein D. L., Galea E., Gavrilyuk V., Brosnan C. F., Whitacre C. C., Dumitrescu-Ozimek L., Landret G. E., Pershdsingh H. A., Heneka M. T: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neuronal* 2002;51:694-702.
- 45 Furumaka, S., *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114: 1752-1761.
- Glatz A. C., Ehrlich M., Bae R. S., Clarke M. J., Quinlan P. A., Brown E. C., Rada P., Hoebel B. G. Inhibition of cocaine self-administration by fluoxetine or D-fenfluramine combined with fentermine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002; 71:197-204.
- Goeders, N. E. y Guerin, G. F., Non-contingent electric shock facilitates the acquisition of intravenous cocaine self-



administration in rats, *Psychopharmacology*, 114, 63, 1994.

Gonzalez-Zalueta, M., Enszt, L. M., Mukhina, G., Lebovitz, R. M., Zwacka, R. M., Engelhardt, J. F., Oberley, L. W., Dawson, V. L., Dawson, T. M., 1998. Manganese superoxide dismutase protects nNOS neurons from NMDA and nitric oxide-mediated neurotoxicity. *J. Neurosci.* 18, 2040-2055.

- 5 Gracy, K. N., Dankiewicz, L. A., Weiss, F., y Koob, G. F., Heroin-specific cues reinstate heroin-seeking behaviour in rats after prolonged extinction, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 65, 489, 2000.

Haney, M., Maccari, S., Le Moal, M., Simon, H., y Piazza, P. V., Social stress increases the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats, *Brain Res.*, 698, 46, 1995.

- 10 Harris S. G., Phipps R. P.: Prostaglandin D (2), its metabolite 15- d- PGJ (2), and peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists induce apoptosis in transformed, but not normal, human T lineage cells. *Immunology* 2002; 105: 23-34.

Heinrichs, S. C., Merlo Pich, E., Miczek, K. A., Britton, K. T., y Koob, G. F., Corticotropin-releasing factor reduces emotionality in socially defeated rats via direct neurotropic action, *Brain Res.*, 581, 190, 1992.

- 15 Heneka M. T., Feinstein D. L., Gleichmann M., Wullner U., Klockgether T: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists protect cerebellar granule cells from cytokine-induced apoptotic cell death by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *J Neuroimmunol* 1999;100:156-168.

Higley, J. D., Hasert, M. F., Suomi, S. J., y Linnoila, M., Nonhuman primate model of alcohol abuse: effect of early experience, personality, and stress on alcohol consumption., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 7261, 1991.

- 20 Hofmann C., Lorenz K., Braithwaite S. S. *et al.* Altered gene expression for tumor necrosis factor- $\gamma$  and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994; 134:264-270.

Hollenberg, A. N., Susulic, V. S., Madura, J. P., Zhang, B., Moller, D. E., Tontonoz, P., Sarraf, P., Spiegelman, (1997) *J. Biol. Chem.* 272, 5283-5290.

Hotta, K., *et al.* 2001. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*. 50:1126-1133.

- 25 Hu, E., Liang, P., y Spiegelman, B. M. (1996) Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem.* 271: 10697-10703.

Hwang, J., Kleinhenz, D. J., Lassegue, B., Griendling, K. K., Dikalov, S., Hart, C. M., 2005. Peroxisome proliferator activated receptor-gamma ligands regulate endothelial membrane superoxide production *Am. J. Physiol.:Cell Physiol.* 288,C899-C905.

- 30 Jiang C, Ting A. T., Seed B. (1998) PPAR $\gamma$  agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. *Nature* 391:82-86.

Kainu T, Wikstrom A. C., Gustafsson J. A., Pelto-Huikko M.: Localization of the peroxisome proliferator-activated receptor in the brain. *Neuroreport* 1994; 5:2481-2485.

- 35 Katner, S. N., Magalong, J. G., y Weiss, F., Reinstatement of alcohol-seeking behaviour by drug-associated discriminative stimuli after prolonged extinction in the rat, *Neuropsychopharmacology*, 20, 471, 1999.

Katner S. N. y Weiss F. Ethanol-associated olfactory stimuli reinstate ethanol-seeking behaviour after extinction and modify extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23:1751.

Kielian, T., Drew, P. D., 2003. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists on central nervous system inflammation. *J. Neurosci. Res.* 71, 315-325.

- 40 Kliwer, S. A., Lenhard, J. M., Willson, T. M., Patel, I., Morris, D. C., Lehmann, J. M., 1995. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 83, 813-819.

Koob G. F., Heinrichs S. C. , Menzaghi F., *et al.* Corticotropin releasing factor, stress and behaviour. *Semin Neurosci* 1994;6:221.

- 45 Koob G. F., Sanna P. P., Bloom F. E. Neuroscience of addiction. *Neuron* 1998; 21:467-76.

Koob G. F. Drugs of abuse: Anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:177-84.

Kubota, N., *et al.*, Pioglitazone ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and

independent pathways. J. Biol. Chem. 281:8748-8755.

Landret G. E, Heneka M. T: Anti-inflammatory actions of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2001; 22:937-944.

5 Le A. D., Harding S., Juzytsch W., Watchus J., Shalev U., Shaham Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behaviour in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150 (3): 317-24.

Lê A. D, Harding S., Juzytsch W., Funk D., Shaham Y. Role of alpha-2 adrenoceptors in the stress-induced reinstatement of alcohol seeking and alcohol self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;179:366-73.

10 Lee B., Tiefenbacher S., Platt D. M., Spealman R. D. Pharmacological blockade of alpha2-adrenoceptors induces reinstatement of cocaine-seeking behavior in squirrel monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:686-93.

Letteron P., Fromenty B., Terris B. Acute and chronic hepatic steatosis lead to *in vivo* lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 1996; 24:200-208.

Levine J. A., Harris M. M., Morgan M. Y. Energy expenditure in chronic abuse. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30:779-787.

15 Liu, X. y Weiss, F., Reinstatment of ethanol-seeking behaviour by stress- and drug-related cues in rats with a history of ethanol dependence, *Soc. Neurosci. Abstr.* 26, 786, 2000.

Liu X., Weiss F. Reversal of ethanol-seeking behaviour by D1 and D2 antagonists in an animal model of relapse: differences in antagonist potency in previously ethanol- dependent versus nondependent rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300 (3): 882-9.

20 Maeda, K., *et al.* 1996. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose most abundant Gene transcript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 221: 286-289.

Maeda, N., *et al.* 2001. PPAR $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose derived protein. *Diabetes*. 50:2094-2099.

Mao, X., *et al.* 2006. APPL1 binds to adiponectin receptors and mediates adiponectin signalling and funtion. *Nat. Cell Biol.* 8:516-523.

25 Marlatt, G. A., Relapse prevention: introduction and overview of the model, in *Relapse Prevention: Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviours*, Guilford, London, 1985, 3.

McKay, J. R., Rutherford, M. J., Alterman, A. I., Cacciola, J. S., y Kaplan, M. R., An examination of the cocaine relapse process, *Drug Alcohol Dep.*, 38, 35, 1995.

30 McCusker C. G., Brown K. The cue-responsivity phenomenon in dependent drinkers: 'personality' vulnerability and anxiety as intervening variables. *Br J Addict* 1991;86:905-12.

McEwen B. S., Magarinos A. M., Reagan L. P. 2002. Studies of hormone action in the hippocampal formation: possible relevance to depression and diabetes. *J Psychosom Res.*; 53 (4): 883-90.

35 Merali, Z., McIntosh, J., Kent, P., Michaud, D., y Anisman, H., Aversive and Appetitive Events Evoke the Release of Corticotropin-Releasing Hormone and Bombesin-Like Peptides at the Central Nucleus of the Amygdala, *J. Neurosci.*, 18,4758,1998.

Merlo Pich, E., Lorang, M. T., Yeganeh, M., De Fonseca, F. R., Raber, J., Koob, G. F., y Weiss, F., Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis, *J. Neurosci.*, 15, 5439, 1995.

40 Miller, N. S. y Gold, M. S., Dissociation of "conscious desire" (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence, *Ann. Clin. Psychiatry*, 6, 99, 1994.

Mollenauer, S., Bryson, R., Robinson, M., Sardo, J., y Coleman, C., EtOH Self-administration in anticipation of noise stress in C57BL/6J mice, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 46, 35, 1993.

Monti P. M., Rohsenow D. J., Rubonis A. V., Niaura R. S., Sirota A. D., Colby S. M., Abrams D. B. Alcohol cue reactivity: effects of detoxification and extended exposure. *J Stud Alcohol* 1993;54:235-45.

45 Nash, J., Jr. y Maickel, R. P., The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in post-stress induced ethanol consumption by rats, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 12, 653, 1988.

Nishikawa T, Mataga N, Takashima M, Toru M (1993). Behavioural sensitization and relative hyperresponsiveness of striatal and limbic dopaminergic neurons after repeated MHET treatment. *Eur J Pharmacol* 88: 195-203.

- O'Brien CP (1997). A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278: 66-70.
- Oliveira A. *et al.*, Antinociceptive and antiedematogenic activities of fenofibrate, an agonist of PPAR alpha, and pioglitazone, an agonist of PPAR gamma, *Eur J Pharmacol.* 561 (1-3): 194-201 (2007).
- 5 Panocka I, Ciccocioppo R, Mosca M, Polidori C, Massi M. Effects of the dopamine D1 receptor antagonist SCH 39166 on the ingestive behaviour of alcohol-preferring rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 120 (2): 227-35.
- Park, E.J., Park, S.Y., Jou, I., 2003 15d-PGJ2 and rosiglitazone suppress janus kinase-STAT inflammatory signaling through induction of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and SOCS3 in glia. *J. Biol. Chem.* 278,14747-14752.
- 10 Peltier R, Schenk S. Effects of serotonergic manipulations on cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 1993;110:390-4.
- Pomerleau, O. F., Fertig, J., Baker, L., y Cooney, N., Reactivity to alcohol cues in alcoholics and non-alcoholics: Implications for the stimulus control analysis of drinking, *Addict. Behav.*, 8, 1, 1983.
- Ramsey, N. F, y Van Ree, M., Emotional but not physical stress enhances intravenous cocaine self-administration in drug naive rats, *Brain Res.*, 608, 216, 1993.
- 15 Rauhut A. S., Neugebauer N., Dwoskin L. P., Bardo M. T. Effect of bupropion on nicotine self-administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;169:1-9.
- Sanchis-Segura C., Spanagel R. Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addict Biol.* 2006;11:2-38.
- 20 Shaham, Y., Immobilization stress-induced oral opioid self-administration and withdrawal in rats: role of conditioning factors and the effect of stress on "relapse" to opioid drugs, *Psychopharmacology*, 111, 477, 1993.
- Shaham Y y Stewart J. Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacology* 1995;119:334.
- Shalev U., Yap J., Shaham Y. 2001 Leptin attenuates acute food deprivation-induced relapse to heroin seeking. *J Neurosci.* 15;21 (4):RC129.
- 25 Sorensen T. I., Orholm M., Bentsen K. D., Hoybye G., Eghoe K., Christoffersen P. 1984 Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet.* 2 (8397): 241-4.
- Sorge R. E., Rajabi H., Stewart J. Rats maintained chronically on buprenorphine show reduced heroin and cocaine seeking in tests of extinction and drug-induced reinstatement. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30:1681-92.
- 30 Souza S. C., Yamamoto M. T., Franciosa M. D., Lien P., BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor- $\alpha$ : a potential new insulin sensitizing mechanism for thiazolidindiones. *Diabetes* 1998; 47:691-695.
- Steensland P., Simms J. A., Holgate J., Richards J. K., Bartlett S. E. Varenicline, an  $\alpha 4 \beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:12518-23.
- 35 Stormark, K. M., Laberg, J. C., Bjerland, T., Nordby, H., y Hugdahl, K., Autonomic cued reactivity in alcoholics: The effect of olfactory stimuli, *Addict. Behav.*, 20, 571, 1995.
- Swiergiel, A. H., Takahashi, L. K., y Kalin, N. H., Attenuation of stress-induced behaviour by antagonism of corticotropin-releasing factor receptors in the central amygdala in the rat, *Brain Res*, 623, 229, 1993.
- Takehara T., Nakamura T., Protective effect of hepatocyte growth factor on *in vitro* hepatitis in primary cultured hepatocytes. *Biomed. Res.* 1991; 12:335-338.
- 40 Tiffany, S. T. y Carter, B. L., Is craving the source of compulsive drug use?, *J Psychopharmacol*, 12, 23, 1998.
- Tsuchida, A., *et al.* 2005. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination. *Diabetes.* 54:3358-3370.
- 45 Volpicelli J. R., Alterman A. I., Hayashida M., O'Brien C. P. naltrexona in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:876-880.
- Wallace, B. C., Psychological and environmental determinants of relapse in crack cocaine smokers, *J Sust Abuse Treat*, 6, 95, 1989.

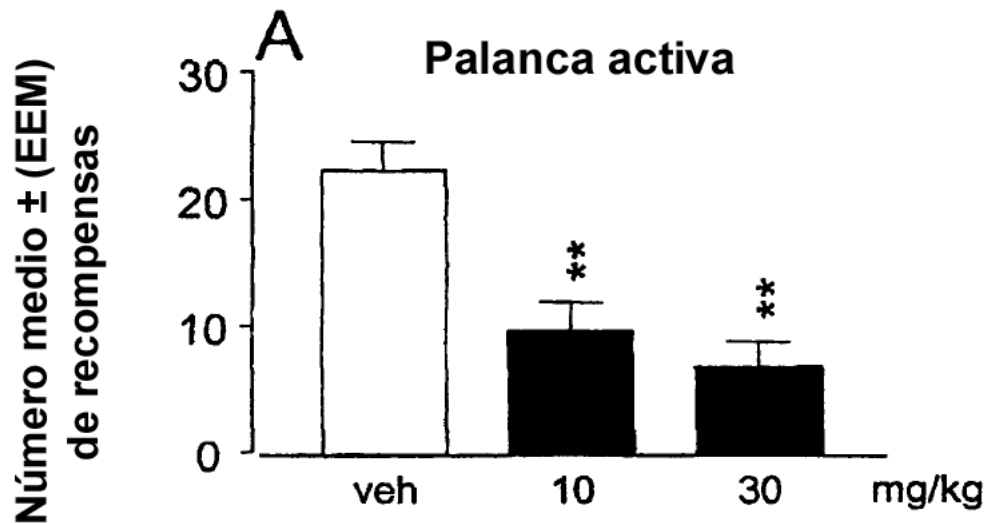
- Weiss, F. y Ciccocioppo, R., Environmental stimuli potently reinstate alcohol-seeking behaviour: Effect of repeated alcohol intoxication, Soc. Neurosci. Abstr., 25, 1081, 1999.
- 5 Weiss F., Ciccocioppo R., Parsons L. H., Katner S., Liu X., Zorrilla E. P., Valdez G. R., Ben-Shahar O., Angeletti S., Richter R. R. Compulsive drug-seeking behaviour and relapse. Neuroadaptation, stress, and conditioning factors. Ann N Y Acad Sci 2001;937:1-26.
- Weiss F., Lorang M. T., Bloom F. E., Koob G. F. Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: genetic and motivational determinants. J Pharmacol Exp Ther 1993;267:250-8.
- 10 Weiss, F., Maldonado-Vlaar, C. S., Parsons, L. H., Kerr, T. M., Smith, D. L., y Ben-Shahar, O., Control of cocaine seeking behaviour by drug-associated stimuli in rats: Effects on recovery of extinguished operant responding and extracellular dopamine levels in amygdala and nucleus accumbens, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 4321, 2000.
- Wise R. A. Drug activation of brain reward pathways. Drug Alcohol Depend 1998;51:13-22.
- Wu Z., Bucher N. L., Farmer S. R. (1996). Induction of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma during the conversion of 3t3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EPBdelta, and glucocorticoids. Mol Cell Biol 16: 4128-4136.
- 15 Yamauchi, T., *et al.* 2001. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. Nat. Med. 7:941-946.
- Yamauchi, T., *et al.* 2003. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. Nat. Med. 423:762-769.
- 20 Yu X, Shao X. G., Sun H., Li Y. N., Yang J., Deng Y. C., Huang Y. G. Activation of cerebral peroxisome proliferator-activated receptors gamma exerts neuroprotection by inhibiting oxidative stress following pilocarpine-induced status epilepticus. Brain Res. 2008;1200C:146-58.
- Yu, J.G., *et al.* 2002. The effect of thiazolidindiones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes. 51:2968-2974.
- 25 Zalcman S., Savina I., Wise R. A. (1999). Interleukin-6 increases sensitivity to the locomotor-stimulating effects of amphetamine in rats. Brain Res 847: 276-283.
- Zhao, M. L., Brosnan, C. F., Lee, S. C., 2004. 15-Deoxy-delta (12-14) -PGJ2 inhibits astrocyte IL-1 signaling: inhibition of NF-kappaB and MAP kinase pathways and suppression of cytokine and chemokine expression. J. Neuroimmunol. 153, 132-142.

## REIVINDICACIONES

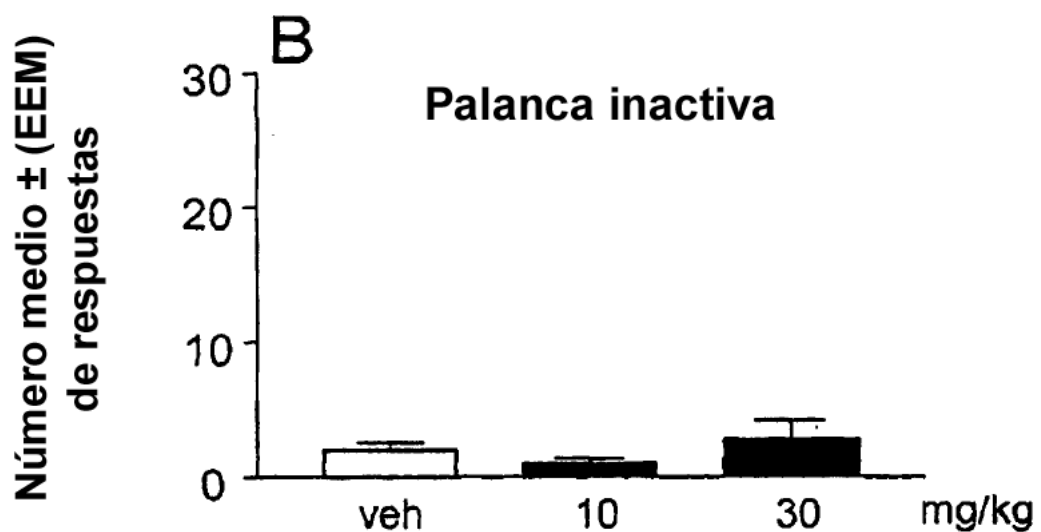
1. Un agonista del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (agonista de PPAR $\gamma$ ) para su uso en el tratamiento o la prevención de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante.
- 5 2. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 1, en el que el agonista de PPAR $\gamma$  es una tiazolidindiona (TZD).
3. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 2, en el que la TZD se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona y darglitazona.
4. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 3, en el que la TZD es pioglitazona.
- 10 5. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, que comprende un agonista de receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y un agente terapéutico adicional, en el que cada uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de la adicción.
- 15 6. Una forma farmacéutica de dosis unitaria de una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, en la que dicha forma farmacéutica de dosis unitaria comprende un agonista de receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) y un agente terapéutico adicional, en la que dicha forma farmacéutica de dosis unitaria comprende el agonista de PPAR $\gamma$  y el agente terapéutico adicional en una cantidad combinada eficaz en el tratamiento de una adicción, y en la que cada uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de la adicción.
- 20 7. La forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso según la reivindicación 6, en la que dicha forma farmacéutica de dosis unitaria comprende el agonista de PPAR $\gamma$  en una cantidad eficaz para evitar que el sujeto sea adicto, o reducir la probabilidad de que el sujeto se vuelva adicto, al agente terapéutico adicional.
- 25 8. Un kit para su uso en la prevención de una adicción a un agente adictivo seleccionado del grupo que consiste en marihuana, una benzodiazepina, un barbitúrico y un psicoestimulante, que comprende: un primer envase que comprende un agonista de receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ); y un segundo envase que comprende un agente terapéutico adicional, en el que cada uno del agonista de PPAR $\gamma$  y del agente terapéutico adicional contribuyen al tratamiento o la prevención eficaz de la adicción.
- 30 9. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 1, la composición para su uso según la reivindicación 5, la forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso según la reivindicación 6 o el kit para su uso según la reivindicación 8, en los que el agente adictivo es marihuana.
- 35 10. La composición para su uso según la reivindicación 5, la forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso según la reivindicación 6, o el kit para su uso según la reivindicación 8, en los que el agonista de PPAR $\gamma$  es una tiazolidindiona (TZD).
- 40 11. La composición para su uso, la forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso, o el kit para su uso según la reivindicación 10, en los que la TZD se selecciona del grupo que consiste en pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona y darglitazona.
- 45 12. La composición para su uso, la forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso, o el kit para su uso según la reivindicación 11, en los que la TZD es pioglitazona.
13. La composición para su uso según la reivindicación 5, la forma farmacéutica de dosis unitaria para su uso según la reivindicación 6, o el kit para su uso según la reivindicación 8, en los que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: un antagonista de opioides, un agonista/antagonista parcial de opioides mixtos, un antidepresivo, un antiepiléptico, un antiemético, un antagonista del receptor de factor de liberación de corticotropina 1 (CRF-1), un antagonista selectivo de serotonina-3 (5-HT<sub>3</sub>), un antagonista de 5-HT<sub>2A/2C</sub> y un antagonista de receptor de cannabinoide-1 (CB1).
- 50 14. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 1, que comprende determinar que un sujeto tiene o corre el riesgo de desarrollar una adicción; y proporcionar una cantidad eficaz del agonista al sujeto.
15. El agonista de PPAR $\gamma$  para su uso según la reivindicación 14, que comprende proporcionar una cantidad eficaz de agonista de PPAR $\gamma$  a un sujeto, que ha experimentado un periodo de abstinencia de, o ha limitado o reducido el uso de, el agente adictivo, que es eficaz para prevenir la recaída en el uso del agente adictivo

o la práctica de un comportamiento adictivo o compulsivo.

## Efecto de pioglitazona sobre la autoadministración de cocaína



*FIG. 1A*



*FIG. 1B*