República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0810525-1 B1

(22) Data do Depósito: 11/04/2008

(45) Data de Concessão: 11/05/2021

(54) Título: USO DE PIOGLITAZONA OU ROSIGLITAZONA PRA TRATAR A DEPENDÊNCIA EM ÁLCOOL, COCAÍNA E NICOTINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM, E COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO PIOGLITAZONA OU ROSIGLITAZONA

(51) Int.Cl.: A01N 43/04; A61K 31/70.

(30) Prioridade Unionista: 11/04/2007 US 60/911,201.

(73) Titular(es): OMEROS CORPORATION.

(72) Inventor(es): ROBERTO CICCOCIOPPO.

(86) Pedido PCT: PCT US2008060146 de 11/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2008/128126 de 23/10/2008

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/10/2009

(57) Resumo: USO DE AGONISTA DE RECEPTOR ATIVADO POR PROLIFERADORES DE PEROXISSOMA GAMA (PPARy) NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA A PROFILAXIA E TRATAMENTO DE DEPENDÊNCIA QUÍMICA. A presente invenção se refere a métodos de tratar ou prevenir a dependência e recaída de uso de agentes viciantes, e tratamento ou de prevenção de comportamentos de dependência ou compulsivo e a prática de recaída de um comportamento de dependência ou compulsão, pela administração de um agonista de receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (agonista de PPARy), isoladamente ou em combinação com outro agente terapêutico, como, por exemplo, um antagonista de receptor opióide ou um antidepressivo. A presente invenção também inclui composições farmacêuticas para trata ou prevenir o vício ou recaída que inclui um agonista de PPARy; e um ou mais agentes terapêuticos, bem como formas unitárias de dosagem de tais composições farmacêuticas, que contêm uma dose eficaz no tratamento ou prevenção da dependência de qualquer agente, incluindo o álcool, nicotina maconha, cocaína e anfetaminas bem como os comportamentos de dependência ou compulsivos, incluindo o jogo patológico e exagero alimentar patológico.

“USO DE PIOGLITAZONA OU ROSIGLITAZONA PRA TRATAR A DEPENDÊNCIA EM ÁLCOOL, COCAÍNA E NICOTINA, COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E FORMAS DE DOSAGEM, E COMBINAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO PIOGLITAZONA OU ROSIGLITAZONA”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

[001]Este pedido reivindica o benefício sob 35 USC § 119 (e), do Pedido de Patente Provisório US No. 60/911, 201 emitido em 11 de abril de 2007, onde esta aplicação provisória é aqui incorporada por referência em sua totalidade.

FUNDAMENTOS

Campo Técnico

[002]A presente invenção está direcionada de modo geral para o tratamento ou prevenção de dependências químicas utilizando agonistas PPARγ, isoladamente ou em combinação com outros agentes terapêuticos.

Descrição da Técnica Relacionada

[003]A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a dependência de substâncias como a utilização de uma substância repetidamente, independentemente de conhecer e experimentar os efeitos nocivos. Toxicodependência é uma doença crônica, recidivante caracterizada por uma perda de controle sobre o uso da droga, busca compulsiva pela droga e ânsia de uma substância, uso que persiste apesar das consequências negativas, e da dependência física e/ou psicológica acerca da substância. Dependência de substâncias normalmente segue um curso de tolerância, retirada, comportamento compulsivo de consumir a droga, comportamento de busca de drogas e recaída. Abuso de drogas e toxicodependência são temas de saúde pública com impacto social e econômico significativo sobre o viciado e na sociedade, desempenhando um papel importante na criminalidade violenta e na propagação de doenças infecciosas. Substâncias que causam dependência incluem, álcool, cafeína, nicotina, cannabis (maconha) e de derivados de cannabis, morfina, opiáceos, e outros

agonistas opiáceos do tipo morfina como a heroína, a fenciclidina e compostos do tipo feniclidina, sedativos ipnóticos como os benzodiazepínicos e barbitúricos e psicoestimulantes, como cocaína, anfetaminas e drogas relacionadas com anfetaminas, tais como dextroanfetamina e metilanfetamina.

[004]O álcool é uma das substâncias mais comumente abusadas a um nível global. Além disso, o alcoolismo leva a sérias doenças do fígado e cardiovasculares e gera dependência, resultando em graves transtornos mentais, problemas sociais e em consequências adversas, incluindo a divisão das famílias, trágicos acidentes e a redução do desempenho no trabalho. Segundo a OMS, o consumo de álcool é responsável por 20-30% do câncer de esôfago e de fígado, cirrose hepática, homicídios, epilepsia e acidentes de automóvel mundo inteiro. Globalmente, o abuso de álcool leva a cerca de 1,8 milhão de mortes por ano. Comportamento compulsivo em relação ao consumo de álcool é um sintoma da doença. Nos últimos anos, várias abordagens têm sido investigadas não apenas para ajudar os pacientes alcoólicos a não beber álcool, mas também a um controle da ânsia pelo álcool e recaída (Monti et al., 1993; Volpicelli et al. 1992; O'Brien et al. 1997).

[005]Medicamentos, como a naltrexona, o acamprosato, ondansetron, dissulfiram, gama-hidroxibutirato (GHB), e topiramato testados para um potencial efeito terapêutico sobre o abuso de álcool pertencem a várias classes (Volpicelli et al. 1992; O'Brien et al. 1997). Poucos desses fármacos-terapêuticos, como a naltrexona, acamprosato e, dissulfiram, têm se provado serem de uma certa utilidade e aprovados para o tratamento do alcoolismo. Entre esses medicamentos, o antagonista opióide não seletivo naltrexona é atualmente considerado o padrão-ouro farmacológico. No entanto, apesar de alguns resultados promissores nenhum desses medicamentos, inclusive naltrexona, é de eficácia suficiente no alcoolismo e os prognósticos permanecem insuficientes.

[006]A nicotina é uma das drogas viciantes mais utilizadas, e o abuso da

nicotina é a forma mais comum de abuso de substâncias. A OMS estima que existam 1,25 bilhões de fumantes no mundo, representando um terço da população mundial com idade acima de 15. A OMS estima ainda que 5 milhões de mortes ocorrem a cada ano como resultado direto do uso do tabaco, tornando o abuso da nicotina a maior causa isolada evitável de morte no mundo. Nos países industrializados, a 70-90% do câncer de pulmão, 56-80% de doença respiratória crônica e 22% dos casos de doenças cardiovasculares são atribuídas à dependência da nicotina. O tabagismo está associado com 430.000 mortes por ano, apenas nos E.U.A. e estima-se que custa ao país cerca de 80 bilhões de dólares anuais em custos de saúde. O uso do tabaco concorre para um terço de todos os cânceres, incluindo o câncer de pulmão, boca, faringe, laringe, esôfago, colo do útero, rim, ureter e bexiga. As taxas globais de mortalidade por câncer são duas vezes mais alto entre fumantes que entre não fumantes. O tabagismo também provoca doenças pulmonares como bronquite crônica e enfisema; agrava os sintomas da asma, e aumenta o risco de doença cardíaca, incluindo acidente vascular cerebral, ataque cardíaco, doença vascular e aneurismas. Aproximadamente 20% das mortes por doença cardíaca são atribuíveis ao tabagismo. Mulheres grávidas que fumam correm um risco maior que as não fumantes quanto ao parto prematuro, aborto espontâneo, e recém-nascidos com redução de peso ao nascer.

[007]O uso da nicotina resulta em aumento dos níveis do neurotransmissor dopamina, que ativa os mecanismos de recompensa para regular os sentimentos de prazer e mediar o desejo de consumir nicotina. Os sintomas associados com a retirada da nicotina incluem fissura, irritabilidade, raiva, hostilidade, agressividade, fadiga, depressão e disfunção cognitiva, o que leva o abusador a buscar mais nicotina. Condicionantes ambientais e exposição ao estresse psicológico constituem fatores adicionais de motivação ao uso da nicotina nos fumantes. Uso repetido de nicotina resulta no desenvolvimento de tolerância, exigindo doses mais elevadas de nicotina para

produzir a mesma estimulação inicial.

[008]A maioria das terapias desenvolvidas para a dependência da nicotina tem mostrado apenas um sucesso moderado na prevenção de recaídas, conduzindo a uma elevada taxa de insucesso nas tentativas de parar de fumar. Os tratamentos incluem o uso de produtos de substituição da nicotina, antidepressivos, anti-hipertensivos, e terapia comportamental.

[009]O National Institute on Drug Abuse dos EUA estima que 72 milhões de americanos, cerca de um terço da população, experimentaram maconha. Os efeitos agudos do uso da maconha incluem problemas de aprendizagem e memória, percepção distorcida, problema de dificuldade de resolução de problemas, perda de coordenação, e aumento da frequência cardíaca. Abuso de longo prazo pode causar os mesmos problemas respiratórios observados em fumantes de tabaco, como tosse diária, produção de catarro, aumento do risco de infecções pulmonares, e uma chance maior de desenvolver câncer de cabeça, pescoço e pulmões. Depressão, ansiedade e problemas relacionados ao trabalho têm sido associados com o uso da maconha. O uso da maconha a longo prazo pode resultar em dependência com o uso compulsivo, que interfere com as atividades diárias. Ânsias e sintomas de abstinência, como irritabilidade, aumento da agressividade, insônia, e ansiedade dificultam os toxicodependentes a parar de usar maconha. Não existem tratamentos farmacêuticos disponíveis para tratamento da dependência de maconha e recaídas.

[0010]Segundo a OMS, em todo o mundo cerca de 13 milhões de pessoas abusam de opiáceos, incluindo 9 milhões de viciados em heroína. Mais de 25% dos toxicodependentes de opiáceos morrem por suicídio, homicídio ou uma doença infecciosa, como HIV e hepatite, no prazo de 10-20 anos após se tornar viciado. Tolerância e dependência física podem se desenvolver dentro de dois a três dias.

[0011]As metas para o tratamento da dependência de opiáceos, como acontece com outros tipos de vícios substância, devem interromper o uso do ópio,

minimizando os sintomas de abstinência dolorosa e prevenção de recaída. Os tratamentos atuais envolvem a substituição da droga que causa dependência, com uma substituição de um agonista ou agonista/antagonista dos receptores opióides. Uma abordagem alternativa consiste no uso de um antagonista dos receptores opióides para bloquear o efeito do agonista. Antagonistas não oferecem alívio da dor ou outros sintomas de abstinência, mas sim, podem precipitar a retirada, e seu uso terapêutico foi associado ao aumento de overdose acidental de agonistas opióides e letalidade aumentada. Uso de agonistas com menor afinidade para os receptores resulta em sintomas de retirada menos severos, mas pode levar a uma dependência do opiáceo de substituição. Além disso, muitas das terapias de substituição levam de 3-6 meses, dando margem de tempo para os toxicodependentes a parar o tratamento no meio.

[0012]Psicoestimulantes, como cocaína e anfetaminas, provocam euforia, aumento do nível de alerta e aumento da capacidade física nos seres humanos. Estas substâncias transmissão de dopamina primeiro aumento, mas a longo prazo do uso de drogas resulta em uma redução da atividade da dopamina, levando a uma desregulação do sistema de recompensa do cérebro e disforia. A OMS estima que 33 milhões de pessoas em todo o mundo abusam de anfetaminas.

[0013]Abuso crônico da cocaína pode resultar em hiperestimulação, taquicardia, hipertensão, midríase, espasmos musculares, insônia, nervosismo, alucinações, paranóia, comportamento agressivo, e depressão. Overdose de cocaína pode levar a tremores, convulsões, delírio e morte resultante de arritmias cardíacas e insuficiência cardiovascular. Desipramina, a amantadina e a bromocriptina têm se mostrado reduzir os sintomas de abstinência da cocaína.

[0014]Sintomas de abstinência das anfetaminas incluem alterações de EEG, fadiga e depressão mental. A tolerância se desenvolve ao longo do tempo e pode estar associada com taquicardia, alucinações auditivas e visuais, delírios, reações de ansiedade, psicose paranóica, exaustão, confusão, perda de memória, e depressão

prolongada com tendências suicidas. Os tratamentos atuais para a dependência de anfetaminas incluem fenotiazinas, haloperidol e clorpromazina para alucinações, mas potenciais efeitos colaterais desses medicamentos incluem hipotensão postural e graves distúrbios motores extrapiramidais.

[0015]No passado, o tratamento para dependência substância eram focadas em terapia comportamental, mas a dependência de muitas dessas substâncias altamente viciantes é difícil de quebrar. Em especial, a dependência do álcool, cocaína e heroína são considerados transtornos crônicos, recidivantes. Além disso, o abuso concomitante de múltiplas substâncias, como nicotina, heroína, cocaína e álcool, é comum.

[0016]A natureza crônica de longo prazo de muitas substâncias viciantes e as altas taxas de reincidência apresentam um desafio considerável para o tratamento da dependência de drogas e álcool, tal que a compreensão da base neurobiológica de recaída tem surgido como uma questão central na investigação do vício. Os fatores emocionais e ambientais (estímulos condicionados) foram listados entre as principais causas de recaída. Por exemplo, sabe-se que as condições específicas de estresse, tais como perda de trabalho e as dificuldades econômicas, ou estímulos preditivos da presença de álcool previamente associados ao seu uso como uma garrafa de vinho preferido e um ambiente do tipo bar, podem facilitar amplamente a recaída em ex-alcoólicos desintoxicados.

[0017]Duas grandes posições teóricas existentes para explicar a persistência de comportamentos de dependência e vulnerabilidade à recaída associado com drogas e álcool, as hipóteses homeostáticas e hipóteses condicionado.

[0018]Hipóteses homeostáticas relacionam o risco de recaída com as alterações neuroadaptativas e a perturbação da homeostasia neuroendócrina que são consideradas serem subjacentes da ansiedade, desregulação do humor e de sintomas somáticos que acompanham a retirada aguda, e que podem persistir por períodos de

tempo consideráveis durante o que tem sido referido como a fase de “retirada prolongada”. Este ponto de vista, portanto, implica no alívio do desconforto e influencia negativamente como uma base motivacional para a recaída.

[0019]Hipóteses condicionantes são baseados em observações de que a recaída está frequentemente associada com a exposição estímulos ambientais relacionados com a droga. Esta visão sustenta que os estímulos ambientais específicos que se tornaram associados com as ações gratificante de uma droga por meio de condicionamento clássico pode provocar estados subjetivos que desencadeiam a retomada do uso de drogas. As hipóteses homeostáticas e condicionantes não são mutuamente exclusivas. Na verdade, fatores homeostáticos e condicionantes são susceptíveis de exercer efeitos aditivos em que a exposição a estímulos ambientais relacionados com a droga podem aumentar a vulnerabilidade para recaída conduzida por distúrbios homeostáticos.

[0020]Claramente, existe uma necessidade na arte quanto a novos métodos para tratar e prevenir a dependência química e o uso por recaída de agentes viciantes. A presente invenção atende a essas necessidades, fornecendo métodos e combinações farmacêuticas úteis no tratamento e prevenção da toxicodependência e das recaídas.

BREVE SUMÁRIO

[0021]A presente invenção é dirigida geralmente para o uso de agonistas PPARγ, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, para o tratamento e prevenção de vícios e recaída ao uso de aditivos ou comportamento. Assim, a presente invenção fornece métodos e composições relacionadas, as formas farmacêuticas unitárias, e kits de utilidade para o tratamento e prevenção de vícios, e para o tratamento e prevenção do uso por recaída de agentes de dependência química ou a prática de comportamentos de dependência química ou compulsivos.

[0022]Em uma modalidade, a presente invenção inclui um método de tratar ou prevenir um vício, compreendendo determinar que um indivíduo tem ou está em risco de desenvolver um vício, e proporcionando ao indivíduo uma quantidade de um agonista de um peroxissoma receptor gama prolilferador-ativado (agonista PPARγ) eficaz para o tratamento ou prevenção da toxicodependência.

[0023]Em uma modalidade relacionada, a presente invenção fornece um método para tratar ou prevenir um vício, que compreende fornecer a um indivíduo que possui um vício um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) e um agente terapêutico adicional, onde cada um do agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para a eficácia do tratamento ou a prevenção do vício.

[0024]Em certas modalidades dos métodos de tratar ou prevenir o vício da presente invenção, o agonista PPARγ é uma tiazolidinodiona (TZD). Em modalidades particulares, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, um antagonista/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista serotonina-3 (5-HT3), um antagonista $5\text{-HT}_{2A/2C}$, ou um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1). Em modalidades particulares, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em modalidades particular, é o antidepressivo fluoxetina, mirtazapina ou bupropiona. Em modalidades particulares, o anti-epiléptico é topiramato, levetiracetam ou gabapentina. Em uma modalidade, o antagonista do receptor CRF-1 é antalarmina. Em outra modalidade, o antagonista serotonina-3 (5-HT3) é ondansetron. Em modalidades particulares, um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1) é rimonabant ou tanarabant. Em uma modalidade, o agonista/antagonista opiáceo é a buprenorfina.

[0025]Em certas modalidades dos métodos da presente invenção, o indivíduo é viciado em um agente viciante, ou em risco de recaída de uso de um agente viciante.

Em modalidades particulares, o agente viciante é o álcool, nicotina, maconha, um derivado da maconha, um agonista opiáceo, uma benzodiazepina, um barbitúrico, ou psicoestimulante. Em certas modalidades, o agonista opiáceo é selecionado do grupo que compreende: morfina, metadona, fentanil, sufentanil e heroína. Em certas modalidades, o psicoestimulante é cocaína, anfetaminas ou um derivado da anfetamina. Além disso, o indivíduo pode ser viciado em mais de um agente viciante, e as composições farmacêuticas, formas farmacêuticas de unidade, e os kits podem ser úteis para tratar ou prevenir a toxicodependência ou uso por recaída de mais de um agente viciante.

[0026]Em outras modalidades da presente invenção, o indivíduo é viciado em um comportamento compulsivo ou de dependência ou em risco de recaída para a prática de um comportamento de dependência ou compulsivo. Em modalidades particulares, os comportamentos de dependência ou compulsivo é o jogo patológico, exagero alimentar patológico, uso patológico de dispositivos eletrônicos, o uso patológico de jogos eletrônicos, o uso patológico de dispositivos eletrônicos de comunicação, o uso patológico de telefones celulares, o vício em pornografia, vício em sexo, distúrbio obsessivo compulsivo, compulsividade consumista, anorexia, bulimia, transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania, compulsão por excesso de atividade física, e compulsão por excesso de trabalho. Além disso, o indivíduo pode ser viciado em mais de um comportamento de dependência ou compulsivo, e as composições farmacêuticas, formas farmacêuticas de unidade, e os kits podem ser úteis para tratar ou prevenir a toxicodependência ou uso por recaída de mais de um comportamento de dependência ou compulsivo.

[0027]Em modalidades específicas de qualquer um dos métodos da presente invenção, o agente viciante é o álcool e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona. Em outra modalidade, o antagonista/agonista

parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0028]Em outras modalidades particulares de qualquer um dos métodos da presente invenção, o agente viciante é a nicotina e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0029]Em outras modalidades particulares de qualquer um dos métodos da presente invenção, o agente viciante é um psicoestimulante e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0030]Em outras modalidades particulares da presente invenção, o indivíduo é viciado em dois ou mais agentes viciantes e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em certas modalidades, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em outras modalidades, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0031]Em outras modalidades adicionais relacionadas, a presente invenção fornece um método de prevenir o uso por recaída de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) para um indivíduo que se submete a um período de abstinência, ou de utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo. Em certas modalidades, o indivíduo experimenta a retirada fisiológica do agente viciante durante o período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou devido a não mais estar exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência. O tratamento anti-vício pode ser uma droga anti-vício ou pode ser uma terapia não-farmacológica, como aconselhamento, psicoterapia ou terapia de hipnose.

[0032]Em uma modalidade relacionada, a presente invenção inclui um método de prevenção do uso por recaída de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de

uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) para um indivíduo que se submete a um período de abstinência, ou de utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo, e também fornecer ao indivíduo um agente terapêutico adicional, em que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para a efetiva prevenção da recaída ao uso ou prática. Em certas modalidades, o indivíduo experimenta a retirada fisiológica do agente viciante durante o período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou devido a não mais estar exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência.

[0033]Em outra modalidade relacionada, a presente invenção fornece um método de tratamento da recaída quanto ao uso de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) para um indivíduo que se submete a um período de abstinência, ou de utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo. Em certas modalidades, o indivíduo experimenta a retirada fisiológica do agente viciante durante o período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou devido a não mais estar exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência.

[0034]Em uma modalidade adicional, a presente invenção inclui um método de tratamento da recaída quanto ao uso de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) para um indivíduo que se submete a um período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo, e também fornecendo ao indivíduo um agente terapêutico adicional em que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional

contribuem para a tratamento eficaz da utilização de recaída ou prática. Em certas modalidades, o indivíduo experimenta a retirada fisiológica do agente viciante durante o período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou devido a não mais estar exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência.

[0035]Em outra modalidade relacionada, a presente invenção fornece um método de prevenção do uso por recaída de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo, onde o indivíduo reduziu ou eliminou anteriormente o uso do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo em resposta ao tratamento com uma quantidade eficaz de um tratamento anti-vício, e onde o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, pois o indivíduo tornou-se condicionado ao agente anti-vício. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, porque o indivíduo reduziu ou eliminou a exposição ao tratamento anti-dependência.

[0036]Em uma modalidade relacionada, a presente invenção fornece um método de prevenção do uso por recaída de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo, onde o indivíduo reduziu ou eliminou anteriormente o uso do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo em resposta ao tratamento com uma quantidade eficaz de um tratamento anti-vício, e onde o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, e também fornecer ao indivíduo um agente terapêutico adicional, em

que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para a prevenção eficaz do uso por recaída ou prática. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, pois o indivíduo tornou-se condicionado ao agente anti-vício. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, porque o indivíduo reduziu ou eliminou a exposição ao tratamento anti-dependência.

[0037]Em modalidades adicionais, a presente invenção inclui um método de tratamento da recaída quanto ao uso de um agente viciante ou prática de vício ou um comportamento compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo, onde o indivíduo previamente reduziu ou eliminou o uso do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo em resposta ao tratamento com uma quantidade eficaz de um tratamento anti-vício, e onde o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do anti-vício tratamento. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, pois o indivíduo tornou-se condicionado ao agente anti-vício. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, porque o indivíduo reduziu ou eliminou a exposição ao tratamento anti-dependência.

[0038]Em uma modalidade adicional, a presente invenção inclui um método de tratamento da recaída quanto ao uso de um agente viciante practive ou de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo, onde o indivíduo reduziu ou eliminou anteriormente o uso do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo em resposta ao tratamento com uma quantidade eficaz de um tratamento anti-vício, e onde o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-

dependência, e também fornecer ao indivíduo um agente terapêutico adicional, em que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para o tratamento eficaz da utilização de recaída ou prática.

[0039]Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, pois o indivíduo tornou-se condicionado ao agente anti-vício. Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência, porque o indivíduo reduziu ou eliminou a exposição ao tratamento anti-dependência. Em modalidades específicas de qualquer um dos métodos de tratamento ou prevenção de recaída ou utilização prática da presente invenção, o agonista PPARγ é a pioglitazona e o agente terapêutico adicional é a naltrexona.

[0040]Em modalidades específicas de qualquer um dos métodos de tratamento ou prevenção de recaída ou utilização prática da presente invenção, a utilização de recaída ou a prática de recaída é induzida pelo estresse.

[0041]Em outra modalidade, a presente invenção fornece um método de redução de um ou mais sintomas associados à abstinência fisiológica de um agente viciante, incluindo fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo em abstinência fisiológica de um agente viciante.

[0042]Em uma modalidade relacionada, a presente invenção fornece um método de redução de um ou mais sintomas associados à abstinência fisiológica de um agente viciante, incluindo fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador ativado (agonista PPARγ) e um agente terapêutico adicional para um indivíduo submetido à retirada fisiológica de um agente viciante, onde cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para reduzir um ou mais sintomas associados com a retirada física do agente viciante.

[0043]Em modalidades particulares de métodos de redução de um ou mais

sintomas associados à abstinência fisiológica de um agente viciante de acordo com a presente invenção, o agonista PPARg é uma tiazolidinodiona (TZD). Em certas modalidades, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, um antagonista/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista serotonina-3 (5-HT3), um antagonista 5-$HT_{2A/2C}$, ou um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1).

[0044]Em outra modalidade, a presente invenção inclui uma composição farmacêutica, compreendendo um agonista peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (PPARγ) e um agente terapêutico adicional, onde cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para o eficaz tratamento ou prevenção de um vício. Em certas modalidades, o agonista PPARg é uma tiazolidinodiona (TZD). Em certas modalidades, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona.

[0045]Em uma modalidade, a composição farmacêutica é eficaz no tratamento de uma dependência de um agente viciante. Em modalidades particulares, o agente viciante é o álcool, nicotina, maconha, um derivado da maconha, um agonista opiáceo, uma benzodiazepina, um barbitúrico, ou psicoestimulantes.

[0046]Em outra modalidade, a composição farmacêutica é eficaz no tratamento de um vício de um comportamento de dependência química ou compulsivo. Em modalidades particulares, os comportamentos de dependência química ou compulsivo é o jogo patológico, exagero alimentar patológico, uso patológico de dispositivos eletrônicos, o uso patológico de jogos eletrônicos, o uso patológico de dispositivos eletrônicos de comunicação, o uso patológico de telefones celulares, o vício em pornografia, vício em sexo, obsessivo compulsivo, gasto compulsivo, anorexia, bulimia, transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania, exagero

compulsivo da atividade física, exagero compulsivo da atividade de trabalho.

[0047]Em certas modalidades de composições farmacêuticas da presente invenção, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, um antagonista/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista de serotonina-3 (5-HT3), um antagonista 5-$HT_{2A/2C}$, e um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1). Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em uma modalidade, é o antidepressivo fluoxetina, mirtazapina, ou bupropiona. Em uma modalidade, o anti-epiléptico é selecionado do grupo que compreende: topiramato, levetiracetam e gabapentina. Em uma modalidade, o antagonista do receptor CRF-1 é antalarmina. Em uma modalidade, o antagonista serotonina-3 (5-HT3) é ondansetron. Em uma modalidade, um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1) é rimonabant ou tanarabant. Em uma modalidade, o agonista/antagonista opiáceo é a buprenorfina.

[0048]Em uma modalidade particular de uma composição farmacêutica da invenção, o agente viciante é álcool e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona. Em uma modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0049]Em uma modalidade particular de uma composição farmacêutica da invenção, o agente viciante é a nicotina e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0050]Em uma modalidade particular de uma composição farmacêutica da invenção, o agente viciante é um psicoestimulante e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0051]Em uma modalidade particular de uma composição farmacêutica da invenção, o agente viciante compreende dois ou mais agentes viciantes e o agente

terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em uma modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0052]Em uma modalidade particular de uma composição farmacêutica da invenção atual, o agonista PPARγ é a pioglitazona e o agente terapêutico adicional é a naltrexona.

[0053]Em outras modalidades relacionadas, a presente invenção inclui formas unitárias de administração de uma composição farmacêutica adaptada para o tratamento de uma dependência, em que a referida forma unitária de dosagem compreende uma unidade agonista peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (PPARγ) e um agente terapêutico adicional, em que a referida forma unitária de dosagem compreende os agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional em uma quantidade combinada eficaz para o tratamento de um vício, e onde cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para a eficácia do tratamento ou a prevenção do vício. Em modalidades particulares, o agonista PPARg é uma tiazolidinodiona (TZD). Em certas modalidades, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, um antagonista/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista serotonina-3 (5-HT3), um antagonista 5-$HT_{2A/2C}$, ou um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1). Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em uma modalidade, é o antidepressiva fluoxetina, mirtazapina ou bupropiona. Em uma modalidade, o anti-epiléptico é selecionado do grupo que compreende: topiramato, levetiracetam e gabapentina. Em uma modalidade, o antagonista do receptor CRF-1 é antalarmina.

[0054]Em uma modalidade, o antagonista serotonina-3 (5-HT3) é ondansetron. Em uma modalidade, um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1) é rimonabant ou tanarabant. Em uma modalidade, o agonista/antagonista opiáceo é a buprenorfina.

[0055]Em uma modalidade particular de uma forma de dosagem unitária da presente invenção, o agonista PPARγ é a pioglitazona e o agente terapêutico adicional é a naltrexona.

[0056]Em outra modalidade relacionada, a presente invenção inclui um kit de útil para o tratamento ou prevenção de um vício, compreendendo: um primeiro recipiente que compreende um agonista peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (PPARγ) e um segundo recipiente que compreende um agente terapêutico adicional, onde cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para o tratamento eficaz de prevenção contra um vício. Em modalidades particulares, o agonista PPARγ é uma tiazolidinodiona (TZD). Em certas modalidades, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, um antagonista/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista serotonina-3 (5-HT3), um antagonista 5-$HT_{2A/2C}$, ou um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1). Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em uma modalidade, é o antidepressivo fluoxetina, mirtazapina ou bupropiona. Em uma modalidade, o anti-epiléptico é selecionado do grupo que compreende: topiramato, levetiracetam e gabapentina. Em uma modalidade, o antagonista do receptor CRF-1 é antalarmina. Em uma modalidade, o antagonista serotonina-3 (5-HT3) é ondansetron. Em uma modalidade, o antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1) é rimonabant ou tanarabant. Em uma modalidade, o agonista/antagonista opiáceo é a buprenorfina.

[0057]Em uma modalidade especial de um kit da presente invenção, o agonista PPARγ é a pioglitazona e o agente terapêutico adicional é a naltrexona.

[0058]Em uma modalidade especial de um kit da presente invenção, o agente viciante é o álcool e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona. Em uma modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0059]Em uma modalidade especial de um kit da presente invenção, o agente viciante é a nicotina e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0060]Em uma modalidade especial de um kit da presente invenção, o agente viciante é um psicoestimulante e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade, o antidepressivo é a bupropiona.

[0061]Em uma modalidade especial de um kit da presente invenção, o agente viciante compreende dois ou mais agentes viciantes e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona ou nalmefeno. Em uma modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[0062]Em uma modalidade adicional, a presente invenção inclui um kit composto por uma ou mais formas de dose unitária de um peroxissoma receptor gama proliferador ativado (agonista PPARγ) e uma ou mais formas unitárias de administração de nicotina. Em uma modalidade, a uma ou mais formas unitárias de dosagem de nicotina inclui duas ou mais diferentes quantidades de nicotina. Em uma modalidade, o agonista PPARg é uma tiazolidinodiona (TZD). Em uma modalidade, a TZD é pioglitazona, rosiglitazona, ciglitazona, troglitazona, englitazona, rivoglitazona ou darglidazona.

[0063]Na modalidade adicional, a presente invenção inclui um método de

prevenção de um indivíduo de se tornar viciado, ou reduzir a probabilidade de que um indivíduo se torne viciado a um agente terapêutico viciante, inclui o fornecimento a um indivíduo que dela necessita, de um agente terapêutico viciante, e uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ), em que a quantidade efetiva do agonista PPARγ é uma quantidade eficaz em impedir o indivíduo de se tornar viciado, ou reduzir a probabilidade de que o indivíduo se torne viciado, ao agente terapêutico viciante. Na modalidade particular, este método inclui ainda fornecer ao indivíduo um agente terapêutico adicional, em que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional contribuem para impedir o indivíduo de se tornar viciado, ou reduzem a probabilidade de que o indivíduo se torne viciado, ao agente terapêutico viciante. Em uma modalidade, o agente terapêutico viciante é um agonista opiáceo.

[0064]Em certas modalidades dos métodos da presente invenção, o indivíduo é viciado em um agente viciante, ou em risco de recaída de uso de um agente viciante. Em várias modalidades, as composições farmacêuticas, formas de dose unitária, e kits da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção da dependência de um agente viciante ou uso de recaída a um agente viciante. Em modalidades particulares, o agente viciante é o álcool, nicotina, maconha, um derivado da maconha, um agonista opiáceo, uma benzodiazepina, um barbitúrico, ou psicoestimulantes. Em certas modalidades, o agonista opiáceo é selecionado do grupo que compreende: morfina, metadona, fentanil, sufentanil e heroína. Em certas modalidades, os psicoestimulantes é cocaína, anfetaminas ou um derivado da anfetamina. Além disso, o indivíduo pode ser viciado em mais de um agente viciante, e as composições farmacêuticas, formas farmacêuticas de unidade, e os kits podem ser úteis para tratar ou prevenir a toxicodependência ou uso por recaída de mais de um agente viciante.

[0065]Em outras modalidades da presente invenção, o indivíduo é viciado em um comportamento compulsivo ou de dependência ou em risco de recaída para a

prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo. Em várias modalidades, as composições farmacêuticas, formas de dose unitária, e kits da presente invenção são úteis para o tratamento ou prevenção da dependência de um comportamento compulsivo ou de dependência ou de recaídas utilização de um comportamento de dependência química ou compulsivo. Em modalidades particulares, os comportamentos de dependência química ou compulsivo é o jogo patológico, exagero alimentar patológico, uso patológico de dispositivos eletrônicos, o uso patológico de jogos eletrônicos, o uso patológico de dispositivos eletrônicos de comunicação, o uso patológico de telefones celulares, o vício em pornografia, vício em sexo, transtorno obsessivo compulsivo, compulsividade em gastos de consumo, anorexia, bulimia, transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania, exagero compulsivo da atividade física, exagero compulsivo da atividade de trabalho. Além disso, o indivíduo pode ser viciado em mais de um agente viciante ou comportamento compulsivo, e as composições farmacêuticas, formas farmacêuticas de unidade, e os kits podem ser úteis para tratar ou prevenir a toxicodependência ou uso por recaída de mais de um agente viciante ou comportamento compulsivo.

BREVE DESCRIÇÃO DAS DIVERSAS VISTAS DOS DESENHOS

[0066]A Figura 1 é um gráfico que descreve o efeito da administração aguda de 10,0 ou 30,0 mg/kg de pioglitazona (Pio Pio 10 e 30, respectivamente) sobre a ingestão de álcool em ratos Michigan Sardinian com preferência por álcool (msP). Os controles foram tratados com o único veículo (Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool. Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05.

[0067]Figura 2 é um gráfico que descreve o efeito da administração aguda de 0,25 mg/kg de naltrexona (Ntx) isoladamente ou em combinação com 10,0 ou 30,0 mg/kg de pioglitazona (Pio Pio 10 e 30, respectivamente) sobre a ingestão de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos de drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool. Diferença significativa do

controle é indicado: **p <0,01 e *p <0,05.

[0068]Figuras 3A-3D são os gráficos que demonstram o efeito da administração subcrônica de 10,0 ou 30,0 mg/kg de pioglitazona (Pio Pio 10 e 30, respectivamente) sobre a ingestão de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com o veículo da droga (Veh). Os valores mostrados na Figuras 3A-3C representam a média ± sem ingestão de álcool medido diariamente: 2 horas (Figura 3A); 8 horas (Figura 3B) e 24 horas (Figura 3C), desde o início da fase escura do ciclo claro/escuro diário. Figura 3D mostra o consumo alimentar diário medido em intervalos de 24 horas. Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05.

[0069]Figuras 4A-4D são os gráficos que demonstram o efeito da administração oral de 0,25 mg/kg de naltrexona (Ntx) isoladamente ou em combinação com 10,0 ou 30,0 mg/kg de pioglitazona (Pio Pio 10 e 30, respectivamente) sobre a ingestão de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com o veículo da droga (Veh + Veh). Os valores apresentados nas figuras 4a-4C representam a média ± sem ingestão de álcool medido diariamente: 2 horas (Figura 4A); 8 horas (Figura 4B) e 24 horas (Figura 4C), desde o início da fase escura do ciclo claro/escuro diário. Figura 4D mostra o consumo alimentar diário medido em intervalos de 24 horas. Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05.

[0070]Figura 5 é um gráfico de barras mostrando o efeito da pioglitazona sobre o restabelecimento do comportamento de busca por etanol yohimbina-induzido. Comparado à supressão (EXT), yoimbina suscitou um significativo restabelecimento da resposta que foi reduzida marcada pelo pré-tratamento com 10,0 e 30,0 mg/kg de pioglitazona (Pio 10 e 30, respectivamente). Valores representam a média (± EPM) do número de respostas na alavanca ativa. Diferença significativa de controles (veículo pioglitazona; Veh) é indicado: **p <0,05.

[0071]Figura 6 é um gráfico de barras representando a ausência de efeito da pioglitazona no restabelecimento disposição-induzido do comportamento de procura

por etanol. Os valores apresentados representam a média (± EPM) O número de respostas nas alavancas ativas ou inativas. Condicionamento: respostas dos últimos 10% de álcool (círculo preenchido) e água (círculo aberto) sessão da fase de discriminação. Supressão (EXT): respostas durante o último dia desta fase. Restabelecimento: respostas em ratos expostos a estímulos preditivos de disponibilidade de álcool (S^+/CS^+) ou água (S^-/CS^-). Diferença significativa do Ext é indicado: **p <0,01.

[0072]Figura 7 é um gráfico que descreve o efeito do tratamento com (Cig 5) ciglitazona 5,0 ou 20,0 mg/kg (Cig 20) ou do seu veículo (Veh) na auto-administração FR1 de etanol em ratos Wistar. Cada resposta alavanca resultou na entrega de 0,1 mL de 10% de etanol. Diferença significativa de controles (Veh) é indicada: *p <0,05.

[0073]Figura 8 é um gráfico que o efeito da administração de 7,5 ou 15,0 mg/kg de rosiglitazona (Ros) sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com o veículo da droga (Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg) nos momentos indicados. Diferença significativa do controle é indicado: ** <0,01 e *p <0,05.

[0074]Figuras 9A e 9B são gráficos sobre o efeito do pré-tratamento com o antagonista PPARγ GW9662 induzida pioglitazona sobre a redução do consumo de etanol. Figura 9A representa o efeito de GW9662 (GW) administrado isoladamente (1,0 e 5,0 mg/kg) sobre o consumo de etanol em ratos msP. Figura 9B descreve o efeito do pré-tratamento com GW9662 em animais injetados com 30 mg/kg pioglitazona (Pio) ou seu veículo. O grupo controle recebeu veículos de ambas as drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa do controle é indicado: **p <0,01.

[0075]Figura 10 é um gráfico que descreve o efeito do pré-tratamento com o antagonista PPARγ GW9662 dado ICV na redução pioglitazona-induzida do consumo de etanol. Ratos msP receberam 5,0 mg/rato de GW9662 (GW) por si só, 30 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou uma combinação desses. O grupo controle recebeu

veículos de ambas as drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05 e **p <0,01.

[0076]Figura 11 é um gráfico que descreve o efeito da naltrexona (Ntx) no restabelecimento da busca por álcool yoimbina-induzida. Comparado à supressão (Ext) yoimbina provocou um significativo restabelecimento da responsividade que não foi modificada pelo pré-tratamento com 0,25 e 1,0 mg/kg de naltrexona. Valores representam a média (± EPM) do número de respostas na alavanca ativa. Diferença em relação ao controle (0,0) não foi significativa.

[0077]Figura 12 é um gráfico que descreve o efeito da naltrexona (Ntx) no restabelecimento pela procura por álcool disposição-induzida. Valores representam a média (± EPM) do número de respostas na alavanca ativa. Condicionamento: respostas dos últimos 10% de álcool (círculo preenchido) e água (círculo aberto) sessão da fase de discriminação. Supressão (Ext): respostas durante o último dia desta fase. Restabelecimento: respostas em ratos expostos a estímulos preditivos de álcool (S^+/CS^+) ou disponibilidade de água (S^-/CS^-). O tratamento com 0,25 e 1,0 mg/kg de naltrexona reduziu significativamente o restabelecimento disposição-induzido pela busca por álcool; **p <0,01.

[0078]Figuras 13A e 13B são gráficos sobre o efeito da naltrexona (Ntx) mais pioglitazona (PIO) em combinação: yoimbina induzido restabelecimento da procura por álcool (Figura 13A) ou de sinalização induzida por restabelecimento da procura por álcool (Figura 13B). Comparado à supressão (EXT), yoimbina suscitou um significativo restabelecimento de resposta. A combinação de naltrexona (1,0 mg/kg) e pioglitazona (10 e 30 mg/kg) inibiram significativamente o restabelecimento yoimbina-induzido pela busca por álcool (Figura 13A). O tratamento com 1,0 mg/kg de naltrexona em combinação com a pioglitazona (10,0 e 30,0 mg/kg) também reduziu significativamente o restabelecimento da procura por álcool disposição-induzida.

Condicionamento: respostas da última seção 10% de álcool (círculo preenchido) e água (círculo aberto) da fase de discriminação. Supressão (Ext): respostas durante o último dia desta fase. Restabelecimento: respostas em ratos expostos a estímulos preditivos de álcool (S^+/CS^+) ou disponibilidade de água (S^-/CS^-). Valores representam a média (± EPM) do número de respostas na alavanca ativa. Diferença significativa do Ext é indicada: *p <0,05, **p <0,01.

[0079]Figura 14 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio), sozinho ou 3 mg/kg de fluoxetina isolada ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos de drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05 e **p <0,01.

[0080]Figura 15 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou 5 mg/kg de mirtazapina sozinho ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos de drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05.

[0081]Figura 16 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou 30 mg/kg de topiramato isolado ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos de drogas (Veh + Veh).

[0082]Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05.

[0083]Figura 17 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou 100 mg/kg de levetiracetam (Leve) sozinho ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos sozinho (Veh + Veh). Os valores representam a média

± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05 e **p <0,01.

[0084]Figura 18 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou 30 mg/kg de gabapentina sozinho ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com veículos (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa do controle é indicado: **p <0,01 e *p <0,05.

[0085]Figura 19 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio), sozinho ou 1,0 mg/kg de ondansetron ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com os veículos de drogas (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa do controle é indicado: **p <0,01 e *p <0,05.

[0086]Figura 20 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 mg/kg de pioglitazona (Pio) sozinho ou 15 mg/kg de antalarmina sozinho ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool em ratos msP. Os controles foram tratados com veículos (Veh + Veh). Os valores representam a média ± sem ingestão de álcool (g/kg). Diferença significativa de controles é indicada: *p <0,05 e **p <0,01.

[0087]Figura 21 é um gráfico que descreve o efeito da administração de 10 e 30 mg/kg de pioglitazona (Pio), em um escore de abstinência alcoólica em ratos Wistar. Controles receberam a administração oral de álcool veículo. Os valores representam a média ± sem a retirada da pontuação total. Diferença significativa do controle é indicado: **p <0,01.

[0088]Figuras 22A e 22B são gráficos sobre o efeito do tratamento com 10,0 ou 30,0 mg/kg de pioglitazona (10 ou 30, respectivamente) ou do seu veículo (veh) em FR5 auto-administração de cocaína em ratos Wistar. Figura 22A mostra o número de recompensas na alavanca ativa, com cinco cada resposta alavanca resultando na

entrega de uma recompensa (0,25 mg/0,1 mL de cocaína). Figura 22B mostra o número de respostas na alavanca esquerda inativos. Diferença significativa de controles (Veh) é indicado: **p <0,01.

[0089]Figura 23A e 23B são gráficos sobre o efeito do tratamento com pioglitazona (30,0 mg/kg) ou seu veículo (veh) em FR5 auto-administração de nicotina em ratos Wistar. Figura 23A mostra o número de recompensas na alavanca ativa, com cinco cada resposta alavanca resultando na entrega de 0,25 mg/0,03 mL de nicotina. Figura 23B mostra o número de respostas na alavanca esquerda inativos. Diferença significativa de controles (Veh) é indicada: *p <0,05.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0090]A presente invenção está baseada, em grande parte, a partir da constatação aqui descrita de que agonistas peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (PPARγ) são úteis no tratamento e prevenção de recaída vícios e utilização de um agente ou um comportamento viciante. Assim, a presente invenção fornece métodos e composições relacionadas, formulações, formas unitárias de dosagem e kits para o tratamento e prevenção do vício e uso de recaída, que incluem um ou mais agonistas PPARγ, isoladamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais em que cada um dos agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional (s) contribuem para a eficácia do tratamento ou a prevenção do vício.

[0091]Como demonstrado nos exemplos de acompanhamento, uma variedade de diferentes tiazolidinodionas (TZDs) foram mostrados para reduzir a ingestão de um agente viciante em vários modelos de dependência. Por exemplo, cada uma das TZDs, pioglitazona, ciglitazona, e rosiglitazona, reduziu significativamente o consumo de etanol em modelos rato da dependência do álcool (exemplos 1, 3, 7 e 8). O efeito foi evidente, tanto para a administração aguda e subcrônica de uma TZD (exemplos 1 e 2). Além disso, TZDs foram mostrados para reduzir o uso de cocaína em um modelo rato da dependência de cocaína (Exemplo 23) e um modelo rato da

dependência da nicotina (Exemplo 24). Este efeito dos agonistas PPARγ foi mostrada para ser mediado pela ativação de receptores PPARγ usando dois diferentes agonistas PPARγ (exemplos 9 e 10). Além disso, um estudo observacional de pacientes humanos com pioglitazona para o tratamento de diabetes confirmou que este agonista PPARγ foi eficaz na redução do abuso de álcool (Exemplo 22). Esses dados estabelecem que os agonistas PPARγ pode ser usada para tratar e prevenir a dependência de uma variedade de diferentes agentes viciantes.

[0092]Além disso, os exemplos que acompanham demonstram que os agonistas PPARγ usado em combinação com uma variedade de diferentes agentes terapêuticos reduziu substancialmente o consumo de um agente viciante. Por exemplo, é mostrado que o tratamento agudo ou subcrônico com a TZD, pioglitazona, reforçou a ação inibidora do antagonista opiáceo, o naltrexona, sobre o consumo de etanol (exemplos 2 e 4). Estes dados demonstram que o uso de um agonista PPARγ em combinação com um antagonista opiáceo teria aumentado, por exemplo, a eficácia ao agente viciante ou a sinergia no tratamento ou na prevenção da toxicodependência.

[0093]Além de reduzir a utilização de um agente viciante, agonistas PPARγ também foram capazes de reduzir ou evitar o uso por recaída, ou de restabelecimento, de agentes viciantes. Conforme descrito no Exemplo 5, o tratamento com pioglitazona reduziu significativamente o restabelecimento do uso de álcool estresse-induzido. Curiosamente, porém, não reduziu significativamente o restabelecimento disposição-induzido do uso de álcool (Exemplo 6). Em contraste, o antagonista opiáceo, a naltrexona, reduziu o restabelecimento do uso de álcool disposição-induzida, mas não o restabelecimento do uso de álcool estresse-induzido (exemplos 12 e 11). Os dados sustentam o conceito de que a combinação de um agonista PPARγ e um antagonista opiáceo teria uma capacidade reforçada para evitar o uso por recaída de um agente viciante, uma vez que essa combinação poderia evitar tanto induzida pelo estresse e de sinalização induzida por uso de recaída. Na verdade, o tratamento com a

combinação de agonista PPARγ, a pioglitazona e o antagonista opiáceo, o naltrexona, resultou em uma redução significativa de restabelecimento de ambos uso de álcool estresse-induzido e disposição-induzido (Exemplo 13).

[0094]Agonistas PPARγ também trabalharam em sinergia com outras classes de agentes terapêuticos para reduzir ou prevenir a dependência e o uso por recaída. Por exemplo, a TZD, pioglitazona, utilizado em combinação com uma variedade de diferentes classes de antidepressivos, incluindo a fluoxetina e a mirtazapina, trabalhou sinergicamente na redução do consumo de etanol em um modelo animal de dependência de etanol (exemplos 14 e 15). Anti-epilépticos, incluindo o topiramato, levetiracetam, e gabapentina, mostrou sinergismo em combinação com uma TZD na redução do consumo de etanol (exemplos 16-18), e antieméticos, incluindo o antagonista seletivo de receptor serotonina-3 (5-HT3), ondansetron e antagonista seletivo de receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina, antalarmina, também mostrou sinergismo em combinação com uma TZD na redução do consumo de álcool (exemplos 19 e 20).

[0095]Curiosamente, as experiências descritas nos exemplos que acompanham também mostraram que os agonistas PPARγ reduziu significativamente os sintomas de abstinência em alcoolistas animais (Exemplo 21).

[0096]Em resumo, a presente invenção demonstra que o tratamento com agonistas PPARγ representam uma nova abordagem farmacológica para o tratamento e prevenção da toxicodependência, uma vez que reduz o consumo de agente viciante e reincidência associados ao stress de exposição.

[0097]Além disso, considerando que a fisiopatologia da dependência tem recursos (isto é, o desejo de drogas, comportamento compulsivo provocado pelo desejo de drogas, abstinência, recaídas de comportamento, danos neurológicos, déficit cognitivo), comum a todas as drogas de abuso, é razoável pensar que os agonistas PPARγ poderá ser útil também para o tratamento da dependência a outros agentes viciantes ou comportamentos, incluindo, por exemplo, os opiáceos (morfina,

metadona, heroína), psicoestimulantes (cocaína, metanfetamina, anfetaminas e compostos relacionados em geral), a nicotina, gama-hidroxibutirato (GHB), fenciclidina e derivados fenciclidina, etc.

[0098]Agonistas PPARγ mostraram eficácia também em combinação com antagonistas de opióides; a co-administração das duas drogas resultou em aditividade no que diz respeito ao efeito sobre o consumo de etanol e expandiu a eficácia do antagonista opióide sobre o estresse induzido restabelecimento. Em um regime de co-administração, é de especial importância notar o efeito neuroprotetor anticonvulsivante e de redução do efeito de abstinência dos TDZs, especialmente durante a fase de tratamento precoce. Na verdade, os antagonistas opiáceos não resultou em nenhuma melhora dos sintomas de abstinência e isto, em geral, pode contribuir para o abandono precoce do tratamento e a baixa adesão frequentemente reportado com essas drogas.

[0099]A capacidade de TDZs para normalizar a função hepática também pode ter consequências positivas no aproveitamento de uma abordagem de tratamento combinado. Na verdade, a condição clínica do paciente alcoólatra é, em geral, comprometida, especialmente durante a fase inicial de desintoxicação. Assim, a rápida recuperação e melhoria de um estado patológico pode melhorar a retenção de tratamento.

[00100]A. Métodos de tratamento e prevenção de vícios utilizando Agonista(s) PPARγ

[00101]Assim, a presente invenção inclui métodos de tratar ou prevenir um vício, compreendendo fornecer um ou mais agonistas PPARγ a um indivíduo com uma dependência ou em risco de desenvolver um vício. Em várias modalidades, o indivíduo é viciado em um agente viciante ou de comportamento, incluindo, mas não limitados a qualquer dos agentes viciantes e comportamentos descritos neste documento. O indivíduo pode ser fisicamente ou psicologicamente dependente da substância ou

comportamento; o indivíduo pode ser psicologicamente dependente, ou o indivíduo pode ser tanto física como psicologicamente dependente. O indivíduo pode ser viciado em uma ou mais de um agente ou um comportamento viciante.

[00102]Como aqui utilizados, a menos que o contexto claramente indique o contrário, “tratar”, e similares palavra como “tratamento”, “tratar”, etc, é uma abordagem para a obtenção de benefícios ou resultados desejados, incluindo a preferência e os resultados clínicos. O tratamento pode envolver ou, opcionalmente, a redução ou melhora de uma doença ou condição, (por exemplo, o vício, o uso por recaída, a retirada), ou o adiamento da progressão da doença ou estado (por exemplo, uso por recaída de substância viciante, retirada).

[00103]Como aqui utilizado, a menos que o contexto claramente indique o contrário, “previne” e palavras similares como “prevenção”, “prevenir”, etc, é uma abordagem para a prevenção da ocorrência ou recorrência de uma doença ou condição, (por exemplo, a toxicodependência, uso de recaída, retirada) ou prevenir a ocorrência ou recorrência dos sintomas de uma doença ou condição, ou, opcionalmente, uma abordagem para retardar o surgimento ou recorrência de uma doença ou condição ou retardar a ocorrência ou recorrência dos sintomas de uma doença ou condição.

[00104]Geralmente, um indivíduo é provido com uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ. Como aqui utilizado, uma “quantidade eficaz” ou uma “quantidade terapeuticamente eficaz” de uma substância, por exemplo, um agonista PPARγ, é aquela quantidade que é suficiente para efetuar o desejado efeito biológico ou psicológico, tal como resultados benéficos, incluindo os resultados clínicos. Por exemplo, no contexto do tratamento da dependência usando os métodos da presente invenção, uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ é a quantidade que é suficiente para induzir o indivíduo a reduzir ou interromper o uso de um agente viciante.

[00105]De acordo com certas incorporações da presente invenção, um indivíduo é provido com um agonista PPARγ sozinho, enquanto em outras modalidades,

um indivíduo é provido com um agonista PPARγ em combinação com um agente terapêutico adicional. Entende-se que a quantidade efetiva de um ou ambos de um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional pode ser diferente quando é fornecido sozinho ou quando é fornecido em combinação. Por exemplo, quando o agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional atuam sinergicamente, então uma menor quantidade do agonista PPARγ, uma menor quantidade do agente terapêutico adicional, ou menor quantidade de ambos o agonista PPARγ ou o agente terapêutico adicional pode ser necessária para obter o mesmo efeito terapêutico que seria fornecido por um ou outro agonista PPARγ ou o agente terapêutico adicional sozinho. Em outras modalidades, a mesma quantidade do agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional são usados para fornecer um efeito terapêutico melhorado em relação ao efeito terapêutico previsto, quer pelo agonista PPARγ ou o agente terapêutico adicional sozinho. Como outro exemplo, os dados nos exemplos abaixo indicam que os pacientes dependentes de álcool e tratada com exposição o agonista PPARγ pioglitazona diminuição da depressão e tratamento de pacientes viciados com uma combinação de um agonista PPARγ e um agente antidepressivo, em conformidade com a presente invenção pode fornecer um melhorado efeito terapêutico antidepressivo como parte do tratamento do transtorno de dependência.

[00106]O indivíduo pode ser qualquer animal, incluindo um mamífero, e, sobretudo, um ser humano.

[00107]Em um aspecto da invenção, o indivíduo é determinado primeiro ou diagnosticado para ter um vício, ou estar em risco de desenvolver uma dependência, por meio de testes de diagnóstico, observação ou análise por um prestador de cuidados médicos. Uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ, ou uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional, são então fornecidos ao indivíduo para tratamento ou prevenção da toxicodependência. Em outro aspecto da invenção, o indivíduo é primeiramente determinado ou diagnosticado ter um vício,

ou estar em risco de desenvolver uma dependência, por meio de testes de diagnóstico, observação ou análise por um prestador de cuidados médicos, mas o indivíduo não foi diagnosticado ou determinado a ter diabetes ou outra doença insulina. Uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ, ou uma quantidade eficaz de um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional, são em seguida fornecidos ao indivíduo para tratamento ou prevenção da toxicodependência. A dosagem do agonista PPARγ, ou do agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional, pode ser especificamente determinado pelo médico para tratamento ou prevenção da toxicodependência e não para qualquer outro transtorno ou doença.

[00108]Em certos aspectos, o indivíduo é provido com um agonista PPARg, isoladamente ou em combinação com um agente terapêutico adicional para o propósito primário de tratar ou prevenir um vício. Nos aspectos relacionados com os métodos da presente invenção, o indivíduo não foi provido anteriormente com um agonista PPARγ para o tratamento ou prevenção de qualquer doença ou distúrbio que não seja um vício. Em particular, em certas modalidades, o indivíduo não foi provido anteriormente com um agonista PPARγ para o tratamento da resistência à insulina ou diabetes. Em uma modalidade adicional relacionada, o indivíduo não foi diagnosticado com resistência à insulina ou diabetes.

[00109]Em várias modalidades da presente invenção, o indivíduo pode ser provido com qualquer agonista PPARγ, incluindo o agonista PPARγ específico descrito abaixo. Em modalidades particulares, o agonista PPARγ é uma TZD, incluindo qualquer um dos TZDs descritos abaixo. Em certas modalidades, a TZD é a pioglitazona, ciglitazona, rosiglitazona ou trogalitazona.

[00110]Em modalidades particulares, o indivíduo está sofrendo ou em situação de risco para a dependência de qualquer agente viciante física ou vício ou comportamento compulsivo, incluindo, por exemplo, qualquer um dos descritos abaixo. Em modalidades particulares, o indivíduo é viciado em álcool, cocaína, nicotina,

maconha, um agonista opiáceo ou outros opiáceos ou psicoestimulante metanfetamina ou outro, ou fenciclidina e derivados fenciclidina.

[00111]Em modalidades particulares, um indivíduo é considerado em risco de vício ou recaída ao uso de um agente viciante ou prática de um comportamento viciante quando o indivíduo tem sido viciado para o mesmo ou um agente diferente de dependência ou vício ou comportamento compulsivo. Na modalidade determinadas, o indivíduo é considerado em risco de vício ou recaída ao uso de um agente viciante ou prática de um comportamento viciante quando o indivíduo é psicologicamente viciado em um agente viciante ou vício ou comportamento compulsivo, mesmo se o indivíduo já não é mais fisicamente viciado.

[00112]Em certas modalidades, o indivíduo é viciado ou em risco de se tornar dependente de um agente terapêutico provido ao paciente para tratar uma doença ou distúrbio, por exemplo, uma medicação para dor. Em uma modalidade relacionada, o indivíduo pode estar em risco de abusar de um agente terapêutico viciante, tais como uma medicação para dor. O abuso de um agente terapêutico viciante, em certa modalidade, é entendido indicar o uso do agente por um motivo diferente, ou em complemento ao seu uso prescrito. Em tal situação, um indivíduo pode ser provido com ambos um agente terapêutico viciante e um agonista PPARγ, isoladamente ou em combinação com um agente terapêutico adicional. Por exemplo, um indivíduo que sofre de dor, ou em risco de dor, pode ser provido com um agonista opiáceo e um agonista PPARγ ou TZD, por exemplo, a pioglitazona, tanto para proporcionar analgesia e prevenir ou tratar a dependência ao agonista opiáceo. Pelo fato dos agonistas PPARγ terem sido mostrados reduzir a dor neuropática e respostas inflamatórias (ver, por exemplo, 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)), o agonista PPARγ pode aumentar ou melhorar o efeito analgésico do agonista opiáceo.

[00113]Em diversas modalidades, o indivíduo é provido com o agonista PPARγ, ao mesmo tempo que o indivíduo está usando um agente viciante, após o indivíduo ter interrompido o uso de um agente viciante, ou antes do indivíduo começar a usar um agente viciante.

1. Agentes viciantes

[00114]O termo vício é usado para descrever uma compulsão periódica por um indivíduo se engajar em alguma atividade específica, apesar das consequências nocivas para a saúde do indivíduo, estado mental ou vida social. O termo é geralmente reservado para os vícios de drogas, mas às vezes é aplicado a outras compulsões, como o problema do jogo, e comer compulsivamente. Fatores que têm sido sugeridas como causas da dependência incluem genéticos, biológicos/farmacológicos e sociais.

[00115]A comunidade médica faz agora uma cuidadosa distinção teórica entre dependência física ou fisiológica (caracterizada por sintomas de abstinência) e dependência psicológica (por vezes referido simplesmente como o apego). O vício é agora estritamente definido como “uso descontrolado compulsivo”. Se não há nenhum dano sofrido pelo indivíduo, ou danos causados, o paciente então pode ser considerado clinicamente como compulsivo, por definição de alguns, não é classificado como “vício”. Na prática, os dois tipos de dependência (dependência fisiológica e dependência psicológica) nem sempre são fáceis de distinguir. Vícios muitas vezes têm componentes físicos e psicológicos.

[00116]A dependência física (ou dependência de drogas) se refere a um estado resultante do uso habitual de uma droga, quando negativa física retirada sintomas resultam da interrupção abrupta. Exemplos de agentes viciantes para que um usuário pode desenvolver uma dependência física incluem nicotina, opióides, barbitúricos, benzodiazepinas, álcool, ou seja, o álcool etílico, GHB e metaqualona.

[00117]Abusadas geralmente estimulantes como a cocaína ou as drogas da classe das anfetaminas não são acreditados para causar dependência física

significativa. No entanto, o seu potencial para a dependência fisiológica extrema pode compelir o usuário a consumir quantidades que se tornam danos físicos, mas ameaça a vida pelos efeitos da retirada não foram observados.

[00118]Conforme utilizado aqui, os agentes viciantes incluem qualquer e todos os agentes aos quais um indivíduo pode tornar-se viciado, seja fisicamente ou psicologicamente, ou ambos. Como mencionado acima, inclui o vício de entidades químicas, tais como drogas, por exemplo, o álcool etílico, nicotina, cocaína, bem como a dependência de outros comportamentos, por exemplo, jogo patológico, exagero alimentar uso patológico, patológica dos dispositivos eletrônicos, por exemplo, o BlackBerry ®, o uso patológico de jogos eletrônicos, o uso patológico de dispositivos eletrônicos de comunicação, o uso patológico de telefones celulares, o vício em pornografia, vício em sexo, transtorno obsessivo compulsivo, compulsividade em gastos de consumo, anorexia, bulimia, transtorno explosivo intermitente, cleptomania, piromania, tricotilomania, exagero compulsivo da atividade física, exagero compulsivo da atividade de trabalho.

[00119]Agentes viciantes incluem dependência de drogas recreativas, bem como medicamentos viciante. Exemplos de agentes viciantes incluem, mas não estão limitados a, o álcool, por exemplo, o álcool etílico, gama-hidroxibutirato (GHB), cafeína, nicotina, cannabis (maconha) e de derivados de cannabis, morfina e outros opiáceos, como agonistas opiáceos como a heroína, fenciclidina e compostos semelhantes, sedativos hipnóticos como os benzodiazepínicos, metaqualona, mecloqualona, etaqualone e barbitúricos e psicoestimulantes como a cocaína, anfetaminas e drogas relacionadas, tais como dextroanfetamina e metilanfetamina. Outros exemplos incluem o LSD, a psilocibina, extasy e outros alucinógenos. Exemplos incluem a dependência de medicamentos, por exemplo, as benzodiazepinas, barbitúricos e analgésicos, incluindo alfentanil, benzilmorfina alilprodina, alfaprodina, anileridina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina,

dextromoramida, dezocina, diampromida, dihidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato dioxafetila, dipipanona, eptazocina, etoeptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, fentanil etonitazeno, heroína, hidrocodone, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levallorphan, levorfanol, levofenacilmorfano, lofenitanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oxycontin®, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, properidina, propiram, sufentanil propoxifeno, tramadol, tilidina, sais, misturas desses mencionados, μ-agonistas/antagonistas mistos, e afins.

[00120]Em certas modalidades, um indivíduo pode ser viciado em um agonista opiáceo. Os termos “agonista opiáceo,” “opióide” e “opiato” são usados aqui de modo intercambiável e são usados para designar um grupo de drogas que são, em graus variados, com propriedades do tipo ópio ou morfina. Sua principal utilização é para o alívio da dor. Estes agentes trabalham mediante ligação a receptores opióides, que são encontrados principalmente no sistema nervoso central e no trato gastrintestinal. Agentes opiáceos são também agentes viciantes. Os opiáceos incluem dimefeptanol alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, apomorfina, benzilmorfina, beta-hidroxi-3-diacetilmorfina metilfentanil, bezitramida, carfentanil, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, (heroína), diampromida, dihidrocodeína, dihidroetorfina, diidromorfina, dimenoxadol, isometadona dimetiltiambuteno, dioxafenilbutirato, dipipanona, eptazocina, eto, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, fentanil, hidrocodone, hidromorfona, hidroxipetidina, cetobemidona, LMM, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, metapon, metazocina, metadona, acetato de metadila, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, ópio, oxicodona, oximorfona, papaverina,

fenadoxona, fenomorfano, fenoperidina, piminodina, piritramida, propheptazina, promedol, properidina, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, tebaína, tildina, e tramadol.

[00121]Opiáceos que ocorrem naturalmente incluem a codeína, morfina, noscapina, papaverina e tebaína. Semi-opióides sintéticos incluem levorfanol diacetilmorfina, hidrocodone, hidromorfone, metapon, nalorfina, naloxona, naltrexona, oxicodona, oximorfona e tramadol. Opióides sintéticos incluem levorfanol Etoeptazina, fentanil, meperidina, metadona, fenazocina, propoxifeno e sufentanil.

[00122]Três classificações gerais de opiáceos são fenantrenos, fenileptilaminas e fenilpiperidines. Exemplos de fenantrenos incluem a codeína, etorpine, hidrocodone, hidromorfone, morfina, oxicodona e oxymorfone. Exemplos de fenileptilaminas incluir dimeheptanol, dimenoxadol, dipipanona, isometadona, metadona, acetato de metadila e propoxifeno. Exemplos de fenilpiperidinas incluir alfentanil, Alfaprodina, beta-promedol, carfentanyl, fentanil, lofentanil, meperidina, properidina e sufentanil.

[00123]Psicoestimulantes específicas incluem, a título de exemplo, anfetaminas, cocaína, dextroamphetamina, metanfetamina, pemoline e metilenodioximetanfetamina.

[00124]Embora um indivíduo possa ser viciado em um único agente ou um comportamento viciante, freqüentemente o indivíduo é viciado em dois ou mais agentes de vícios ou comportamentos. Dependência de dois ou mais agentes de vícios ou comportamentos de dependência é conhecida como polidependência.

2. Agonistas PPARγ

[00125]Peroxissoma receptores proliferador-ativados (PPARs) são fatores de transcrição ligando-ativados da superfamília receptor hormônio nuclear. Atualmente, três isoformas de PPAR distintas, a saber PPARα, PPARβ/δ e PPARγ, foram identificados (Breidert et al., 2002; Feinstain et al. 2003). A isoforma do receptor PPARα é altamente expressa no fígado e nos rins e regula o catabolismo do ácido graxo, o PPARβ/δ ubiquamente é expresso e está envolvido na regulação de diversos

processos celulares, incluindo adipócitos, queratinócitos e diferenciação de oligodendrócitos. Finalmente, os receptores PPARγ são predominantemente expressos no tecido adiposo e macrófagos, os quais estão envolvidos na diferenciação dos adipócitos, a regulação do açúcar e da homeostase lipídica e controle de respostas inflamatórias (Heneka et al. 1999; Landreth e Heneka 2001; Harris e Phipps, 2002).

[00126]Os ligantes endógenos dos receptores PPAR pertencem a várias classes de compostos de ácidos graxos insaturados, que incluem leucotrienos, metabólitos do ácido retinóico e prostaglandinas. Por exemplo, o receptor PPARy está localizada principalmente na fração citoplasmática e é ativado pelo 15-deossi-Δ^{12-14}-prostaglandin J2 (Burstein 2005; Cernuda-Morollon, et al., 2002).

[00127]Estudos recentes mostraram também que, além de vários tecidos periféricos, os receptores PPARβ/δ PPARγ são expressos nos neurônios, e os oligodendrócitos (mas não em astrócitos) do sistema nervoso central (SNC). O papel exato destes receptores no cérebro não é bem compreendido ainda (Kainu et al. 1994).

[00128]É sabido que a ativação de PPARy media respostas neuroprotetoras contra processo excitotóxico e danos inflamatórios (Butcher et al. 2002). A ativação destes receptores está também associada com a melhoria do desempenho cognitivo, e tem um potencial de proteção contra os insultos epiléptico (Yu et al. 2008).

[00129]Em 1997, uma nova classe de drogas, as tiazolidinodionas (TZDs), foi desenvolvida no Japão, inicialmente como anti-oxidantes. Alguns desses compostos foram aprovados para o tratamento clínico da resistência à insulina e diabetes tipo 2.

[00130]Ao nível molecular, as TDZs se ligam com alta afinidade e ativam os receptores PPARγ; isto tem sido proposto como o principal mecanismo através do qual essas moléculas exercem seus efeitos terapêuticos. Atualmente, dois compostos TDZ são usados clinicamente para o tratamento de seres humanos, pioglitazona (Actos ®), rosiglitazona (Avandia ®). Pioglitazona e métodos de síntese e formulação de composições e pioglitazona estão descritos nas Patentes U.S. Nos. 4.687.777, 5.965.584 e

6.150.383, a revelação de cada uma das quais é incorporada por referência. Outros compostos (isto é, ciglitazona, troglitazona, aleglitazar, muraglitazar, tesaglitazar e ragaglitazar, etc) estão em desenvolvimento. Agonistas PPARγ adequados para o uso na presente invenção incluem seletivos agonistas PPARγ como ciglitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, englitazona, rivoglitazona e darglidazona.

[00131]Uma classe adicional de agonistas PPARγ são agonistas PPAR de dupla ação. Agonistas PPAR de dupla ação são um novo grupo de compostos que ativam os fatores de transcrição nuclear. Mediante ativar os receptores PPARα e PPARγ, eles simultaneamente reduzem os triglicerídeos aterogênicos, elevam os níveis de HDL cardioprotetor, e melhoram a resistência à insulina. Exemplos de agonistas PPAR de dupla ação que podem ser adequados para uso na presente invenção incluem tesaglitazar, aleglitazar, muraglitazar e ragaglitazar.

[00132]Agonistas PPARγ adicionais que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, aqueles descritos nas seguintes patentes e pedidos de patentes US Nos. 6.294.580, 7.067.530, 6.582.738, 6.794.154, 4.812.570, 4.775.687, 4.725.610, 4.582.839, e 4.572.912, e Publicação de Pedido de Patente Nos. US2002/006942, US2007/0299047, US2004/0077525 e US2008/0045580, as divulgações dos quais são incorporadas por referência. Exemplos de agonistas PPARγ de dupla ação que podem ser usados de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, aqueles descritos nas Patentes U.S. Nos. US2007/037882, US2006/0270722, US2006/0211749, US2006/0167045 e US2005/0014833, as divulgações de que são incorporadas por referência.

B. Métodos de tratamento e prevenção da Toxicodependência Usando agonista(s) PPARγ em combinação com outros agentes terapêuticos

[00133]Como demonstrado nos exemplos que acompanham, agonistas PPARγ podem ser efetivamente utilizado em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais para tratar ou prevenir o vício, incluindo a dependência de um

ou mais dos agentes viciantes e compulsivos ou comportamentos viciantes descritos anteriormente. Assim, a presente invenção inclui métodos de tratar ou prevenir um vício, que compreende prover a um indivíduo viciado em um agente viciante um ou mais agonista(s) PPARγ e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, em que cada um dos agonistas PPARγ e do agente terapêutico adicional(s) contribuem para o efetivo tratamento ou prevenção do vício. Em uma modalidade, um indivíduo é provido com ou administrado um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional. Em outra modalidade, um indivíduo é viciado em dois ou mais agentes viciantes. Como demonstram os exemplos abaixo, a combinação de um agonista PPARγ um outro agente terapêutico pode ter efeito aditivo ou sinérgico vantajosa no tratamento ou prevenção de recaída vício ou utilização de um agente viciante. Em algumas modalidades, o agente adicional é outro agente anti-vício.

[00134]O agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional podem ser administrados ao mesmo tempo (isto é, concomitante), ou um pode ser administrado antes do outro (isto é, em sequência). Em geral, os agonistas PPARγ e o agente terapêutico adicional estão presentes no indivíduo, ao mesmo tempo por um período de tempo e em níveis suficientes para fornecer um benefício terapêutico para o indivíduo, ou seja, no tratamento ou prevenção de um vício ou a prevenção do uso por recaída (ou restabelecimento) de um agente viciante químico ou compulsivo ou comportamento viciante. O agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional podem ser administrados por rotas de administração iguais ou diferentes. Normalmente, o agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional são cada um provido a um indivíduo de acordo com uma rota padrão de administração de uma ou outra composição farmacêutica comercialmente disponível. Em uma modalidade, o agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional são co-administrados com uma composição compreendendo os dois agentes.

[00135]O agente terapêutico adicional provido em combinação com um agonista PPARγ pode ser qualquer agente terapêutico que contribua para um aspecto do

tratamento eficaz ou prevenção do vício. Por exemplo, o agente terapêutico adicional pode ser uma droga usada para tratar um vício ou uma droga usada para aliviar os efeitos colaterais associados com a retirada de um agente fisiológico viciante. Além disso, o agente terapêutico adicional pode ser qualquer substância que afeta a neurotransmissão do cérebro de serotonina, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), tricíclicos e tetracíclicos e serotonina e noradrenalina (SNRIs), conforme descrito abaixo, e os agonistas da serotonina como o sumatriptano, ergonovina, di-e buspirona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo, incluindo antagonistas/agonista parcial opiáceo misto, um antidepressivo, um anti-epiléptico, um antiemético, um antagonista do receptor do fator-1 de liberação de corticotrofina (CRF-1), um seletivo antagonista serotonina-3 (5-HT3), um antagonista $5\text{-}HT_{2A/2C}$ como a mianserina, mirtazapina e ketanserina, ou um antagonista do receptor canabinóide-1 (CB1), incluindo mas não limitados aos agentes terapêuticos especificamente descritos infra.

[00136]Em uma modalidade, o agente viciante é álcool e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade especial, o antagonista opiáceo é naltrexona. Em outra modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[00137]Em uma modalidade, o agente viciante é o álcool, e o agente terapêutico adicional é topiramato ou levetiracetam.

[00138]Em uma modalidade, o agente viciante é a nicotina e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade especial, o antidepressivo é a bupropiona.

[00139]Em uma modalidade, o agente vicia é cocaína, e o agente terapêutico adicional é buprenorfina.

Em uma modalidade, o agente viciante é um psicoestimulante e o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade especial, o

antidepressivo é a bupropiona.

[00140]Em uma modalidade, o indivíduo é viciado em dois ou mais agentes viciantes e o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade especial, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina.

[00141]Em modalidades particulares, um indivíduo é provido com uma combinação de: pioglitazona e naltrexona; ciglitazona e naltrexona, a rosiglitazona e a naltrexona; englitazona e naltrexona; rivoglitazona e naltrexona; darglidazona e naltrexona; pioglitazona e fluoxentina; ciglitazona e fluoxentina; rosiglitazona e fluoxentina; englitazona e fluoxentina; rivoglitazona e fluoxentina; darglidazona e fluoxentina; pioglitazona e mirtazapina; ciglitazona e mirtazapina; rosiglitazona e mirtazapina; englitazona e mirtazapina; rivoglitazona e mirtazapina; darglidazona e mirtazapina; pioglitazona e topiramato; ciglitazona e topiramato; rosiglitazona e topiramato; englitazona e topiramato; rivoglitazona e topiramato; darglidazona e topiramato; pioglitazona e levetiracetam; ciglitazona e levetiracetam; rosiglitazona e levetiracetam; englitazona e levetiracetam; rivoglitazona e levetiracetam; darglidazona e levetiracetam; pioglitazona e gabapentina; ciglitazona e gabapentina; rosiglitazona e gabapentina; englitazona e gabapentina; rivoglitazona e gabapentina; darglidazona e gabapentina; piolitazona e ondansetron; ciglitazona e ondansetron; rosiglitazona e ondansetron; englitazona e ondansetron; rivoglitazona e ondansetron; darglidazona e ondansetron; pioglitazona e antalarmina; ciglitazona e antalarmina; rosiglitazona e antalarmina; englitazona e antalarmina; rivoglitazona e antalarmina; darglidazona e antalarmina.

[00142]Para o tratamento da dependência de álcool, combinações a serem administradas em conformidade com a presente invenção incluem um agonista PPPARγ e um agonista opiáceo agonista ou um antagonista/antagonista parcial opiáceo misto, um agonista PPARγ e um antidepressivo, um agonista PPARγ e um antagonista/agonista inverso de receptor CB1, um agonista PPARγ e vareniciclina, um

agonista PPARg e acamprosato, e um agonista PPARγ e dissulfiram.

[00143]Para o tratamento de uma dependência de psicoestimulantes, combinações a serem administradas em conformidade com a presente invenção incluem, por exemplo, um agonista PPARγ e um antidepressivo ou um agonista PPARγ e agonista/antagonista parcial opiáceo, por exemplo, buprenorfina.

[00144]Para o tratamento da dependência da nicotina, combinações a serem administradas em conformidade com a presente invenção incluem, por exemplo, um agonista PPARγ e um antidepressivo, um agonista PPARγ e nicotina (como um substituto, em uma formulação oral, transcutânea ou outros convencional), um agonista PPARγ e um antagonista opiáceo, um agonista PPARγ e um antagonista/agonista inverso de receptor CB1, e um agonista PPARγ e vareniciclina.

[00145]Para o tratamento da politoxicodependência, combinações a serem administradas em conformidade com a presente invenção incluem, por exemplo, um agonista PPARγ e um agonista opiáceo ou um antagonista/antagonista parcial opiáceo misto.

[00146]Para o tratamento da dependência do jogo, as combinações de ser administrado em conformidade com a presente invenção incluem, por exemplo, um agonista PPARγ e um antidepressivo e um agonista ou agonista e um agente que afeta a neurotransmissão da dopamina, por exemplo, um antagonista da dopamina, direta ou indireta.

[00147]A quantidade eficaz de um ou ambos de um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional pode ser reduzida quando administrado em combinação do que quando é fornecido sozinho. Por exemplo, quando o agonista PPARγ e o agente terapêutico adicional atuam de forma aditiva ou sinérgica, então uma menor quantidade do agonista PPARγ, uma menor quantidade do agente terapêutico adicional, ou menor quantidade de ambos o agonista PPARg ou o agente terapêutico adicional pode ser necessário para atingir os mesmos efeitos terapêuticos que seriam

fornecidos por um ou outro o agonista PPARγ ou o agente terapêutico adicional sozinho.

a. Antagonistas opióides

[00148]Um antagonista opiáceo atua em um ou mais receptores de opióides. Pelo menos três tipos de receptores opióides, mu, kappa e delta receptores opióides, foram relatados, e antagonistas opiáceos são geralmente classificadas por seus efeitos sobre os receptores opiáceos. Os antagonistas de opióides pode antagonizar os receptores centrais, receptores periféricos ou em ambos. A naloxona e a naltrexona são drogas antagonistas opiáceos comumente usadas que são competitivos que se ligam aos receptores opióides com maior afinidade de agonistas, mas que não ativam os receptores. Isto efetivamente bloqueia o receptor, impedindo ao organismo de responder aos opiáceos e endorfinas.

[00149]Muitos antagonistas opiáceos não são puros antagonistas, mas também produzir alguns efeitos opióide fraco agonista parcial, e pode produzir efeitos analgésico quando administrado em doses elevadas a indivíduos jovens em opióides. Exemplos de tais compostos incluem nalorfina e Levallorphan. No entanto, o efeito analgésico de estas drogas são limitadas e tendem a ser acompanhados por disforia, provavelmente devido à ação no receptor opióide kappa. Desde que eles induzem efeitos de privação de opiáceos, em pessoas que estão a tomar ou tiver utilizado anteriormente, opióides agonistas totais, essas drogas são consideradas antagonistas.

[00150]A naloxona é um exemplo de um antagonista opiáceo que não tem nenhum efeito agonista parcial. Em vez disso, é um agonista inverso fraco em receptores opióides mu, e é usado para o tratamento de overdose de opióides.

[00151]Entre os exemplos de antagonistas de opióides que podem ser utilizados de acordo com a invenção incluem alvimopan, binaltorfinima, buprenorfina, Ciclazocina, cyclorphan, cypridime, dinicotinate, beta-funaltrexamina, Levallorphan, metilnaltrexona, nalbufina, nalide, nalmefeno, nalmexone, nalorfina, nalorfina

dinicotinate, naloxona, naloxonazina, naltrendol, naltrexona, naltrindole, oxilorphan e pentazocina.

b. Antidepressivos

[00152]Medicamentos antidepressivos são utilizados para tratar a depressão. Os três neurotransmissores que podem estar envolvidos na depressão são a serotonina, a dopamina e norepinefrina. Certos tipos de antidepressivos aumentam os níveis de um ou mais destes neurotransmissores no cérebro, bloqueando a sua reabsorção.

[00153]Várias diferentes classes de antidepressivos têm sido identificadas, incluindo inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores tricíclicos e tetracíclicos da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRIs), inibidores da recaptação da noradrenalina (NRIs), e inibidores da recaptação da noradrenalina e dopamina (NDRIs), azaspironas, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), e antidepressivos atípicos.

[00154]ISRS incluem, por exemplo, cericlamina, citalopram, clomipramina, cyanodothiepin, dapoxetina, a duloxetina, escitalopram, femoxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ifoxetina, imipramina, indalpine, indeloxazina, litoxetina, lofepramina, mianserina, milnaciprano, mirtazapina, nefazadona, nortriptilina, paroxetina, sertralina, a sibutramina, tomoxetina, trazodona, venlafaxina e zimeldina.

[00155]Amitriptilina, amoxapina, butriptyline, clomipramina, demexiptiline, desipramina, dibenzepin, dimetacrina, Dothiepin, doxepina, imipramina, iprindole, lofepramina, maprotilina, Melitraceno, metapramina, mianserina, mirtazpine, nortriptilina, propizepine, protriptyline, quinupramina, setiptiline, tianeptine e trimipramine antidepressivos tricíclicos e são todos tetracíclicos.

[00156]SNRIs incluem, por exemplo, amoxapina, atomoxetina, bicifadina, desipramina, desvenlafaxine, a duloxetina, maprotilina, milnaciprano, nefazodona, reboxetina, a sibutramina, e venlafaxina.

[00157]Nisoxetina, nortriptilina, reboxetina, talsupram e tomoxetine são

exemplos de NRIs.

[00158]NDRIs incluem, por exemplo, a bupropiona, hidroxybupropion e tesofensina.

[00159]Azaspironas incluem, por exemplo, buspirona, gepirona, ipsapirona, tandospirona e tiaspirona. A buspirona é um agonista (ansiolítico parcial em 5-HT1 autoreceptores) que pode ser provido com um anti-depressivo, como um SSRI.

[00160]IMAOs específicas incluem, por exemplo, amiflamina, brofaromina, clorgyline, alfa-ethyltryptamina, iproclozide, iproniazida, isocarboxazida, Mebanazina, moclobemida, nialamida pargilina, fenelzina, feniprazina, pirlindole, safrazina, selegilina, toloxatone e tranlcypromine.

[00161]Antidepressivos atípicos incluem, por exemplo, amesergide, amineptina, Benactizina, bupropiona, clozapina, fezolamina, levoprotiline, lítio, medifoxamina, mianserina, minaprine, olanzapina, oxaflozane, oxitriptano, rolipram, teniloxazina, tofenacin, trazodona, triptofano e viloxazine.

c. Antiepilépticos

[00162]Os anticonvulsivantes, também chamadas de drogas antiepilépticas (DAE) são um grupo heterogêneo de drogas utilizadas na prevenção da ocorrência de crises epilépticas e transtorno bipolar. DAE suprimir o disparo rápido e excessivo dos neurônios que começa uma apreensão e/ou impede a propagação da crise dentro do cérebro e oferecem proteção contra possíveis efeitos excitotóxico que possam resultar em danos cerebrais. Muitos anticonvulsivantes bloquear canais de sódio, canais de cálcio, receptores AMPA ou receptores NMDA.

[00163]Agentes anti-epilépticos incluem, mas não estão limitados a, benzodiazepínicos, barbitúricos, valproato, agentes GABA, iminostilibenes, hidantoína, antagonistas do receptor NMDA, bloqueadores dos canais de sódio e succinamidas.

[00164]Benzodiazepinas incluem, por exemplo, alprazolam, clordiazepóxido, cholrazepato, clobazam, clonazepam, diazepam, halazapam, lorazepam, oxazepam e

prazepam.

[00165]Barbitúricos usados como anti-epilépticos incluem, por exemplo, amobarbital, mepobarbital, metilfenobarbital, pentobarbital, fenobarbital e primidona.

[00166]Valproato utilizada como anti-epilépticos incluem, por exemplo, valporato de sódio, ácido valpróico, valproato semisódico e valpromida.

[00167]Agentes anti-epilépticos GABA incluem, por exemplo, gabapentina, losigamone, pregabalina, Retigabine, rufinamida e vigabatrina.

[00168]Carbamazepina e oxcarbazepina são exemplos de iminostilbenes.

[00169]Hidantoínas incluem, por exemplo, sódio fosfenitoína, mephenytoin e sódio, fenitoína.

[00170]Antagonistas do receptor NMDA, como harkoseramide são usados como anti-epilépticos.

[00171]Bloqueadores dos canais de sódio, tais como lamotrigina também são agentes anti-epilépticos.

[00172]Succinimidas incluem, por exemplo, etosuximida Mesuximida e fensuximida.

[00173]Outros anti-epilépticos incluir acetazolamida, briveracetam, CBD derivados da cannabis, edisilato clomthiazol, divalproato de sódio, felbamato, isovaleramida, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, metanosulfonamida, talampanel, tiagabina, topiramato, safinamida, seletracetam, soretolide, estiripentol, sultiam, valrocemida e Zonisamida.

d. Antieméticos

[00174]Antieméticos são drogas eficazes contra vômitos e náuseas. Antieméticos são normalmente usados para tratar a doença de movimento e os efeitos colaterais dos analgésicos opióides, anestésicos gerais, e quimioterapia.

[00175]Classificações de antieméticos incluem, por exemplo, 5-hidroxitriptamina 3 (antagonistas 5-HT3) receptor, antagonistas dos receptores da histamina,

antagonistas dos receptores da dopamina, antagonistas dos receptores muscarínicos, antagonistas dos receptores de acetil colina, antagonistas dos receptores canabinóides, os inibidores do sistema límbico, antagonistas de receptor NK-1, corticosteróides, antagonistas taquicininas, agonistas GABA, canabinóides, benzodiazepínicos, anticolinérgicos e inibidores de substância P.

[00176]antagonistas de receptor 5-HT3 incluem, por exemplo, alosetron, azasetron, bemesetron, cilansetron, dolasetron, granisetron, indisetron, itasetron, ondansetron, palonossetrom, propisetron, ramosetron, renzaprida, tropisetron e zatosetron.

[00177]Coritcosteróides antieméticos incluem dexametasona e metilprednisolona.

[00178]Inibidores do sistema límbico incluem alprazolam, lorazepam e midazolam.

[00179]Antagonistas dos receptores da dopamina incluem difenidramina, dronabinol, haloperidol, metoclopramida e proclorperazina.

[00180]Antagonistas de receptor NK-1 uilizados como antieméticos incluem aprepitant e morfolina, e um exemplo de um agonista GABA é propofol.

[00181]Tietilperazina é um tipo de antagonista do receptor de histamina.

[00182]Antagonistas dos receptores canabinóides utilizados como antieméticos incluir tanarabout dronabinol, nabilona, rimonabant e tetraidrocanabinol.

[00183]Exemplos de outros antieméticos incluir acetileucina, monoetanolamina, alizaprida, benzquinamida, bietanautina, bromoprida, Buclizina, clorpromazina, Cleboprida, ciclizina, dimenidrinato, dipheniodol, domperidona, dranisetron, meclizina, methalltal, metopimazina, oxypendyl, pipamazina, piprinhydrinate, escopolamina, thioproperzaine e trimetobenzamida.

e. Antagonistas dos receptores canabinóides

[00184]Os receptores canabinóides são uma classe da superfamília de

receptores proteína-G acoplados. Seus ligantes são conhecidos como canabinóides. Existem atualmente dois subtipos conhecidos, CB1, que se expressa principalmente no cérebro, mas também nos pulmões, fígado e rim, e CB2, que é expressa principalmente no sistema imunológico e em células hematopoiéticas. Acredita-se também que existem novos receptores de canabinóides, isto é, não-CB1 e não-CB2, que são expressos em células endoteliais e no SNC. Antagonistas dos receptores de canabinóides podem ser seletivos tanto aos receptores CB1 ou CB2. A presente invenção contempla o uso de um ou ambos os antagonistas de receptor CB1 e CB2.

[00185]Agentes viciantes (por exemplo, álcool, opiáceos, Delta (9)-tetrahidrocanabinol (Delta (9)-THC) e psicoestimulantes, incluindo nicotina) provocam uma variedade de doenças crônica recidivantes, interagindo com vias endógena neurais no cérebro. Em particular, eles compartilham a propriedade comum de ativação mesolímbico dopamina sistemas de recompensa do cérebro, e praticamente todas as drogas de abuso elevar os níveis de dopamina no núcleo accumbens. Cannabinoid-1 (CB1) receptores são expressos neste circuito de recompensa do cérebro e modulam o efeito de ligação dopamina de Delta (9)-THC e nicotina.

[00186]Rimonabant (SR141716), um antagonista dos receptores CB1, bloqueia tanto a liberação dopamina e os efeitos discriminativos e de recompensa de Delta (9)-THC em animais. Embora o bloqueio do receptor CB1 seja geralmente ineficaz na redução da auto-administração de cocaína em roedores e primatas, ele reduz a restabelecimento do extinto comportamento de procura por cocaína produzidos por estímulos condicionados cocaína-associado e injeções de imprimação de cocaína. Da mesma forma, o bloqueio do receptor CB1 é eficaz na redução do comportamento de procura por nicotina induzida pela re-exposição estímulos associados com a nicotina. Em ensaios clínicos humanos, rimonabant foi demonstrado bloquear os efeitos subjetivos da Delta (9)-THC em humanos e impede a recaída em ex-fumantes.

[00187]Outros exemplos de antagonistas do receptor canabinóide CB1

incluem SR141716A (rimonabant), rosanabant, taranabant e CP-945598.

C. Métodos de tratamento e prevenção da recaída

[00188]Uso por recaída ou o restabelecimento, refere-se ao processo de retornar ao uso de álcool ou outro agente viciante ou a prática de um comportamento viciante depois de um período de abstinência, ou a utilização limitada ou reduzida, um agente viciante ou prática de um aditivo comportamento. Em determinadas situações, o uso por recaída de um agente viciante refere-se ao regresso ao uso de um agente viciante por um indivíduo que sofreu a retirada física do agente viciante. Normalmente, o indivíduo terá sido retirada física do agente viciante durante um período de não utilização ou utilização limitada ou reduzida do agente viciante. Em uma modalidade, a utilização ocorra uma recaída em um indivíduo que já havia sido submetido a um regime de tratamento com uma quantidade eficaz de um agente anti-vício de reduzir ou eliminar a utilização de um agente viciante, mas que não está mais usando uma quantidade eficaz do agente anti-viciante. Agentes anti-viciantes incluem todos e quaisquer agentes usados para tratar ou prevenir a toxicodependência ou sintomas de abstinência.

[00189]O alcoolismo, como muitos outros vícios, é uma doença crônica recidivante caracterizada por alta das taxas de reincidência. Dois principais fatores desencadeantes do comportamento recaída são estresse e experiências de condicionamento ambiental (O'Brien et al. 1997; Monti et al. 1993; Shaham et al. 1995), o que provavelmente facilitar a recaída ao álcool que procuram através de mecanismos cerebrais distintas. Por exemplo, a ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico através de um mecanismo dependente de opiáceos (ou através de alterações na transmissão direta de dopamina no núcleo basolateral da amígdala) parece mediar o efeito de drogas estímulos associados (Liu e Wiess 2002; Ciccocioppo et al. 2001) e CRF, extrahipotalâmico dentro do núcleo leito da estria terminal e núcleo mediano da rafé é susceptível de mediar o comportamento de procura por droga estresse-induzido (Erb

et a 2000/1998; Shaham et al. 1995, Le et al.).

[00190]Várias linhas de evidência sugerem que os mecanismos moleculares subjacentes à dependência de recaídas são comuns às diferentes classes de drogas de abuso. Drug craving e perda do controle sobre o consumo de drogas comportamentos associados à recaída estão sob a influência direta do estresse e estímulos de condicionamento ambiental, os dois principais fatores que afetam retomada do uso de drogas.

[00191]Abuso de drogas crônica produz alterações neuroadaptivo não só no âmbito dos sistemas implicados no reforço dos efeitos agudos do etanol, mas também dentro de outros sistemas motivacionais, nomeadamente mecanismos regulatórios do estresse cerebral. O estresse tem um papel estabelecido no início e manutenção do abuso de drogas, e é um fator determinante de recaída em indivíduos abstinentes (Brown et al. 1995; Marlatt et al. 1985; McKay et al. 1995; Wallace 1989). A importância do estresse no comportamento de busca de drogas também tem sido amplamente documentada na literatura animal. O estresse físico, social e emocional podem facilitar a aquisição ou aumentar a auto-administração de cocaína (Goeders et al. 1995; Haney et al. 1995; Ramsey e VanRee 1993; Ahmed e Koob 1997), heroína (Shaham e Stewart 2004), e etanol (Nash et al. 1998; Mollenauer et al. 1993; Blanchard et al. 1987; Higley et al. 1991)) em roedores e primatas não-humanos. Estímulos estressantes foram mostrados também para provocar o restabelecimento de comportamento de procura por cocaína, heroína, e álcool em animais livres de droga em seguida da supressão (Ahmed e Koob 1997; Shaham 1993; Shaham e Stewart 1995, ou seja, et al. 1998), estes resultados fornecem suporte experimental para um papel do estresse na recaída.

[00192]Tradicionalmente, o comportamento de procura por droga estresse-relacionado foi pensado para ser mediado através da ativação do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal (HPA). Entretanto, a evidência crescente sugere que sistema não-

neuroendócrino do fator de liberação corticotropina do sistema no núcleo central da amígdala (CeA) podem desempenhar um importante papel independente na regulação do comportamento viciante associado com o estresse. O CeA é rico em corpos celulares immunoreactivos CRF, terminais e receptores, e este sistema neuronal CRF tem sido implicada na mediação das respostas comportamentais e emocionais aos estímulos estressantes (Dunn e Berridge, 1990; Koob et al. 1994). Por exemplo, o estresse eleva os níveis de imobilização CRF extracelular no CEA (Pitch Merlo et al. 1995; Merali et al. 1998), enquanto a injeção intra-CeA do antagonista do receptor de CRF, α-CRF9 helicoidal-41, reduz sinais comportamentais de ansiedade produzido por estressores sociais e ambientais (Heinrichs et al. 1992; Swiergiel et al. 1993). Ansiedade e sintomas tipo estresse estão no centro das síndromes de retirada da droga e do álcool. Considerando-se os elementos em um papel de neurônios CRF no CEA na regulação dos efeitos emocionais e angustiante de estresse, é provável que ansiogênicas e estresse como consequências da retirada das drogas de abuso podem ser mediados pelo sistema de CRF no CEA também.

[00193]Alterações na regulação da atividade do sistema CRF dentro do CEA pode representar um mecanismo crítico neuroadaptive responsável pelo desenvolvimento da dependência de drogas e comportamento compulsivo de procura.

[00194]Os dados acima discutidos identificam alterações neuroadaptivas em circuitos e perturbações cerebrais nos sistemas estresse como um elemento importante no comportamento compulsivo de procura por droga e dependência. Outro fator importante no potencial viciante de longo prazo das drogas de abuso é o condicionamento de suas ações de recompensa com os estímulos ambientais específicos. Estímulos ambientais repetidamente associados com os efeitos subjetivos das drogas de abuso, incluindo o álcool pode provocar ânsia de drogas (Childress et al. 1988; Ehrman et al. 1992; Monti et al. 1993; Pomerleau et al. 1983; Stormark et al. 1995) e obter respostas comportamentais automáticas (Miller e Gold, 1994; Tiffany e Carter 1998)

que, em última instância podem levar a recaída. Respostas aprendidas a droga estímulos podem, portanto, contribuir decisivamente para as elevadas taxas de recaída associados com o vício da cocaína e outras drogas.

[00195]Dados da resposta operante modelos de restabelecimento desenvolvidos para investigar a droga que procuram o comportamento associado à exposição à droga sugestões ambientais em ratos indicam que os estímulos discriminativos preditivo de cocaína (Weiss et al. 2000), etanol (Katner et al. 1999; Katner e Weiss 1999), ou heroína (Gracy et al. 2000) a disponibilidade de recuperação confiável eliciar forte da droga extinta comportamento de procura, na falta de disponibilidade de drogas. Os efeitos resposta-restabelecimento desses estímulos demonstram notável resistência à supressão com a exposição repetida e, no caso da cocaína, ainda podem ser observados após vários meses de abstinência forçada. Além disso, no caso do etanol, o comportamento de procura de droga induzida por estímulos discriminativos etanol-preditivo foi descoberto ser intensificado em ratos P com preferência genética por álcool comparado com ratos Wistar não selecionados não preferentes por álcool (NP) (Weiss e Ciccocioppo 1999). Essa constatação demonstra que a predisposição genética para o consumo elevado de etanol se reflete também por uma maior susceptibilidade aos efeitos motivadores da intensão por etanol (ou seja, o reforço droga-procurando condições em que o comportamento não é diretamente reforçada por etanol em si). Juntos, esses resultados sustentam fortemente a hipótese de que as respostas aprendidas com relação ao estímulo droga-relacionado são um fator significativo na vulnerabilidade de longo prazo quanto à recaída.

[00196]Em humanos, o risco de recaída envolve múltiplos fatores que possam interagir. Por exemplo, a exposição aos sinais de droga pode aumentar a vulnerabilidade à recaída transmitido por sintomas de privação prolongada resultante de alterações neuroadaptive em indivíduos dependentes. Efeitos interativos exacerbando o risco de recaída também podem existir entre os efeitos motivadores de estresse e

relacionados com disposição a droga. Trabalhos recentes voltados para essas questões confirmaram que as interações viciantes entre os efeitos de restabelecimento de respostas de intenção associada com etanol e estresse podem em realidade ser demonstrados, e que esses efeitos são intensificados em ratos com uma história de dependência de etanol (Liu e Weiss, 2000).

[00197]Em laboratórios experimentais de restabelecimento de droga procuram é obtido com a administração do antagonista yoimbina α-2 adrenérgico, que aumenta o desencadeamento e liberação de células de nordrenalina cerebral, atuam como um estressor farmacológico. O estresse por choque nas patas e o restabelecimento yoimbina-induzido dos comportamentos de busca por droga ambos representam modelos experimentais válidos para investigar a recaída por álcool estresse-induzida (Lee et al. 2004, Le et al. 2000).

[00198]Como mostrado nos exemplos que acompanham, agonistas PPARγ reduzem significativamente o uso por recaída estresse-induzido de um agente viciante (Exemplo 5). Além disso, em pacientes humanos, pioglitazona, TZD, reduziu de modo consistente a pontuação OCDS (Exemplo 22). Obsessão para o álcool e a vontade de beber (que são medidos pela escala OCDS) são os principais preditores de recidiva. Estes dados indicam, portanto, que a pioglitazona não tem propriedades anti-recaída.

[00199]Curiosamente, os resultados demonstraram que a pioglitazona não alterou significativamente prevenção de recaídas provocada por fatores de condicionamento. Curiosamente, vários relatos têm mostrado que o antagonista não seletivo receptor opiáceo naltrexona reduz a necessidade de beber provocada pela apresentação de sugestões de álcool em alcoólicos humanos (Monti et al. 1993) e diminui a eficácia de uma intenção por álcool para restabelecer a responsividade extinta numa prévia alavanca de emparceiramento de drogas em ratos (Katner et al. 1999). Contudo, Naltrexona não reduz reincidência de comportamento provocada pelo estresse ((Le AD Psychopharmacology 1998).

[00200]Estes resultados sugerem que o uso de uma combinação de pioglitazona e naltrexona deve resultar em uma ação sinérgica para reduzir a reincidência de comportamento provocada pelo estresse e fatores condicionantes.

[00201]Assim, a presente invenção fornece métodos de tratamento e combinações de drogas que protegem os indivíduos contra os efeitos de mais de um único fator de risco ambiental (isto é, o estresse e fatores condicionantes ambientais).

[00202]Em uma modalidade, a presente invenção fornece um método de tratar ou prevenir o uso por recaída estresse-induzido a um agente viciante, compreendendo fornecer um agonista PPARγ a um indivíduo que experimenta abstinência fisiológica de um agente viciante.

[00203]Em uma modalidade relacionada, a invenção inclui um método de tratamento ou prevenção do uso por recaída de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, que compreende o fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador-ativado (agonista PPARγ) para um indivíduo que previamente reduzido ou eliminado o uso de um agente viciante ou prática de um comportamento de dependência química ou compulsivo, em resposta à exposição a uma quantidade eficaz de outro tratamento anti-dependência, onde o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz do tratamento anti-dependência. O tratamento anti-vício pode ser uma droga anti-vício ou pode ser uma terapia não-farmacológicas, como aconselhamento, psicoterapia ou terapia de hipnose. O uso por recaída pode ser desencadeada por estresse.

[00204]Em certas modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, pois o indivíduo tornou-se tolerante ao agente, de tal forma que a concentração do plasma do sangue do agente anti-vício que anteriormente foi eficaz no tratamento do vício não é mais eficaz. Em outras modalidades, o indivíduo não está mais exposto a uma quantidade eficaz de um agente anti-vício, porque o indivíduo está hoje exposto a uma menor concentração no plasma

sanguíneo do agente anti-vício, e esta mais baixa concentração no plasma sanguíneo não é eficaz.

[00205]Em certas modalidades dos métodos da presente invenção, o indivíduo foi submetido a um período de abstinência, ou de utilização limitada ou reduzida do agente viciante ou da prática do vício ou comportamento compulsivo. Este período de abstinência ou de utilização limitada ou reduzida pode ser, por exemplo, pelo menos, 24 horas, pelo menos 48 horas, pelo menos 3 dias, no mínimo 5 dias, pelo menos uma semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos 1 mês, em pelo menos 2 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 9 meses, pelo menos um ano, pelo menos 2 anos, ou pelo menos 5 anos.

[00206]Em outra modalidade, a presente invenção inclui um método de tratamento ou prevenção do uso por recaída de um agente viciante, compreendendo fornecer um agonista PPARγ e um antagonista opiáceo a um indivíduo que foi submetido a retirada fisiológica do agente viciante.

[00207]Em uma modalidade adicional, a presente invenção inclui um método de tratamento ou prevenção do uso por recaída de um agente viciante, compreendendo fornecer um agonista PPARγ e um antagonista do CB1, por exemplo, dissulfiram, topiramato, levetiracetam, SSRIs, ou ondansetron, para um indivíduo que experimentou retirada fisiológica do agente viciante.

[00208]Em modalidades particulares, a utilização de recaída é desencadeada por estresse, um fator condicionante ambiental, ou ambos. Exemplos de agonistas PPARγ são adequados TDZs, como a pioglitazona, etc. Um exemplo de um antagonista dos receptores de opióides é adequado naltrexona.

[00209]Embora os métodos da presente invenção podem ser praticado em indivíduos dependentes de um único agente viciante, eles também podem ser usados em pacientes viciados em dois ou mais agentes viciantes. Da mesma forma, quando estes métodos podem ser utilizados para impedir o uso reincidente do agente viciante

a partir do qual o indivíduo foi submetido a retirada, eles também podem ser adaptados para evitar o uso por recaída ou do início da utilização de um agente viciante diferente daquele a partir do qual o indivíduo sofreu retirada fisiológica.

D. Métodos de Redução Sintomas e tratamento da depressão/ansiedade

[00210]Retirada, também conhecido como síndrome de abstinência/retirada, refere-se aos sinais e sintomas característicos que aparecem quando uma droga ou agente viciante que causa dependência física é regularmente utilizado por um longo tempo e, de repente interrompido ou diminuído em sua dose. Os sintomas de abstinência podem variar significativamente entre os indivíduos, mas existem algumas semelhanças. Disfunção cerebral associada à interrupção é muitas vezes caracterizado por depressão, ansiedade e desejo, e, em caso extremo, pode ajudar a impulsionar o indivíduo para continuar a droga apesar do dano significativo - a definição de vício - ou até mesmo ao suicídio.

[00211]Aumento da frequência cardíaca e/ou pressão arterial, sudorese e tremores são sinais comuns de abstinência. Os sintomas mais graves, como a confusão, convulsões e alucinações visuais indicam uma emergência grave e da necessidade de cuidados médicos imediatos. Álcool, opiáceos, benzodiazepínicos, barbitúricos e são as únicas substâncias comumente abusadas que podem ser fatais na retirada. A retirada abrupta de outras drogas, como a nicotina ou psicoestimulantes, pode exagerar leve a moderada efeitos colaterais neurotóxico devido a hipertermia e geração de radicais livres, mas complicações potencialmente fatais são muito raros.

[00212]Como demonstrado nos exemplos que acompanham, agonistas PPARg reduzir os sintomas de abstinência (Exemplo 21). Além disso, diminuição da ansiedade e depressão, que também está associada com a retirada (Exemplo 22). Estes dados demonstram que os agonistas PPARg pode ser usada com sucesso para reduzir os sintomas de abstinência, incluindo depressão e ansiedade, tornando mais fácil a retirada de temas e incentivá-los a concluir o processo de retirada.

[00213]A presente invenção inclui um método de redução de um ou mais sintomas de abstinência associados com reduzido ou interrompido utilização de um agente viciante, incluindo fornecimento de uma quantidade eficaz de um peroxissoma receptor gama proliferador ativado (agonista PPARγ) a um indivíduo em abstinência fisiológica de um aditivo agente.

[00214]O agonista PPARγ pode ser provido com o indivíduo antes que o indivíduo começa a retirada e/ou durante o processo de retirada. Em um método relacionado, um indivíduo é provido com um agonista PPARγ durante um período de tempo durante o qual o indivíduo usa uma quantidade reduzida de um agente viciante. Em uma modalidade, o indivíduo usa uma quantidade de forma escalonada de um agente viciante ao mesmo tempo como um agonista PPARγ, até a retirada física estar concluída. O indivíduo pode, então, interromper o uso do agonista PPARγ ou continuar o uso do agonista PPARγ para evitar uma recaída. Em uma modalidade particular, o agente é viciante a nicotina, e o indivíduo reduz o uso de nicotina durante um período de tempo durante o qual o indivíduo é provido com um agonista PPARγ, como uma TZD, por exemplo, a pioglitazona, isoladamente ou em combinação com outro agente terapêutico.

E. Composições farmacêuticas, vias de administração, Formas Unitárias de Dosagem, Kits.

[00215]A presente invenção provou a eficácia da utilização de combinações de um agonista PPARγ, por exemplo, uma TZD como a pioglitazona, em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, como os antagonistas opiáceos, antidepressivos, antiepilépticos, antieméticos, e antagonistas dos receptores CB1. Assim, a presente invenção inclui ainda composições compreendendo um ou mais agonistas PPARγ e um ou mais agentes terapêuticos adicionais, como os antagonistas opiáceos, antagonistas/agonista parcial opiáceo misto, antidepressivos, antiepilépticos, antieméticos, CRF1 antagonistas dos receptores e antagonistas dos receptores

CB1.

[00216]Em modalidades particulares, a composição compreende um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional. Em uma modalidade especial, a composição compreende uma TZD e um agente terapêutico adicional. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto. Em uma modalidade, o antagonista opiáceo é naltrexona. Em outra modalidade, o antagonista/agonista parcial opiáceo misto é buprenorfina. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um antidepressivo. Em uma modalidade especial, o antidepressivo é a bupropiona. Em certas modalidades, o agente terapêutico adicional é um anti-epiléptico, um antiemético, ou de um antagonista opiáceo ou um antagonista/agonista parcial opiáceo misto.

[00217]Em várias modalidades, a composição compreende: a pioglitazona e o naltrexona; ciglitazona e naltrexona, a rosiglitazona e a naltrexona; englitazona e naltrexona; rivoglitazona e naltrexona; darglidazona e naltrexona; pioglitazona e fluoxentina; ciglitazona e fluoxentina; rosiglitazona e fluoxentina; englitazona e fluoxentina; rivoglitazona e fluoxentina; darglidazona e fluoxentina; pioglitazona e mirtazapina; ciglitazona e mirtazapina; rosiglitazona e mirtazapina; englitazona e mirtazapina; rivoglitazona e mirtazapina; darglidazona e mirtazapina; pioglitazona e topiramato; ciglitazona e topiramato; rosiglitazona e topiramato; englitazona e topiramato; rivoglitazona e topiramato; darglidazona e topiramato; pioglitazona e levetiracetam; ciglitazona e levetiracetam; rosiglitazona e levetiracetam; englitazona e levetiracetam; rivoglitazona e levetiracetam; darglidazona e levetiracetam; pioglitazona e gabapentina; ciglitazona e gabapentina; rosiglitazona e gabapentina; englitazona e gabapentina; rivoglitazona e gabapentina; darglidazona e gabapentina; piolitazona e ondansetron; ciglitazona e ondansetron; rosiglitazona e ondansetron; englitazona e ondansetron; rivoglitazona e ondansetron; darglidazona e ondansetron; pioglitazona e antalarmina; ciglitazona e antalarmina; rosiglitazona e antalarmina; englitazona e antalarmina; rivoglitazona e

antalarmina; darglidazona e antalarmina.

[00218]As composições da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo como uma composição farmacêutica ou formulação. Em modalidades particulares, composições farmacêuticas da presente invenção podem estar em qualquer forma que permite a composição a ser administrada a um indivíduo. Por exemplo, a composição pode ser na forma de um sólido, líquido ou gás (aerosol). Rotas típicas de administração incluem, sem limitação, oral, tópica, parenteral, sublingual, retal, vaginal e intranasal. O termo parenteral como aqui utilizado inclui injeções subcutâneas, endovenosa, intramuscular, epidural, injeção intrasternal ou técnicas de infusão.

[00219]Composições farmacêuticas utilizadas de acordo com a presente invenção compreendem um agonista PPARγ, outro agente terapêutico, e um solvente farmaceuticamente aceitável, excipiente ou transportador. “Veículos Farmaceuticamente aceitáveis” para uso terapêutico são bem conhecidos na arte farmacêutica, e são descritos, por exemplo, em Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (AR Gennaro editar. 1985). Por exemplo, solução salina estéril e tampão fosfato no pH fisiológico pode ser usado. Conservantes, estabilizantes, corantes e aromatizantes mesmo pode ser prestado na composição farmacêutica. Por exemplo, benzoato de sódio, ácido sórbico e ésteres do ácido p-hidroxibenzóico podem ser adicionados como conservantes. Id a 1449. Além disso, antioxidantes e agentes de suspensão podem ser usado.

[00220]As omposições farmacêuticas da invenção geralmente são formuladas de modo a permitir que os ingredientes ativos contidos estejam biodisponíveis após administração da composição de um indivíduo. Composições que serão administradas a um indivíduo podem tomar a forma de uma ou mais dosagens unitárias, onde, por exemplo, um comprimido, cápsula ou sachet pode ser uma unidade de dose única, e um recipiente que compreende uma combinação de agentes de acordo com a presente invenção em forma de aerossol pode ser titular de uma pluralidade de unidades

de dosagem.

[00221]Em modalidades particulares, a composição compreendendo um agonista PPARγ e um outro agente terapêutico é administrado em uma ou mais doses de uma formulação de comprimidos, geralmente para administração oral. Os comprimidos podem ser, por exemplo, uma formulação de libertação imediata, uma formulação de liberação controlada, ou uma formulação de liberação prolongada. Em uma modalidade, uma formulação de comprimidos compreende uma quantidade eficaz de uma composição compreendendo um agonista PPARγ e um outro agente terapêutico. Em modalidades particulares, um comprimido compreende cerca de 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250, ou 300 mg de um agonista PPARγ, como a pioglitazona, e cerca de 1, 5, 10, 20, 30, 50 100, 150, 200, 250, ou 300 mg de um outro agente terapêutico.

[00222]A presente invenção inclui ainda formas unitárias de administração de composições farmacêuticas compreendendo um agonista PPARγ e um outro agente terapêutico. Cada forma de dosagem unitária compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição farmacêutica da invenção atual, quando utilizado na quantidade recomendada. Por exemplo, uma forma de dosagem unitária pode incluir uma quantidade terapeuticamente eficaz de um único comprimido, ou uma forma de dosagem unitária pode incluir uma quantidade terapeuticamente eficaz em dois ou mais comprimidos, de modo que o montante fixado compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz.

[00223]Um número de agonistas PPARγ e outros agentes terapêuticos aqui descritos são aprovados para uso humano em dosagens específicas. A presente invenção contempla com estes agentes em suas dosagens aprovados ou em outras doses eficazes. Desde que a combinação de um agonista PPARg e um outro agente terapêutico foi demonstrado para ter eficácia sinérgica, entende-se que quantidades eficazes de um ou ambos os agentes pode ser reduzida quando fornecidos em conjunto, como comparar a quantidade efetiva de cada um, desde quando sozinho. Em

modalidades particulares, um agonista PPARγ é fornecido para um indivíduo em uma quantidade na escala de 0,1-1000 mg/dia, 1-1000 mg/dia, 10-100 mg/dia ou 25-50 mg/dia. Em uma modalidade, a pioglitazona é fornecido a um paciente em cerca de 30 mg/dia.

[00224]A Tabela 1 lista os agentes representativos utilizados na invenção e fornece as doses diárias em que estes agentes são convencionalmente administrados a adultos para outras indicações, dosagens essas que se acredita serem úteis para a administração, em conformidade com os métodos da presente invenção no tratamento ou prevenção do vício e uso de recaída ou prática. As doses listadas são orais, salvo indicação em contrário. Acredita-se que as doses destes medicamentos podem ser reduzidas quando se fala em combinações de um agonista PPARγ e um agente terapêutico adicional em conformidade com a presente invenção para o tratamento ou prevenção da toxicodependência ou para o tratamento ou prevenção do uso por recaída. Estas reduções podem ser até 10% das doses convencionais, ou até 20% das doses convencionais, ou até um terço das doses convencionais, até a metade de doses convencionais ou até dois terços de doses convencionais. Por exemplo, a pioglitazona é mais comumente administrado em doses de 30 mg por dia para o tratamento de diabetes, que a dosagem foi encontrada para ser eficaz para o tratamento do alcoolismo (Exemplo 22). Quando combinado com 50 mg/dia naltrexona, em conformidade com a presente invenção para tratamento da dependência, acredita-se que efeito terapêutico pode ser visto em 10-15 mg por dia de pioglitazona.

Tabela 1

Agente terapêutico	Dosagem representativa aplicada como um agente simples
pioglitazona	15 - 45 mg
rosiglitazona	2 - 8 mg
Troglitazona	200 - 600 mg
Rimonabant	10 - 20 mg

Buprenorfina	0,3 mg (IV ou IM) 12 - 16 mg (sublingual)
Naltrexona	25 - 50 mg
fluoxetina	20 - 80 mg
Mirtazipina	15 - 45 mg
Topiramato	400 mg
Levetiracetam	1.000 - 6.000 mg
Gabapentina	900 - 1.800 mg
Ondansetron	8 - 24 mg
Bupropiona	200 - 400 mg

[00225]Em uma modalidade especial, uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica da presente invenção compreende cerca de 30 mg de pioglitazona e cerca de 50 mg de naltrexona. Esta forma de dosagem unitária pode consistir em um ou mais comprimidos.

[00226]Certas combinações de agonistas PPARγ e outros agentes terapêuticos não podem ser facilmente adaptáveis a coformulação. Por exemplo, um dos agentes pode ser mais favorável à administração intravenosa, enquanto outro dos agentes pode ser mais favorável à administração oral. Ou, a meia-vida sérica dos dois agentes podem ser tais que um deve ser administrado com mais frequência do que os outros. Assim, a presente invenção contempla kits composto por uma ou mais formas de dose unitária agonista um receptor nuclear e uma ou mais formas de dose unitária de outro agente terapêutico, de modo que as duas formas farmacêuticas unidade pode ser fornecida a um indivíduo de uma forma terapêutica eficaz. Em modalidades particulares, um kit compreende formas unitárias de administração de pioglitazona e naltrexona; ciglitazona e naltrexona, a rosiglitazona e a naltrexona; englitazona e naltrexona; rivoglitazona e naltrexona; darglidazona e naltrexona; pioglitazona e fluoxentina; ciglitazona e fluoxentina; rosiglitazona e fluoxentina; englitazona e fluoxentina; rivoglitazona e fluoxentina; darglidazona e fluoxentina; pioglitazona e mirtazapina; ciglitazona e mirtazapina; rosiglitazona e mirtazapina; englitazona e mirtazapina; rivoglitazona e

mirtazapina; darglidazona e mirtazapina; pioglitazona e topiramato; ciglitazona e topiramato; rosiglitazona e topiramato; englitazona e topiramato; rivoglitazona e topiramato; darglidazona e topiramato; pioglitazona e levetiracetam; ciglitazona e levetiracetam; rosiglitazona e levetiracetam; englitazona e levetiracetam; rivoglitazona e levetiracetam; darglidazona e levetiracetam; pioglitazona e gabapentina; ciglitazona e gabapentina; rosiglitazona e gabapentina; englitazona e gabapentina; rivoglitazona e gabapentina; darglidazona e gabapentina; piolitazona e ondansetron; ciglitazona e ondansetron; rosiglitazona e ondansetron; englitazona e ondansetron; rivoglitazona e ondansetron; darglidazona e ondansetron; pioglitazona e antalarmina; ciglitazona e antalarmina; rosiglitazona e antalarmina; englitazona e antalarmina; rivoglitazona e antalarmina; darglidazona e antalarmina.

[00227]Em uma modalidade, a presente invenção inclui um kit composto por formas unitárias de administração de um agonista PPARγ e formas unitárias de administração de nicotina. Em uma modalidade, as formas unitárias de administração de nicotina incluem uma pluralidade de formas diferentes unidades de dose de nicotina, onde a formas diferentes doses de nicotina diminuindo quantidade representa que podem ser tomadas uma após a outra ao longo de um período de tempo, de modo a superar a dependência e efetuar a retirada da nicotina. As formas unitárias de administração de nicotina podem estar presentes, por exemplo, sob a forma de uma atadura dérmica, goma, ou uma pastilha.

EXEMPLOS

[00228]Os exemplos a seguir descrevem uma série de estudos realizados para demonstrar o efeito de vários agonistas PPARg para o tratamento da toxicodependência e prevenir a recaída de uma variedade de agentes viciantes. Alguns exemplos descrevem estudos que demonstram o efeito de agonistas PPARg usado em combinação com outros agentes terapêuticos para tratar a dependência de álcool. Estes estudos foram realizados com o bem-validado modelos animais de laboratório

para o abuso de álcool e cocaína.

[00229]A maioria dos estudos descritos nos exemplos 1-21 foram realizados utilizando masculino, selecionados geneticamente álcool preferindo ratos, conhecido como ratos Michigan Sardinian com preferência por álcool (msP). Estes animais foram criados no Departamento de Ciências Farmacêuticas e Medicina Experimental da Universidade de Camerino (Marche, Itália) por 60 gerações de ratos sardos com preferência por álcool da 13ª geração, fornecidos pelo Departamento de Neurociências da Universidade de Cagliari, Itália. Na época dos experimentos, o seu peso corporal variou entre 300 e 350 g. Eles foram alojados em uma sala em um ciclo reverso de 12 horas claro/escuro (luzes apagadas às 9:00 da manhã), temperatura de 20-22 ℃ e umidade de 45-55%. Aos ratos foram oferecidos acesso livre à água da torneira e granulado alimentício (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Itália). Nos experimentos operativos de auto-administração, ratos machos Wistar heterogêneos (Charles River, Alemanha) foram utilizados.

[00230]Os experimentos foram realizados às 9:30 da manhã, que é o início da fase escura do ciclo claro/escuro. Diferentes grupos de animais foram utilizados em cada experimento. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas do European Community Council Directive for Care and Use of Laboratory Animals and the National Institutes of Health Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.

[00231]Pioglitazona, rosiglitazona, fluoxetina, mirtazapina, topiramato, gabapentina, ondansetrone e levetiracetam foi adquirido a partir de fontes comerciais. Yoimbina e ciglitazona foram adquiridos SIGMA SRL (MI, Itália). Naltrexona e GW9662 foram obtidos a partir da Tocris (U. K).

[00232]Antes da administração, a pioglitazona foi suspensa em água destilada e a suspensão resultante foi mantida sob agitação constante até a administração. A droga foi administrada por via oral (OS) através do procedimento de gavagem em um

volume de 1,0 mL/kg. A yoimbina foi dissolvida em água destilada e foi administrado intraperitonealmente (IP) em um volume de 1,0 mL/kg. Cloridrato de naltrexona foi dissolvida em água destilada e administrado IP em um volume de 1,0 mL/kg. Rosiglitazona, fluoxetina, mirtazapina, topiramato, gabapentina e levetiracetam foram suspensas em água destilada, e as suspensões resultantes foram mantidas sob agitação constante até a administração. Estas drogas foram administradas por via oral (OS) através do procedimento de gavagem em um volume de 1,0 mL/kg. Yohimbina foi dissolvida em água destilada e foi administrado intraperitonealmente (IP) em um volume de 1,0 mL/kg. GW9662 foi preparada em DMSO 5% e 5% TWIN 80 e foi dado qualquer IP (1 mL/kg) ou intacerebroventricularmente (ICV, 1 mL/rato). Antalarmina foi preparada em 10% TWIN 80 e foi dado IP (1 mL/kg). Ondansetron foi preparado em solução aquosa e foi dado IP (1 mL/kg).

[00233]No início dos experimentos, os ratos msP foram deixados a escolher livremente entre água e 10% (v/v de álcool) 24 h/dia durante pelo menos 15 dias. Os fluidos foram oferecidos em tubos de beber graduado equipados com tampas metálicas de beber. A posição (à direita ou à esquerda), do álcool e de tubos de água potável foi trocada diariamente para evitar o desenvolvimento da preferência lateral. Água e alimento estavam disponíveis ad libitum, enquanto o acesso de álcool ou foi restrito a 2 horas/dia (exemplos 1 e 2) ou estava disponível 24 horas por dia (exemplos 3 e 4). Álcool, água e ingestão de alimentos foram medidos.

[00234]Treinamento e testes foram realizados em câmaras padrão operante (Med Associate), localizado em cubículos com atenuação sonora, ventilados ambientalmente. Cada câmera estava equipada com um reservatório de beber (capacidade de volume: 0,30 mL) posicionada 4 centímetros acima do piso de grade no centro do painel frontal da câmara, e duas alavancas retráteis localizadas a 3 cm para a direita ou para a esquerda do recipiente de consumo. Estímulos auditivos e visuais foram apresentados através de um alto-falante e uma luz localizada no painel frontal. Um

microcomputador controlava a distribuição de fluidos, a apresentação de estímulos auditivos e visuais, e gravação dos dados comportamentais.

[00235]Os ratos foram treinados para auto-administrar 10% de álcool (v/v) em seções diárias de 30-min em uma relação fixa de 1 reforço, em que cada resposta resultava na entrega de 0,1 mL de líquido, como descrito anteriormente (Economidou et al. 2006). Para os primeiros 3 dias, os ratos foram autorizados a pressionar a alavanca para uma solução de sacarina 0,2% (w/v) e, em seguida, treinados para auto-administrar 10% de álcool, pelo desaparecimento da sacarina (Weiss et al. 1993). Durante os primeiros 6 dias de treinamento, os ratos foram autorizados a pressionar a alavanca de álcool 5,0% (v/v), contendo 0,2% (w/v) sacarina. A partir do dia 7, a concentração de álcool foi aumentada gradualmente de 5,0% para 8,0% e, finalmente, para 10,0% (w/v), enquanto a concentração de sacarina foi correspondentemente diminuída para 0%.

[00236]Os procedimentos experimentais do restabelecimento do comportamento de procura de álcool disposição-induzido consistiram em três fases: (1) fase de condicionamento, (2) fase de supressão e (3) fase de restabelecimento, conforme descrito abaixo.

[00237]Para a fase de condicionamento, ao término do procedimento de a conclusão do procedimento de desaparecimento (veja acima), em sessões diárias de 30 minutos, os animais foram treinados a discriminar entre os 10% de álcool e água. Começando com a auto-formação em administração, com a concentração de álcool 10%, os estímulos discriminativos (SD) de previsão de álcool versus disponibilidade de água foram apresentados durante as seções de auto-administração de álcool e água, respectivamente. O estímulo discriminativo para o álcool consistiu no odor de um extrato de laranja (S^+), enquanto a disponibilidade de água (ou seja, nenhuma recompensa) foi assinalada por um extrato de anis (S^-). Os estímulos olfativos foram gerados pelo depósito de seis a oito gotas do extrato respectivo na cama da câmara

operante. Além disso, cada pressionamento de alavanca resultante na entrega do álcool foi emparelhado com a iluminação da luz da câmara de casa por 5 seg (CS^+). A sinalização correspondente durante as sessões de água era um tom de 5 segundos (70 dB) (CS^-). Simultaneamente com a apresentação destes estímulos, um período de tempo de 5s foi efetuado, durante o qual as respostas foram registradas, mas não reforçada. Os estímulos olfativos que serviram como S^+ ou S^- para a disponibilidade do álcool foram introduzidos um minuto antes da extensão das alavancas e se mantiveram presentes no transcurso das seções de 30 min. A roupa de cama da câmara foi trocada e as bandejas de cama foram limpas entre as sessões. Durante o primeiro três dias da fase de condicionamento, os ratos receberam sessões de álcool somente. Posteriormente, as seções de álcool e de água foram realizadas de forma aleatória no transcurso dos dias de formação, com a restrição de que todos os ratos receberam um total de 10 sessões de álcool e 10 de água.

[00238]Para a fase de supressão, após os últimos dias do condicionamento, os ratos foram submetidos a 30 sessões de supressão min durante 15 dias consecutivos. Durante esta fase, as sessões começaram, por extensão, das alavancas, sem apresentação do SD. As respostas na alavanca ativavam o mecanismo de entrega nas não resultou na entrega de líquidos ou na apresentação de sugestões contingenciadas pelas respostas (luz ou tom da casa).

[00239]A fase de teste restabelecimento começou o dia após a última sessão de supressão. Esse teste durou 30-min, em condições idênticas àquelas durante a fase de condicionamento, exceto que o álcool e a água não foram disponibilizados. As sessões foram iniciadas pela extensão de ambas as alavancas e apresentação de estímulos emparelhados álcool S^+ ou água S^-. O respectivo SD permaneceu presente durante toda a sessão e respostas na alavanca anteriormente ativo foram seguidos pela ativação do mecanismo de entrega e uma apresentação de 5-segundos de CS^+ na condição S^+ ou na condição CS^- (tom) na condição S^-. Os ratos foram testados na

condição S^-/CS^- no dia 1 e sob a condição S^+/CS^+ no dia 2.

[00240]Os procedimentos experimentais do restabelecimento da procura por álcool estresse-induzido consistiram em três fases: (1 fase de treinamento); (2 fase de supressão) e (3 fase de restabelecimento), conforme descrito abaixo.

[00241]Para a fase de formação, após a conclusão do procedimento de desaparecimento, msp ratos foram treinados para auto-administrar 10% (v/v de álcool) durante 15 dias em 30-min sessões diárias no âmbito de um programa de reforço FR1. Durante a infusão, um estímulo da luz da casa foi acionado por 5s (intervalo de tempo: TO). Pressionamentos da alavanca no período TO foram contados, mas não levaram a novas infusões.

[00242]Para a fase de supressão, após o auto de álcool último período de administração, os animais foram submetidos a 30 sessões de supressão min durante 15 dias consecutivos. Respostas na alavanca ativavam o mecanismo de entrega, mas não resultaram na entrega de álcool.

[00243]Para a fase de restabelecimento, o dia após a última sessão de supressão, os ratos foram injetados com yoimbina (1,25 mg/kg) e após 30 minutos foram colocados na câmara de condicionamento operante e pressões na alavanca foram monitoradas durante 30 min. Sabe-se que a administração do antagonista yoimbina α-2 adrenérgico, aumenta o disparo e liberação de células adrenalina, atua como um estressor farmacológico e facilita a recaída pela procura do álcool (Le et al. 2005).

[00244]A Análise da variância (ANOVA) dos dados foi utilizado para avaliar os resultados. Quando necessário, ANOVA foi seguida por testes post-hoc. Em particular, o efeito da administração aguda de pioglitazona, naltrexona ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool (exemplos 1 e 2) foi avaliada por meio de um ANOVA de duas vias com dois fatores inseridos (tempo e tratamento). O efeito da administração crônica de pioglitazona, naltrexona ou uma combinação desses sobre o consumo de álcool (exemplos 3 e 4) foi avaliada por meio de um ANOVA de três

vias com um fator inserido (tratamento) e dois fatores inseridos (dia e hora). O efeito de pioglitazona sobre o restabelecimento da procura por álcool (exemplos 5 e 6) foi avaliada por meio de um ANOVA uma via com medições repetidas usando doses de droga como um fator interno ao indivíduo. A auto-administração de álcool (Exemplo 7) em ratos Wistar foi estudada por um ANOVA com um fator interno (dose). Análise post hoc foi realizada através da Newman-Keuls.

EXEMPLO 1

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA PIOGLITAZONA SOBRE A INGESTÃO DE VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00245]O efeito da administração aguda pioglitazona sobre o consumo voluntário de etanol foi demonstrado por ratos mediante primeiramente treinar ratos para beber 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Após a aquisição de uma base de referência estável de consumo de etanol (6-8 g/kg, por dia), o acesso ao álcool foi restringido a 2 horas por dia no início da fase escura. Água e comida eram livremente disponíveis.

[00246]Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (também sob condições de acesso limitado), ratos (n = 7) foram testadas quanto ao efeito de pioglitazona (0,0, 10,0, 30,0 mg/kg), usando um esboço de indivíduo interno de quadrado latino equilibrado onde cada animal recebeu todas as doses da droga. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para procedimentos de administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam veículo (água destilada).

[00247]Os tratamentos foram realizados em intervalos de pelo menos três dias. Antes de cada experimento de consumo de etanol, os ratos msp receberam duas doses de pioglitazona ou veículo, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Experimentos de beber foram realizados logo no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados, 30, 60, 90 e 120 minutos após o etanol

ser tornado disponível.

[00248]A Análise da variância revelou a ausência de um efeito significativo do tratamento sobre o consumo de etanol F (2,6) = 1,22 NS]. No entanto, uma interação em tempo de tratamento foi detectada significativa [F (6,18) = 6,87 p <0,01]. Como mostra a Figura 1, testes post-hoc revelaram que o tratamento agudo com 30 mg/kg de pioglitazona reduziu significativamente o consumo de etanol em 2 horas, mas não a 30, 60 ou 90 minutos. O efeito de seletividade foi demonstrado pela falta de impacto significativo no consumo de água e alimentos (dados não mostrados).

EXEMPLO 2

EFEITO AGUDO DA PIOGLITAZONA MAIS ADMINISTRAÇÃO DA NALTREXONA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00249]Neste experimento, o efeito da co-administração de pioglitazona e naltrexona sobre o consumo de álcool foi examinado para demonstrar que os agonistas PPARγ poderia reforçar a ação inibitória dos antagonistas opióides sobre a ingestão de etanol. A dose de naltrexona utilizada nestes estudos (0,25 mg/kg) foi anteriormente demonstrada ser marginalmente eficaz na redução da ingesta de etanol em ratos msp nas mesmas condições experimentais (Ciccocioppo et al. 2007).

[00250]Os ratos msP (n = 8) foram preparados para o estudo, como descrito no exemplo 1. Após a aquisição de uma base de referência estável de consumo de etanol, o álcool teve acesso restrito a 2 horas por dia no início da fase escura. Água e comida eram livremente disponíveis. Os animais foram testados para o efeito da combinação entre a pioglitazona (0,0, 10,0, 30,0 mg/kg) a cada 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol e naltrexona (0,0 e 0,25 mg/kg) injetados 2 minutos após a segunda administração pioglitazona. O experimento foi conduzido usando um esboço de indivíduo interno de quadrado latino equilibrado onde cada animal recebeu todas as doses da droga.

[00251]Estes experimentos foram realizados no início do ciclo de escuro e a

ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados, 30, 60, 90 e 120 minutos após o etanol ser tornado disponível. Água e ingestão alimentar não foi significativamente modificada por vários tratamentos.

[00252]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [F (3,7) = 5,95 p <0,01] sobre o consumo de álcool. Conforme mostrado na Figura 2, testes post-hoc demonstraram que tanto o naltrexona sozinho e naltrexona + piolgitazona reduziu significativamente o consumo de etanol a 30, 60 e 90 minutos. Aos 120 minutos, os tratamentos com naltrexona sozinho e naltrexona + pioglitazona (10 mg/kg) não apresentaram efeitos significativos. Em contraste, em comparação aos controles, a co-administração de naltrexona + pioglitazona (30 mg/kg) mostraram um efeito significativo também em 120 minutos (p <0,05). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas resulta em uma melhoria dos seus efeitos, ou poderia resultar em um aumento da duração do efeito do naltrexona.

EXEMPLO 3

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO SUBCRÔNICA DE PIOGLITAZONA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00253]O efeito da administração subcrônica pioglitazona foi demonstrada em ratos treinados para beber 10% (v/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol), até uma base de referência estável de consumo de etanol ser atingido. Neste ponto, os ratos msP (N = 9/grupo) foram testados para o efeito de pioglitazona (0,0, 10,0 ou 30,0 mg/kg) sobre o consumo de etanol utilizando um esboço aos indivíduos inseridos, em que cada grupo dos animais receberam uma dose diferente de droga. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para procedimentos de administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam veículo (água destilada).

[00254]Tratamento com pioglitazona foi mantido por sete dias consecutivos, e de drogas (ou veículo) foi administrado duas vezes ao dia, às 12 horas e 1 hora

antes do início do período escuro do ciclo claro/escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas. Líquidos e ingestão alimentar foram monitorados por três dias adicionais após o final do período de tratamento da toxico-dependência.

[00255]A administração subcrônica (7 dias) de pioglitazona reduziu significativamente o consumo voluntário de etanol em ratos msP. Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [$F(2,33) = 9,51$, $p < 0,01$]. Como demonstrado por testes post-hoc, o efeito surgiu a partir do primeiro dia de tratamento com a dose mais elevada de drogas (Figuras 3A, 3B e 3C). O efeito progressivamente aumentado durante o tratamento e, a partir do dia 4 de tratamento, ambas as doses da droga (10 e 30 mg/kg) reduziu significativamente o consumo de etanol.

[00256]Durante o tratamento, o consumo de água foi bastante reduzido e não foi significativamente afetado pelo tratamento com drogas. Por outro lado, a ingestão de alimentos (Figura 3D) foi significativamente aumentada pioglitazona [$F(2,33) = 7,34$ $p < 0,01$]. O efeito foi maior após a administração da dose mais baixa (10 mg/kg) de drogas. No final do tratamento, os ratos recuperaram gradualmente a partir do efeito da droga e do consumo de etanol e, progressivamente, voltou a níveis pré-tratamento (dados não mostrados).

EXEMPLO 4

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO SUBCRÔNICA DE PIOGLITAZONA MAIS NALTREXONA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00257]O efeito da co-administração crônica de pioglitazona e naltrexona sobre o consumo de álcool foi estudado para avaliar se os agonistas PPARγ também poderiam melhorar a ação inibitória dos antagonistas opióides sobre o consumo de etanol após tratamentos repetidos. Como nos estudos descritos no Exemplo 2, uma dose de naltrexona (0,25 mg/kg) previamente demonstrado ser marginalmente eficaz na redução da ingestão de etanol em ratos msP foi utilizado (Ciccocioppo et al. 2007).

De acordo com um esboço entre indivíduos, quatro grupos de ratos msP (N = 9/gropo) foram preparados conforme descrito no Exemplo 3. Especificamente, uma vez que uma base de referência estável de consumo de etanol por dia, foi atingido, os diferentes grupos de ratos msp foram testados quanto ao efeito da pioglitazona em combinação com naltrexona. Durante sete dias consecutivos, os ratos msP receberam tratamentos pioglitazona (0,0, 10,0 ou 30,0 mg/kg), às 12 horas e 1 hora antes do início escuro do ciclo claro/escuro, enquanto a naltrexona (0,0 e 0,25 mg/kg) foi injetado 2 minutos após a administração de pioglitazona segundo. As ingestas de álcool, água e alimentar foram monitorados em 2, 8 e 24 horas. Líquidos e ingestão alimentar foram monitorados por três dias adicionais após o final do período de tratamento da toxicodependência.

[00258]A administração subcrônica (7 dias) de naltrexona ou naltrexona + pioglitazona reduziu significativamente o consumo voluntário de etanol em ratos msP. Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [F (3,32) = 9,59 p <0,01]. Como demonstrado por testes post-hoc (Figuras 4A, 4B e 4C), naltrexona reduziu significativamente o consumo de etanol em 2 horas (p <0,05), mas não às 8 e 24 horas. Além disso, o efeito progressivamente deteriorado durante os dias de tratamento. Animais tratados com pioglitazona plus naltrexona, ao contrário, reduziram significativamente o seu consumo em todos os momentos testados (2, 8 e 24 horas). Este efeito permaneceu significativo durante todo o período de tratamento. Estes resultados indicam que a administração pioglidazona e co-naltrexona pode resultar em efeitos aditivos ou sinérgicos.

[00259]Durante o tratamento, o consumo de água foi bastante reduzido e não foi significativamente afetado pelo tratamento com drogas. Por outro lado, a ingestão de alimentos foi significativamente aumentada pela pioglitazona [F (3,32) = 5,34 p <0,05] (Figura 4D). O efeito foi maior após a administração da dose mais baixa (10 mg/kg) de drogas. No final do tratamento, os ratos recuperaram gradualmente a partir

do efeito da droga e do consumo de etanol progressivamente devolvidos com os níveis pré-tratamento.

EXEMPLO 5

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA PIOGLITAZONA SOBRE O RESTABELECIMENTO DA BUSCA POR ÁLCOOL YOIMBINA-INDUZIDO

[00260]Para demonstrar o efeito de TZDs sobre o estresse induzido recaída ao álcool que procuram, na sequência da aquisição de uma base de referência estável de 10% de etanol, ratos msP responsivos (n = 10) foram submetidos a um período de supressão (14 dias) durante o qual o etanol responder diminuiu progressivamente. O dia após a última sessão de supressão, os ratos foram submetidos ao teste de restabelecimento. Os animais foram tratados com pioglitazona OS (0,0, 10,0 ou 30,0 mg/kg), às 12 horas e 1 hora antes do teste de restabelecimento. A yoimbina (1,25 mg/kg, IP) foi administrada 30 minutos após a última administração de pioglitazona.

[00261]Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço quadrado latino equilibrado. Um intervalo de 3 dias, durante o qual os animais foram submetidos a sessões de supressão, foi permitido entre os testes de drogas. No teste de restabelecimento, as respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00262]Uma base de referência estável de resposta para 10% (v/v de álcool) foi estabelecido em 15 dias. Após esta fase de auto-administração de álcool, o treinamento começou supressão. Durante a fase de supressão, respondendo progressivamente diminuído, e os valores do último dia supressão foram 16,1 ± 3,9. A administração intraperitoneal de antagonista de adrenoceptor yoimbina alfa-2 na dose de 1,25 mg/kg restabeleceu significativamente a resposta operante de álcool $F(1, 18) = 22,78$ $p < 0,01$]. Como mostrado pela Análise da variância, o pré-tratamento com pioglitazona reduziu significativamente o efeito da yoimbina [$F(2,9) = 12,21$, $p < 0,01$] (Figura 5). Análise post-hoc demonstrou uma significativa inibição da restabelecimento após a

administração de 30 mg/kg de pioglitazona ($p < 0,01$).

[00263]Na menor dose (10 mg/kg), pioglitazona mostrou uma clara tendência ($p = 0,07$) a uma inibição do efeito de yoimbina. Análise da responsividade alavanca inativa revelou ausência de efeitos do tratamento nessa alavanca. Isto indicou a seletividade do efeito da yoimbina em eliciar o restabelecimento da busca por álcool.

EXEMPLO 6

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA PIOGLITAZONA SOBRE O RESTABELECIMENTO DISPOSIÇÃO-INDUZIDA DA BUSCA POR ÁLCOOL

[00264]Neste experimento para demonstrar o efeito das TZDs na recaída disposição-induzida ao uso de álcool, os ratos msP (n = 14) foram treinados para autoadministrar de modo operativo 10% de etanol ou água em 30 min de uma seção diária de programação de reforço FR-1, onde cada resposta resultou na entrega de 0,1 mL de líquido. Disponibilidade de etanol foi sinalizado pelo odor de um extrato de laranja, que serviu como um estímulo discriminativo. Além disso, cada prima alavanca resultando na entrega de etanol foi emparelhado com a iluminação da luz da casa por 5 s (S^+/CS^+). Para a água, o odor do anis e um 5 seg ruído branco foram empregados como estímulos discriminativos e contíguos (SVCS), respectivamente. Ratos foram submetidos a sessões de supressão por dia, durante as quais as pressões da alavanca reduziram progressivamente.

[00265]O teste foi realizado pela restabelecimento ao expor-se-lhes os estímulos condicionados preditivo de etanol ou de disponibilidade de água, mas na ausência dos fluidos. Pioglitazona (0,0, 10,0, 30,0 mg/kg) foi administrada 12 horas e 1 hora antes do ensaio de restabelecimento. Experimentos foram realizados no início da fase escura do ciclo claro/escuro. Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço quadrado Latino equilibrado, e um intervalo de 3 dias, era permitido entre as sessões de restabelecimento. No teste de restabelecimento, respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00266]Ao longo da fase de condicionamento, em que os animais discriminaram entre o álcool ou a disponibilidade de água, os ratos responderam a um nível superior para o álcool. ANOVA mostrou um efeito significativo do condicionamento [F (1,28) = 41,89, p <0,01]. No último dia do período de discriminação, animais atingiram uma resposta de pressionamento de alavanca em cerca de 120 em 30 min., embora a resposta para a água era de 20. Durante a supressão, o pressionamento da alavanca progressivamente diminuiu para 5,87 ± 1,07 do último dia de supressão. No teste de restabelecimento, o ANOVA mostrou que as disposições tiveram um efeito global significativo sobre o álcool que procuram [F (1,28) = 30,4, p <0,01]. Uma análise mais detalhada mostrou uma restabelecimento robusto de responder sob o S +/CS + (p <0,01), mas não sob o S/CS em comparação com o último dia de supressão. Como mostra a Figura 6, condicionada o restabelecimento da procura por álcool não foi significativamente modificado pelo pré-tratamento com pioglitazona. Respostas na alavanca inativa não foram influenciados pelos tratamentos (dados não mostrados).

EXEMPLO 7

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO CIGLITAZONA SOBRE AUTO-ADMINISTRAÇÃO DE ETANOL EM RATOS WISTRA

[00267]Este estudo foi realizado para demonstrar o efeito da pioglitazona sobre o consumo de etanol se estende também a outros agonistas PPARγ. O efeito da ciglitazona, um TDZ estruturalmente diferentes, sobre a auto-administração de etanol foi determinada. Além disso, para verificar se o efeito observado com pioglitazona se estende a outros modelos experimentais ingestão de álcool, estes estudos foram realizados em ratos Wistar heterogêneo sob administração auto-operante.

[00268]Ratos Winstra (n = 7) foram treinados para auto-administração de etanol 30 min/dia no calendário FR1 de reforço. Uma vez que um nível estável de resposta seja alcançado, em um ordenamento de equilíbrio nos indivíduos inseridos (esboço quadrado Latino), os ratos foram tratados com ciglitazona (0,0, 5,0 e 20,0 mg/kg)

administrado IP 30 minutos antes do início da sessão de auto-administração. O número de respostas para as alavancas de ativos e inativos foram registrados. Um intervalo de 3 dias foi permitido entre as sessões de auto-administração.

[00269]Durante a auto-administração de etanol, os ratos Wistar adquiriram robusta resposta a álcool. No final desta fase, os ratos pressionaram a alavanca de álcool em uma média de 30-35 vezes em 30-min. Neste ponto, os animais foram tratados com ciglitazona IP. Os resultados mostraram que o tratamento ciclitazona reduziu significativamente a auto-administração de etanol [F (2,6) = 5,87 p <0,05]. A resposta na alavanca inativa foi muito baixa e não foi afetada pelo tratamento de drogas [F (2,6) = 1,52 NS]. Testes post hoc mostraram que a auto-administração de etanol foi significativamente reduzida após a administração da dose mais elevada de droga (Figura 7).

EXEMPLO 8

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA ROSIGLITASONA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00270]A capacidade de um outra TZD, rosiglitazona, para reduzir a ingestão de etanol foi demonstrada. Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), ratos (n = 28) foram testadas para o efeito da rosiglitazona (0,0, 7,5 e 15 mg/kg), utilizando um esboço aos indivíduos inseridos. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para procedimentos de administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam veículo (água destilada). A rosiglitazona foi administrada duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciaram no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00271]Análise da variância revelou um efeito significativo do tratamento

sobre o consumo de etanol [F (2,18) = 0,4 p <0,05]. Como mostra a Figura 8, post-hoc de Newman-Keuls mostrou que o tratamento agudo com 15 mg/kg de rosiglitazona reduziu significativamente o consumo de etanol em 2 horas (p <0,05). A inibição do consumo de etanol foi altamente significativa em 24 horas (p <0,01). O efeito de seletividade foi demonstrado pela falta de impacto significativo no consumo de água e alimentos (dados não mostrados).

EXEMPLO 9

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO IP DO ANTAGONISTA PPARγ GW9662 SOBRE A REDUÇÃO DA INGESTÃO DE ETANOL PIOGLITAZONA-INDUZIDA

[00272]Esta experiência demonstrou que o efeito da pioglitazona sobre o consumo de etanol foi mediado pela ativação de receptores PPARγ. Após a aquisição de uma base de referência estável de consumo de etanol, os ratos msP (n = 22) foram testadas para o efeito de GW9662 a pioglitazona provocou a redução do consumo de etanol. Os ratos foram tratados com 30 mg/kg de pioglitazona administrada OS 1 hora antes do acesso ao etanol. GW9662 IP foi administrada 30 minutos após a administração de pioglitazona e 30 min adicionais foram aguardado antes de dar o acesso do etanol em ratos. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para gavagem e procedimentos de administração de IP para três dias. O experimento foi realizado em um indivíduo entre o projeto (n = 22). Outro grupo de msp ratos (n = 22) recebeu GW9662 apenas para demonstrar o efeito do bloqueio PPARγ sobre o consumo de etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00273]Como mostra a Figura 9A, Análise da variância revelou que o bloqueio dos receptores PPARγ por GW9662 não modificar beber álcool em ratos msp [F (2,18) = 0,40 NS]. Entretanto, a Análise da variância revelou um efeito significativo do tratamento sobre o consumo de etanol F (3,24) = 18,64 p <0,01], após administração de

pioglitazona (Figura 9B). Newman-Keuls mostrou que o tratamento com 30 mg/kg de pioglitazona reduziu significativamente o consumo de etanol a 8 e 24 horas ($p < 0,01$). Pré-tratamento com GW9662 bloqueou o efeito da pioglitazona em uma forma dose-relacionada. Consumo de água e alimentos não foram afetados pelos tratamentos com drogas (dados não mostrados).

EXEMPLO 10

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO ICV DO ANTAGONISTA GW9662 SOBRE A REDUÇÃO DA INGESTÃO DE ETANOL PIOGLITAZONA-INDUZIDA

[00274]Esta experiência demonstrou que o efeito da pioglitazona sobre o consumo de etanol é mediada pela ativação dos receptores PPARγ do cérebro. Para este efeito, os ratos msP ($n = 6$) foram tratados com GW9662 (5 mg/rato) ICV seletivamente bloquear os receptores cerebrais PPARγ, quando a pioglitazona (30 mg/kg) foi dada OS. O experimento foi conduzido usando um indivíduo dentro esboço de quadrados Latin equilibrados, onde cada animal recebeu todas as doses da droga.

[00275]Os experimentos de bebida foram conduzidos no início do ciclo escuro, e a ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00276]Análise da variância revelou um efeito significativo do tratamento sobre o consumo de etanol $F (3,5) = 12,93$ $p < 0,001$]. Como mostra a Figura 10, post-hoc de Newman-Keuls mostrou que o tratamento com 30 mg/kg de pioglitazona reduziu significativamente o consumo de etanol em 2 horas ($p < 0,05$) 8 horas ($p < 0,05$) e às 24 horas ($p < 0,01$).

[00277]ICV administração de GW9662 não afetou significativamente o consumo de etanol por si só. No entanto, impediu completamente o efeito da pioglitazona. Consumo de água e alimentos não foram afetados pelos tratamentos com drogas (dados não mostrados).

EXEMPLO 11

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE NALTREXONA SOBRE O RESTABELECIMENTO DA BUSCA POR ÁLCOOL YOIMBINA-INDUZIDO

[00278]A incapacidade de naltrexona para reduzir o restabelecimento do uso de álcool yoimbina-induzido foi demonstrada. Na sequência de aquisição de uma base de referência estável de 10% de etanol, ratos msP responsivos (n = 10) foram submetidos a um período de supressão (14 dias) durante o qual a responsividade a etanol diminuiu progressivamente. O dia após a última sessão de supressão, os ratos foram submetidos ao teste de restabelecimento.

[00279]Para determinar se a naltrexona foi capaz de evitar o efeito do estressor farmacológico yoimbina, os animais (n = 7) foram tratados IP com o antagonista opiáceo (0,0, 0,25 e 1,0 mg/kg) 1 hora antes do teste de restabelecimento. A yoimbina (1,25 mg/kg, IP) foi administrada 30 min após a administração de naltrexona. Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço quadrado Latine equilibrado. Um intervalo de 3 dias, durante o qual os animais foram submetidos a sessões de supressão, foi permitido entre os testes de drogas. No teste de restabelecimento, respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00280]Uma base de referência estável de resposta para 10% (v/v de álcool) foi estabelecido em 15 dias. Após esta fase de auto-administração de álcool, o treinamento começou supressão. Durante a fase de supressão, respondendo progressivamente diminuída. A administração intraperitoneal da antagonista yoimbina adrenoceptor alfa-2 na dose de 1,25 mg/kg restabeleceu de modo significativo a resposta operante de álcool $F (1, 8) = 19,99$ $p < 0,01$]. Como mostrado pela Análise da variância, pré-tratamento com Naltrexona não reduz significativamente o efeito da yoimbina [$F (2,8) = 0,46$, NS] (figura 11). Análise da responsividade alavanca inativa revelou ausência de efeitos do tratamento nessa alavanca (dados não mostrados). Isso indica a seletividade do efeito da yoimbina em eliciar o restabelecimento da busca por álcool.

Exemplo 12

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA NALTREXONA SOBRE O RESTABELECIMENTO DA BUSCA POR ÁLCOOL DISPOSIÇÃO-INDUZIDA

[00281]A capacidade de naltrexona para reduzir o restabelecimento disposição-induzida por busca de álcool foi demonstrada. Neste experimento, os ratos msP (n = 9) foram treinados para auto-administrar de modo operativo 10% de etanol ou água em 30 min de uma seção diária de programação de reforço FR-1, onde cada resposta resultou na entrega de 0,1 mL de líquido. Disponibilidade de etanol foi sinalizada pelo odor de um extrato de laranja, que serviu como um estímulo discriminativo. Além disso, cada prima alavanca resultando na entrega de etanol foi emparelhado com a iluminação da luz da casa por 5 s (S^+/CS^+). Para a água, o odor do anis e um 5 seg ruído branco foram empregados como estímulos discriminativos e contíguos (S^-/CS^-), respectivamente. Ratos que foram submetidos a seções diárias de supressão durante as quais as pressões da alavanca reduziram progressivamente.

[00282]Testes de restabelecimento foram realizados por voltar a expô-los aos estímulos condicionados preditivo de etanol ou de disponibilidade de água, mas na ausência dos fluidos. Naltrexona (0,0, 0,25 e 1,0 mg/kg) foi administrada uma hora antes do teste de restabelecimento. Experimentos foram realizados no início da fase escura do ciclo claro/escuro. Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço quadrado Latine equilibrado, e um intervalo de 3 dias, era permitido entre as sessões de restabelecimento. No teste de restabelecimento, respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00283]Ao longo da fase de condicionamento, em que os animais discriminaram entre o álcool ou a disponibilidade de água, os ratos responderam a um nível superior para o álcool. Durante a supressão, o pressionamento da alavanca diminuiu progressivamente. No teste de restabelecimento, o ANOVA mostrou que as disposições tinham um efeito global significativo sobre o álcool que procuram [$F(1, 8) = 36,31$,

p <0,01]. Uma análise mais detalhada mostrou um robusto restabelecimento de resposta no âmbito do S^+/CS^+ (p <0,01), mas não sob a S^-/CS^- comparado com o último dia de supressão. Conforme mostrado na Figura 12, o restabelecimento condicionado de álcool de busca foi significativamente reduzida pela naltrexona [F (2,8) = 15,90, p <0,01]. Post-hoc mostrou que ambas as doses (0,25 e 1,0 mg/kg) do antagonista opiáceo testado reduziu significativamente o restabelecimento da busca por etanol (p <0,01). Respostas na alavanca inativa não foram influenciadas pelo tratamento (dados não mostrados).

EXEMPLO 13

EFEITO DA CO-ADMINISTRAÇÃO DE PIOGLITAZONA E NALTREXONA SOBRE O RESTABELECIMENTO DA BUSCA POR ÁLCOOL YOIMBINA E DISPOSIÇÃO INDUZIDOS

[00284]O efeito combinado de um agonista PPARγ, pioglitazona, e um antagonista opiáceo, naltrexona, sobre vários indutores da restabelecida busca por álcool foi determinada.

[00285]Para o restabelecimento yoimbina-induzido da busca por álcool, após a aquisição de uma base de referência estável de responsividade a 10% de etanol, ratos msP (n = 9) foram submetidos a um período de supressão (14 dias) durante o qual a responsividade a etanol diminuiu progressivamente. O dia após a última sessão de supressão, os ratos foram submetidos ao teste de restabelecimento.

[00286]Para avaliar se a combinação de naltrexona mais pioglitazona foi capaz de evitar o efeito do estressor farmacológico yoimbina, os animais foram tratados IP com o antagonista opiáceo (1,0 mg/kg) e Mac OS com o TDZ (30 mg/kg) 1 hora antes do restabelecimento teste. A yoimbina (1,25 mg/kg, IP) foi administrada 30 minutos após a Naltrexona/administração pioglitazona. Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço quadrado Latine equilibrado. Um intervalo de 3 dias, durante o qual os animais foram submetidos a sessões

de supressão, foi permitida entre os testes de drogas. No teste de restabelecimento, respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00287]Para o restabelecimento da procura por álcool disposição-induzida, um outro grupo da MSP ratos (n = 10) foram treinados para auto-administrar de modo operativo 10% de etanol ou água em 30 min de uma seção diária de programação de reforço FR-1, onde cada resposta resultou em entrega de 0,1 mL de líquido. A disponibilidade de etanol foi sinalizada pelo odor de um extrato de laranja, que serviu como um estímulo discriminativo. Além disso, cada prima alavanca resultando na entrega de etanol foi emparelhado com a iluminação da luz da casa por 5 s (S^+/CS^+). Para a água, o odor do anis e um 5 seg ruído branco foram empregados como estímulos discriminativos e contíguos (SVCS), respectivamente. Ratos foram submetidos a uma supressão sessões diárias, durante as quais as pressões da alavanca reduziram progressivamente.

[00288]Um teste de restabelecimento foi conduzido mediante re-exposição aos estímulos preditivos condicionados de etanol ou de disponibilidade de água, mas na ausência dos fluidos. Naltrexona (1,0 mg/kg) e pioglitazona foram co-administrados 1 hora antes do teste de restabelecimento. Experimentos foram realizados no início da fase escura do ciclo claro/escuro. Os animais receberam todos os tratamentos com drogas, segundo um delineamento em esboço do quadrado Latine equilibrado e um intervalo de 3 dias foi permitido entre as sessões de restabelecimento. No teste de restabelecimento, respostas ativas e inativas de alavanca foram registradas.

[00289]Para o restabelecimento da procura por álcool yoimbina-induzido, os ratos atingiram uma base de referência estável de responder por 10% (v/v de álcool) em 15 dias. Em seguida a este período de tempo, o treinamento da supressão da fase de auto-administração iniciou. Durante a fase de supressão, respondendo progressivamente diminuída. A administração intraperitoneal do antagonista yoimbina adrenoceptor alfa-2 na dose de 1,25 mg/kg restabeleceu de modo significativo a resposta

operante de álcool F (1, 8) = 12,86 p <0,01]. Como mostrado pela análise da variância, o pré-tratamento com naltrexona mais pioglitazona reduziu significativamente o efeito da yoimbina [F (2,8) = 5,71, p <0,01] (Figura 13A). Análise da responsividade alavanca inativa revelou ausência de efeitos do tratamento nessa alavanca.

[00290]Para o restabelecimento da procura por álcool disposição-induzida, ratos msp rapidamente aprendeu a discriminar entre o álcool ou a disponibilidade de água; ratos responderam a um nível superior para o álcool. Durante a supressão, o pressionamento da alavanca diminuiu progressivamente. No teste de restabelecimento, o ANOVA mostrou que as disposições tinham um efeito global significativo sobre o álcool que procuram [F (1, 9) = 31, 83, p <0,01]. Uma análise mais detalhada mostrou uma restabelecimento robusto de responder sob o S^+/CS^+ (p <0,01), mas não sob a S^-/CS^- em comparação com o último dia de supressão. Conforme mostrado na Figura 13B, restabelecimento condicionado da busca por álcool foi significativamente reduzido pela co-administração de naltrexona e pioglitazona [F (2,9) = 16,58, p <0,01]. Respostas na alavanca inativa não foram influenciados pelos tratamentos (dados não mostrados).

EXEMPLO 14

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS FLUOXETINA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00291]Neste experimento, o efeito da co-administração de pioglitazona e fluoxetina sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ, por exemplo, TZDs e antidepressivos, por exemplo, inibidores da recaptação da serotonina, tem efeitos sinérgicos para a ingestão de etanol inibição. Para esse efeito, uma dose baixa de fluoxetina (3,0 mg/kg, OS), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizado. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS), que foi escolhida não afeta significativamente o consumo de álcool per se.

[00292]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Uma vez que uma base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 34) foram testadas para o efeito da pioglitazona, a fluoxetina ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviu como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e fluoxetina foi dada duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. Ingestão de álcool, água e alimentos foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00293]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [F (3,30) = 5,37 p <0,01] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 14, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou fluoxetina sozinha não modificou significativamente o consumo de etanol em ratos msP. No entanto, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol em 2 e 8 horas (p <0,01), bem como em 24 horas (p <0,05). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas exercem ações sinérgicas inibitórias sobre consumo de etanol.

[00294]Uma tendência, não significativa para um modesto aumento do consumo alimentar foi observada após tratamento com drogas (dados não mostrados). O consumo de água foi muito baixo e não foi alterado pela administração da droga (dados não mostrados).

EXEMPLO 15

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DA PIOGLITAZONA MAIS MIRTAZAPINA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00295]O efeito da co-administração de pioglitazona e mirtazapina sobre o

consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ e isso teve efeitos antidepressivo sinérgico na inibição da ingestão de etanol. Para esse efeito, uma baixa dose de mirtazapina (5,0 mg/kg, OS), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizado. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido de forma que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00296]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 34) foram testadas para o efeito da pioglitazona, mirtazapina ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviu como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e mirtazapina foram dadas duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00297]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [$F(3,30) = 12,50$ $p < 0,01$] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 15, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou mirtazapina sozinho não modificou significativamente o consumo de etanol em ratos msP. No entanto, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol em 2 e 8 horas ($p < 0,05$), uma redução significativa do consumo de etanol durante 2 horas também foi relatado para a pioglitazona isoladamente ($p < 0,05$). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas exercem ações sinérgicas inibitória sobre consumo de etanol.

[00298]Uma tendência não significativa para um aumento do consumo

alimentar foi observada após tratamentos medicamentosos (dados não mostrados). O consumo de água foi muito baixa e não foi alterado pela administração da droga (dados não mostrados).

EXEMPLO 16

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS TOPIMARATO SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00299]Neste experimento, o efeito da co-administração de pioglitazona e topiramato sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ e este anti-epiléptico tem efeitos sinérgicos para a inibição do consumo de etanol. Para esse efeito, uma baixa dose de topiramato (30,0 mg/kg, OS), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizado. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido de forma que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00300]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 34) foram testadas para o efeito da pioglitazona, topiramato ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviu como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e o topiramato eram administrados duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00301]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [$F(3,30) = 4,35$ $p < 0,01$] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 16, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou topiramato

sozinho não modificou significativamente o consumo de etanol em ratos msP. No entanto, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol a 2, 8 e 24 horas ($p < 0,05$), uma redução significativa do consumo de etanol durante 2 horas também foi relatado por topiramato isoladamente ($p < 0,05$). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas exercem ações sinérgicas inibitória sobre consumo de etanol.

[00302]Uma tendência não significativa para um aumento do consumo alimentar foi observada após tratamentos medicamentosos (dados não mostrados). O consumo de água foi muito baixa e não foi alterada pela administração da droga (dados não mostrados).

EXEMPLO 17

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS LEVETIRACETAM SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00303]O efeito da co-administração de pioglitazona e levetiracetam sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento de agonistas PPARγ e este anti-epiléptico tem efeitos sinérgicos para a inibição do consumo de etanol. Para esse efeito, uma baixa dose de levetiracetam (100,0 mg/kg, OS), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizada. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido, de modo que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00304]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol ser alcançada (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 33) foram testadas para o efeito da pioglitazona, levetiracetam ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviram como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles

receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e levetiracetam foi dada duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00305]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [F (3,29) = 3,76 p <0,05] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 17, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou levetiracetam sozinho não modificaram significativamente o consumo de etanol em ratos msP. Por outro lado, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol em 2 horas (p <0,01), bem como às 8 e 24 horas (p <0,05). Estes dados sugerem que a administração concomitante dos dois fármacos sinérgicos exerce ações inibitórias sobre o consumo de etanol.

[00306]Alimentação e consumo de água não foi alterada pela administração da droga (dados não mostrados).

EXEMPLO 18

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS GABAPENTINA SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00307]O efeito da co-administração de pioglitazona e gabapentina sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ e este anti-epiléptico tem efeitos sinérgicos para a inibição do consumo de etanol. Para esse efeito, uma dose baixa de gabapentina (60,0 mg/kg, OS), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizado. Também uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido, de modo que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00308]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um

esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 36) foram testadas para o efeito da pioglitazona, gabapentina ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviu como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e topiramato foram dadas duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00309]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [F (3,7) = 3,31 p <0,05] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 18, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou gabapentina sozinho não modificaram significativamente o consumo de etanol em ratos msP. Por outro lado, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol em 2 e 8 horas (p <0,05). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas sinérgicas exerce ações inibitórias sobre o consumo de etanol.

[00310]Uma tendência não significativa para um aumento do consumo alimentar foi observada após tratamentos medicamentosos (dados não mostrados). O consumo de água foi muito baixa e não foi alterada pela administração da droga (dados não mostrados).

EXEMPLO 19

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS ONDANSETRON SOBRE A INGESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00311]O efeito da co-administração de pioglitazona e ondansetron sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ e este antagonista seletivo de receptor serotonina-3 (5-HT3) tem efeito sinérgico na inibição da ingestão de etanol. Para esse efeito, uma dose baixa de

ondansetron (1,0 mg/kg, IP), que não reduziu o consumo de etanol em ratos msP em um estudo piloto foi utilizada. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido, de modo que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00312]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 36) foram testadas para o efeito da pioglitazona, ondansetron, ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviram como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para administração de gavagem, durante três dias, durante o qual eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e ondansetron foi dada duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00313]Análise da variância revelou efeito não significativo global do tratamento [F (3,32) = 2,73 p <0,05], mas uma interação em tempo significativo de tratamento sobre o consumo de álcool foi observada [F (6,64) = 2,29 p <0.0.5] . Como mostra a Figura 19, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou ondansetron não alterou significativamente o consumo de etanol em ratos msP. No entanto, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol a 24 horas (p <0,05). Consumo de água e comida era muito baixa e não foi alterada pela administração da droga (dados não mostrados). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas sinérgicas exerce ações inibitórias sobre o consumo de etanol.

EXEMPLO 20

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA DE PIOGLITAZONA MAIS ANTALARMINA SOBRE A INESTÃO VOLUNTÁRIA DE ETANOL

[00314]O efeito da co-administração de pioglitazona e antalarmina sobre o consumo de álcool foi estudado para demonstrar que o co-tratamento com agonistas PPARγ e este antagonista seletivo de receptor do fator de liberação corticotrofina CRF-1 tem efeito sinérgico na inibição da ingestão de etanol. Para esse efeito, uma dose baixa de antalarmina (15,0 mg/kg, IP) que reduziu modestamente o consumo de etanol nos ratos msP em um estudo piloto foi utilizado. Além disso, uma dose de pioglitazona (10 mg/kg, OS) foi escolhido, de modo que não afetou significativamente o consumo de álcool per se.

[00315]Ratos msP foram treinados para beber primeiro 10% (w/v de álcool) durante 24 horas por dia (de livre escolha entre água e etanol). Depois da linha de base de referência estável de consumo de etanol foi alcançado (6-8 g/kg/dia), em um esboço de indivíduos inseridos, os ratos msP (n = 32) foram testadas para o efeito da pioglitazona, antalarmina ou uma combinação desses. Ratos tratados com os veículos de droga serviu como controle. Antes de iniciar o tratamento, os ratos foram treinados para gavagem administração por três dias durante os quais eles receberam a droga do veículo (água destilada). Pioglitazona e antalarmina foram dadas duas vezes, às 12 horas e 1 hora antes do acesso ao etanol. Os experimentos de bebida iniciados no início do ciclo escuro. A ingestão de álcool, água e alimento foram monitorados em 2, 8 e 24 horas após o etanol ser tornado disponível.

[00316]Análise da variância revelou efeito significativo do tratamento [$F(3,28) = 3,29$ $p < 0,05$] sobre o consumo de álcool. Como mostra a Figura 20, testes post-hoc demonstraram que uma baixa dose de pioglitazona isoladamente ou antalarmina por si só não alterou significativamente o consumo de etanol em ratos msP. No entanto, a co-administração dos dois agentes resultou em uma acentuada inibição do consumo de etanol a 8 ($p < 0,01$) e 24 horas ($p < 0,05$), uma redução significativa do consumo de etanol a 8 horas também foi relatado por antalarmina sozinho ($p < 0,05$). Estes dados sugerem que a co-administração das duas drogas sinérgicas exerce ações

inibitórias sobre o consumo de etanol.

[00317]Consumo de água e alimento não foi alterado pela administração do medicamento (dados não mostrados).

EXEMPLO 21

EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO DE PIOGLITAZONA SOBRE A RETIRADA DO ÁLCOOL

[00318]O efeito da administração de pioglitazona sobre a retirada de álcool foi determinado em ratos. Ratos Wistar foram submetidos a um período de seis dias de intoxicação alcoólica intermitente. Durante a fase de escuro, 4 ratos receberam a administração oral de 2,5-3,0 g/kg de 20% de etanol. A primeira dose de etanol foi dado no início da fase escura. As outras 3 doses diárias foram administradas em intervalos de 3 horas. Ratos não foram injetados na fase clara do ciclo claro/escuro. Os níveis de álcool no sangue foram orientados 250-300 mg/dl. Após 6 dias do tratamento, os ratos submetidos a retirada espontânea, que aparece geralmente entre 8 e 14 horas após a injeção de etanol passado. Pioglitazona (0,0, 10 e 30 mg/kg) foi administrado duas vezes, 12 horas e 1 hora antes de os sintomas de retirada de classificação. Sinais comportamentais de retirada foram: (1) a presença da resposta de flexão ventromedial distal; (2) rigidez da cauda/rigidez, e (3) tremores (Schulteis et a/.1995). Cada sinal foi avaliado durante um período de observação de 3-5 min em uma escala de 0-2 (Macey et al., 1996; Schulteis, et ai, 1995). Todos os sinais foram cumulados para produzir um escore total de retirada.

[00319]Doze horas após a última administração do etanol, os animais tratados com veículo pioglitazona marcada mostraram sintomas de abstinência. A análise da variância mostrou um efeito global de tratamento com pioglitazona que a rigidez da cauda reduziu [F (4,25) = 11,98 p <0,001] (figura 21). Testes post hoc revelaram que os sinais de abstinência foram significativamente reduzidos após a administração de ambos os 10 mg/kg e 30 mg/kg de pioglitazona, com um efeito altamente significativo

da rigidez da cauda (p <0,01), tremores (p <0,01), e retração do membro ventromedial (p <0,01). Curiosamente, ao medir a pontuação retirada, dois dos 7 animais dos grupos tratados com veículo apresentou convulsão. Inversamente, nenhum dos 12 ratos tratados com pioglitazona apresentaram convulsões. Estes dados sugerem que a pioglitazona não só ajuda a reduzir o consumo de etanol (vide experiências anteriores), mas também possui a habilidade de reduzir ou controlar a síndrome de abstinência alcoólica e sintomas relacionados, incluindo convulsões.

EXEMPLO 22

EFEITO DE PIOGLITAZONA ABUSO DE ÁLCOOL EM HUMANOS

[00320]Um estudo observacional de pacientes humanos com pioaglitazona (Actos ®) para o tratamento da diabetes foi realizado para demonstrar que os agonistas PPARγ, isoladamente ou em combinação com antagonistas opiáceos, são eficazes para reduzir o abuso de álcool.

[00321]Um total de 12 pacientes foram incluídos no estudo. 4 pacientes (2 homens e 2 mulheres) receberam apenas a psicoterapia (Controle, CRT), 4 pacientes (homens) receberam naltrexona 50 mg/dia (Ntx) + psicoterapia, e 4 pacientes (3 do sexo masculino e 1 feminino) receberam pioglitazona 30 mg/dia (Actos ®; ACT) + psicoterapia. A idade dos pacientes variou de 25 a 45 anos. Todos os pacientes tiveram experiências anteriores mal sucedidas de desintoxicação de álcool. No co-morbidades psiquiátricas graves foi identificado. Pacientes tratados com Actos ® foram diagnosticados com diabetes.

[00322]Os pacientes foram analisados em Timepoint 0 (imediatamente antes do início do tratamento) para diversos indicadores psicológicos. A ansiedade foi determinada usando o S.T.A.I. Y-1 Questionário; a obsessão para o álcool foi determinada usando o questionário de escala de bebida Obsessivo Compulsivo; e depressão foi determinada através do questionário MADRS de 10 itens. O consumo diário e semanal de álcool foi também registrado. Os pacientes também foram testados uma vez

por semana quanto a ansiedade, depressão e obsessão a beber.

[00323]Além disso, as amostras de sangue dos pacientes foram tomadas em Timepoint 0 e após quatro semanas (T1) e 12 semanas (T2) do tratamento. Parâmetros hematológicos medidos foram: volume corpuscular médio (VCM), gama-GT, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e hidratos de carbono-deficiente transferência (CDT). VCM e CDT são biomarcadores para o consumo de etanol e GGT, ALT e AST são biomarcadores para a funcionalidade hepática.

[00324]Os dados foram analisados por análise da variância seguida de Newman-Keuls post hoc de ensaios, quando apropriado.

[00325]Os resultados demonstraram uma normalização rápida de todos os parâmetros de sangue em doentes tratados com pioglitazona (ACT), conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 : Valor Médio de Testes de Sangue

	T0			T1 = 4 semanas			T2 = 8 semanas		
	ACT	NTX	CTR	ACT	NTX	CTR	ACT	NTX	CTR
MCV	10,26	101,96	102,78	99,82	101,96	103,26	91,37	97,96	104,87
GGT	192,21	167,38	173,58	86,7	91,35	181,67	38,26	42,9	179,47
ALT	51,6	62,7	58,7	45,6	52,8	52	24,9	41,8	55,9
AST	69,2	49,3	82,1	51,9	41,5	78,4	29,3	38,3	77
CDT	3,2	3,6	3,8	2,9	3,0	3,7	2,1	2,5	3,1

[00326]A diminuição do VCM e CDT indicou que a ingestão de etanol pelos pacientes diminuiu progressivamente ao longo dos dois meses de tratamento da toxicodependência. A diminuição da GGT, ALT e AST reflete a normalização da função hepática. Em pacientes tratados com naltrexona (Ntx), uma diminuição do VCM e CDT também foi observada, mas em menor proporção em relação ao grupo pioglitazona. Parâmetros hepática também foram melhorados pela naltrexona, mas novamente o efeito da pioglitazona, foi mais pronunciado. O grupo de controle que receberam

apenas a psicoterapia não apresentaram qualquer melhora durante os 2 meses de tratamento.

[00327]A análise estatística revelou um efeito global de tratamento para todos os parâmetros sanguíneos medido (VCM, [F (2,9) = 89,7 P<0,0001]; GGT; [F (2,9) = 5328 P<0,0001]; ALT [F (2,9) = 52,57 P<0,0001]; AST [F (2,9) = 771 P<0,0001]; CDT [F (2,9) = 26,54 P<0,0001]). Testes post hoc revelaram que para todos os cinco biomarcadores uma diferença estatística (P <0,001) existe entre os controles (psicoterapia sozinho) e doentes tratados com naltrexona (P<0,001) ou com poglitazona (P<0,001).

[00328]Pioglitazona foi mais eficaz do naltrexona em reduzir os valores de VCM (P <0,001), GGT (P <0,001) e ALT (p <0,001). Não houve diferença significativa entre a naltrexona e pioglitazona foram detectados para CDT e AST.

[00329]Os resultados também mostraram uma diminuição progressiva no escore de ansiedade durante o tratamento. Pioglitazona apresentaram o maior efeito, como mostra a Tabela 3. Em pacientes controle, psicoterapia (sozinha) não diminuiu a ansiedade durante o tratamento.

Tabela 3: Pontuação da ansiedade obtida usando a escala STAY-1 (valores de pontuação média)

	ACT	NTX	CTR
T = 0	59	61	63
T = 1,1	58	61	64
T = 1,2	55	59	62
T = 1,3	54	53	69
T = 1,4	56	52	65
	ACT	NTX	CTR
T = 2,1	49	51	61
T = 2,2	47	53	63
T = 2,3	43	52	67
T = 2,4	40	51	64

[00330]T=0 corresponde ao início do tratamento; T = 1,1 corresponde a 1 mês, 1 semana; T = 1,2 corresponde ao mês 1, semana 1; T = 1,2 corresponde ao mês 1, semana 2, etc.

[00331]A análise da variância revelou um efeito global do tratamento ([F (2,9) = 142,86 P<0,0001]). Testes post hoc revelaram diferença estatisticamente significativa entre controles e pacientes tratados com naltrexona (P <0,001) ou com poglitazona (P <0,001). Pioglitazona foi mais eficaz do que naltrexona, e uma diferença significativa entre a pioglitazona e o naltrexona também foi observada (p <0,001).

[00332]Os resultados também mostraram uma diminuição progressiva da pontuação obsessivo compulsivo de álcool. O efeito foi extremamente robusto para pioglitazona. Conforme demonstrado na Tabela 4. Em pacientes controle, OCDS permaneceu no nível pré-tratamento.

Tabela 4:

Escala de consumo obsessivo-compulsivo de bebida (OCDS) (valores médios de pontuação)

	ACT	NTX	CTR
T = 0	50	49	52
T = 1,1	45	47	49
T = 1,2	37	45	48
T = 1,3	36	41	49
T = 1,4	34	40	47
	ACT	NTX	CTR
T = 2,1	31	41	47
T = 2,2	29	43	49
T = 2,3	28	42	50
T = 2,4	28	44	51

[00333]T=O corresponde ao início do tratamento; T = 1,1 corresponde a mês

1, semana 1; T = 1,2 corresponde a mês 1, semana 2, etc.

[00334]A análise da variância revelou um efeito global do tratamento ([F (2,9) = 329,27 P<0,0001]). Testes post hoc revelaram diferença estatisticamente significativa entre controles e pacientes tratados com naltrexona (P <0,001) ou com poglitazona (P <0,001). Pioglitazona foi mais eficaz do naltrexona, e uma diferença significativa entre a pioglitazona e o naltrexona também foi observada (p <0,001).

[00335]A pontuação inicial na escala MADRS indicou que esta população de doentes não têm depressão mórbida co-severa. Durante o tratamento com pioglitazona, a pontuação de depressão diminuíram a partir da segunda semana de tratamento, conforme demonstrado na Tabela 5. Em 3 semanas, atingiu o platô. No entanto, um efeito de piso pode ter contribuído para rápido platô.

Tabela 5:

Escala de Depressão MADRS (valores médios de pontuação)

	ACT	NTX	CTR
T = 0	21	19	20
T = 1,1	15	16	18
T = 1,2	13	18	19
T = 1,3	10	16	17
T = 1,4	11	17	19
	ACT	NTX	CTR
T = 2,1	12	17	21
T = 2,2	13	15	19
T = 2,3	10	18	19
T = 2,4	12	19	

[00336]T=O corresponde ao início do tratamento; T = 1,1 corresponde a mês 1, semana 1; T = 1,2 corresponde a mês 1, semana 2, etc.

[00337]A análise da variância revelou um efeito global do tratamento ([F (2,9) = 42,12 P<0,0001]). Testes post hoc revelou diferença estatisticamente significativa

entre controles e pacientes tratados com pioglitazona (P <0,001), mas não naltrexona. Pioglitazona foi significativamente diferente também de naltrexona (p <0,001).

[00338]Em resumo, os parâmetros sanguíneos determinados no decorrer do presente estudo indicaram a normalização de diferentes marcadores de consumo de álcool relacionados em pacientes tratados com pioglitazona e naltrexona. O efeito foi mais robusto com pioglitazona. Pacientes sob psicoterapia isoladamente não apresentaram melhoras durante o tratamento. Isso indica que a diferença entre pacientes tratados com controles e tratados com drogas dependeu da intervenção farmacológica.

[00339]Alta comorbidade existente entre o abuso de álcool, ansiedade e depressão. Os sintomas desses transtornos relacionados ao humor tendem a se agravar durante a fase inicial de desintoxicação de álcool, contribuindo assim para reduzir a adesão dos pacientes. Isto no que diz respeito, é extremamente relevante que a pioglitazona reduz a ansiedade e sintomas depressivos em pacientes alcoolistas. Isso também poderia explicar porque após dois meses de administração da droga, todos os 4 pacientes com pioglitazona ainda estavam em tratamento, enquanto 2 pacientes do grupo controle e 1 do naltrexona o grupo desistiu. É também muito relevante que a pioglitazona consistentemente reduzida pontuação OCDS. Obsessão para o álcool e a vontade de beber (que são medidos pela escala OCDS) são os principais preditores de recidiva. Estes dados indicam, portanto, que a pioglitazona não tem propriedades anti-recaída.

[00340]A ausência de um tratamento com placebo no controle de psicoterapia (sozinha) do grupo pode ter contribuído para a alta eficácia de tratamentos com drogas, uma vez que o efeito da naltrexona foi maior do que o normalmente relatado em ensaios clínicos randomizados controlados. No entanto, o efeito placebo não pode explicar a diferença entre a pioglitazona e a eficácia do naltrexona. Na verdade, neste caso, ambos os grupos de pacientes receberam medicação farmacológica, em

associação com a psicoterapia. Com base nesta consideração, embora não se pode excluir que o efeito da pioglitazona pode ter sido superestimada em certa medida, esses estudos, é evidente que esta droga tem uma eficácia significativa no controle do abuso do álcool, e seu efeito pode ser superior a naltrexona.

EXEMPLO 23

EFEITO DA PIOGLITAZONA SOBRE A AUTO-ADMINISTRAÇÃO DE COCAÍNA

[00341]A capacidade de pioglitazona para reduzir o consumo de cocaína foi demonstrado em um modelo rato da dependência de cocaína. Cloridrato de cocaína (obtidos a partir do National Institute on Drug Abuse, Bethesda, MD) foi dissolvida em solução salina estéril a uma concentração de 0,25 mg/0,1 mL. Droga ou solução veículo foi infundida em um volume de 0,1 mL por 4 s. Pioglitazona obtidas de uma fonte comercial foi suspensa em água destilada e a suspensão resultante foi mantida sob agitação constante até a administração. Pioglitazona foi administrado por via oral (OS) através do procedimento de gavagem 12 horas e 1 hora antes do início da auto-administração de cocaína.

[00342]Ratos Wistar machos pesando entre 180 e 200 g no momento da chegada no laboratório foram utilizados. Os ratos foram alojados em grupos de três em alta temperatura e umidade controladas (22 ° C) em um viveiro 12 h: 12 h luz reversa/escuro (on, 17:00; fora, 05:00) acesso a alimentos e água à vontade. Uma semana após a chegada, os ratos foram submetidos à cirurgia, e um cateter silástico foi implantado na veia jugular direita.

[00343]Ratos (n = 6) foram treinados para auto-administrar cocaína em seções diárias de 2h em uma programação de reforço de relação fixa de 5, em que cada resposta resultou na entrega de 0,25 mg/0,1 mL de solução de cocaína fluida. Cocaína auto-formação em administração continuou até uma base de referência estável de reagir ser atingida (variação inferior a 10% durante 3 dias consecutivos calculados

para cada rato único). Neste ponto, o teste da droga começou.

[00344]Em um ordenamento de equilíbrio de indivíduos inseridos (esboço quadrado latin), os ratos foram tratados com pioglitazona (0,0, 10,0 e 30,0 mg/kg) administrado OS 12 horas e 1 hora antes do início da sessão de auto-administração. O número de respostas para as alavancas ativa e inativa foi registrado. Um intervalo de 3 dias foi permitido entre o teste da droga. Durante esses intervalos, a auto-administração de cocaína foi continuado para restabelecer bases de referência para alavancar respostas.

[00345]O efeito da administração de pioglitazona sobre a auto-administração de cocaína foi avaliada por meio de um caminho dentro de um fator de ANOVA seguida de Newman-Keuls post hoc.

[00346]O tratamento com pioglitazona reduziu significativamente a auto-administração de cocaína [$F(2,5) = 13,189$ $p < 0,01$]. Testes post hoc revelaram uma significativa ($p < 0,01$) redução da auto-administração de cocaína em ambos os 10,0 e 30,0 mg/kg de pioglitazona (Figura 22A). Respostas a alavanca da esquerda inativa eram muito baixos e não foram modificados por tratamento com pioglitazona (Figura 22B).

EXEMPLO 24

EFEITO DA PIOGLITAZONA SOBRE O USO DA NICOTINA

[00347]A capacidade de agonistas PPARγ e antidepressivo para reduzir o uso de nicotina foi demonstrado em um modelo animal de dependência de nicotina.

[00348]Cloridrato de bupropiona (Sigma, Milão, Itália) foi dissolvida em solução salina. Tartarato de nicotina (Sigma, Milão, Itália) foi dissolvida em solução salina isotônica a uma concentração de 0,03 mg/0,1 mL de base livre. O pH da solução de nicotina foi ajustado para 7 com NaOH diluída. Droga ou solução veículo foi infundida em um volume de 0,1 mL por 4 s. Pioglitazona foi obtido de fonte comercial, foi suspensa em água destilada e a suspensão resultante foi mantida sob agitação constante

até a administração. Pioglitazona foi administrado por via oral (OS) através do procedimento de gavagem, 12 horas e 1 hora antes do início da auto-administração de nicotina.

[00349]Ratos Wistar machos pesando entre 180 e 200 g no momento da chegada no laboratório foram utilizados. Os ratos foram alojados em grupos de três em alta temperatura e umidade controladas (22 ° C) em um viveiro 12 h: 12 h luz reversa/escuro (on, 17:00; fora, 05:00) acesso a alimentos e água à vontade. Uma semana após a chegada, os ratos foram submetidos à cirurgia, e um cateter de silástico foi implantado na veia jugular direita.

[00350]Ratos (n = 9) foram treinados por uma semana para a auto-administrar cocaína em seções diárias de 2h em uma programação de reforço em uma relação fixa de 5, em que cada resposta, resultou na entrega de 0,25 mg/0,1 mL de solução de cocaína fluida. Após a conclusão com êxito da formação de cocaína, os ratos foram autorizados a auto-administrar a nicotina a 0,03 mg/kg/dose de infusão por mudar a distribuição de cocaína para a entrega de uma infusão de nicotina. O treinamento da auto-administração de nicotina continuou até ser obtida uma referência estável de resposta (variação inferior a 20% durante 3 dias consecutivos calculados para cada rato único). Neste ponto, o teste da droga começou.

[00351]Em um ordenamento de equilíbrio de indivíduos inseridos (esboço quadrado latino), os ratos foram tratados com pioglitazona (0,0 e 30,0 mg/kg) administrado OS 12 horas e 1 hora antes do início da sessão de auto-administração. O número de respostas para as alavancas de ativos e inativos foi registrado. Um intervalo de 3 dias foi permitido entre o teste da droga. Durante esses intervalos, a auto-administração de nicotina foi continuado para restabelecer bases de referência para alavancar respostas.

[00352]O efeito da administração de pioglitazona sobre a auto-administração de nicotina foi avaliada por meio de um teste t emparelhado. A significância estatística

foi fixada em P <0,05.

[00353]Após uns poucos dias de treinamento, ratos Wistar adquiriram responsividade operativa para nicotina. Como mostrado na figura 23A, o tratamento com 30 mg/kg pioglitazona reduziu significativamente a auto-administração de nicotina [t_{df8} = - 2,70 p <0,05]. Respostas na alavanca da esquerda inativa foi muito baixa e não foram modificadas por tratamento com pioglitazona (Fig.23B). Esses resultados demonstram que os agonistas PPARγ são eficazes na redução do consumo de nicotina.

EXEMPLO 25

EFEITO DA PIOGLITAZONA E SELECIONADOS AGENTES TERAPÊUTICOS SOBRE O USO DA NICOTINA

[00354]A capacidade de agonistas PPARγ em combinação com outros agentes terapêuticos, como a bupropiona, formulações de substituição da nicotina, a naltrexona, vareniciclina e antagonista dos receptores CB1/agonistas inversos, por exemplo, rimonabant, rosonabant, taranabant e CP-945598, para reduzir sinergicamente o uso da nicotina é determinado em um modelo rato da dependência da nicotina.

[00355]Os experimentos são realizados utilizando a auto-operante paradigmas de gestão, essencialmente, como descrito no Exemplo 23 (ver também Bruijnzeel e Markou, 2003; Rauhut et al 2003). Resumidamente, ratos Wistar são implantados com um cateter permanente silástico na veia jugular direita para a auto-administração nicotina intravenosa (0,03 mg/infusão). Usando a auto-operante câmaras de administração, os ratos são treinados para auto-infusão de nicotina em uma programação de reforço numa relação fixa de 5 (cinco prensas de alavanca para obter uma infusão de nicotina). Nicotina auto-formação é continuada até que a administração da linha de base de referência estável de responder é estabelecida. Neste ponto, o teste da droga é iniciada.

[00356]Em um ordenamento de equilíbrio de indivíduos inseridos (esboço quadrado latino), os ratos são tratados com pioglitazona (faixa prevista de dose 5-30,0

mg/kg) ou com outros agonistas PPRγ em combinação com a bupropiona, a nicotina (formulações de substituição, isto é, adesivos de nicotina), naltrexona, vareniciclina, ou rimonabant. Para avaliar o sinergismo entre agonistas PPRAγ e estas últimas drogas, a dose mínima eficaz para cada um dos compostos foi testada em associação com o agonista PPARg. Uma grande dose de bupropiona é 10-100 mg/dada OS; um intervalo de dose de naltrexona é 0,25-2,5 mg/kg IP dado; um intervalo de dose de vareniclina é de 0,25-2,5 mg/kg IP dado, e um intervalo de dose de rimonabant é (0,1-3,0 mg/kg, IP) (Bruijnzeel e Markou, 2003; Rauhut et al. 2003; Steensland P et al. 2007, Cohen et al. 2005). O número de respostas de alavancagem ativa e inativa registrado. Um intervalo de 3 dias é permitido entre o teste da droga. Durante esses intervalos, a auto-administração de nicotina é continuada para restabelecer bases de referência para alavancar respostas.

[00357]Dados são analisados por análise da variância seguida de testes pós-hoc (Newman-Keuls ou Dunnets) se for caso disso. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. Espera-se que esses experimentos demonstrem que a combinação de um agonista PPARγ e qualquer um dos medicamentos listados atuará de modo sinérgico na redução da auto-administração de nicotina, demonstrando a eficácia da utilização de agonista e qualquer um destes fármacos para tratar a dependência.

EXEMPLO 26

EFEITO DA PIOGLITAZONA E DE ANTIDEPRESSIVOS OU DE AGONISTAS/ANTAGONISTAS PARCIAIS OPIÁCEOS SOBRE O USO DA COCAÍNA

[00358]A capacidade de agonistas PPARγ em combinação com anidepressivos, bupropiona, fluoxetina ou o agonista parcial opiáceos agonista/antagonista, buprenorfina, sinergicamente para reduzir o consumo de cocaína é determinado em um modelo rato da dependência de cocaína.

[00359]Os experimentos são realizados utilizando paradigmas da auto-administração operativa, como descrito no Exemplo 23 (ver também Glatz et al. 2002;

Peltier et al. 1993). Resumidamente, ratos Wistar são implantados com um cateter permanente silástico na veia jugular direita para a auto-administração de cocaína por via intravenosa (0,25 mg/infusão). Usando as câmaras operativas de auto-administração, os ratos são treinados para auto-infusão de cocaína em uma programação de reforço numa relação fixa de 5 (cinco prensas de alavanca para obter uma infusão de cocaína). Cocaína auto-formação é continuada até que a administração da linha de base de referência estável de responder seja estabelecida. Neste ponto, o teste da droga é iniciado.

[00360]Em um ordenamento de equilíbrio de indivíduos inseridos (esboço quadrado latino), os ratos são tratados com pioglitazona (faixa prevista de dose 5-30,0 mg/kg) ou com outro agonista PPRγ em combinação com a bupropiona, fluoxetina ou buprenorfina. Para avaliar o sinergismo entre agonistas PPRAγ e estas últimas drogas, a dose mínima eficaz para cada um dos compostos foi testada em associação. Uma grande dose de bupropiona é 10,0-100,0 mg/kg OS dado; um intervalo de doses para a fluoxetina é 3,0-15,0 mg/kg OS dado, e um intervalo de dose de buprenorfina é 0,1-5,0 mg/kg IP determinado (Glatz et al. 2002; Peltier et al. 1993; Sorge et al. 2005). O número de respostas para as alavancas de ativos e inativos é registrado. Um intervalo de 3 dias é permitido entre o teste da droga. Durante esses intervalos, a auto-administração de nicotina é continuada para restabelecer bases de referência das respostas da alavanca.

[00361]Dados são analisados por análise da variância seguida de testes pós-hoc (Newman-Keuls ou Dunnets) se for caso disso. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$. Espera-se que esses experimentos demonstrem que a combinação de um agonista PPARg e qualquer um dos medicamentos listados atuará sinergicamente na redução da auto-administração de cocaína, demonstrando a eficácia da utilização de agonista e qualquer um destes fármacos para tratar a dependência.

EXEMPLO 27

EFEITO DE PIOGLITAZONA SOBRE DESENVOLVIMENTO DE DEPENDÊNCIA DE OPIÁCEOS

[00362]A capacidade de agonistas PPARγ para reduzir o uso de opiáceos e evitar a dependência de opiáceos é determinado em um modelo rato da dependência de opiáceos.

[00363]Os experimentos são realizados utilizando um equipamento preferencial de posicionamento condicionado e um procedimento bem estabelecido para o estudo da preferência local morfina induzida condicionada (Ciccocioppo et al. 2000). Resumidamente, usando uma câmara de dois aparelhos de condicionamento de lugar, ratos Wistar são treinados para efeitos de morfina associado a um lado da caixa e soro fisiológico para o outro lado. Vários grupos de ratos são usadas, e a experiência é realizada em um indivíduo entre o projeto. Os animais são pré-tratados com pioglitazona veículo antes da injeção do veículo morfina. O grupo controle receberá morfina e pioglitazona veículos em ambos os compartimentos.

[00364]Os ratos são condicionados durante a fase de condicionamento de seis dias. A cada dois dias, por três vezes, ratos receber injeções subcutâneas de 3 mg/kg de morfina ou seu veículo. Pioglitazona (5,0-30,0 mg/kg) é injetada uma hora antes de morfina. Durante o condicionamento, a porta de guilhotina permanece fechada, e os ratos são confinados por 1 h em um compartimento da caixa. O dia seguinte à última sessão de condicionamento, os ratos estão autorizados a explorar toda a caixa por 15 min, e o tempo gasto em cada compartimento é medido.

[00365]A pontuação de preferência local (referido como Δ tempo) para cada rato é obtido subtraindo-se o tempo gasto no compartimento associado ao veículo com morfina para o tempo gasto no compartimento associado a injeções de morfina. Os valores de tempo Δ são submetidos à análise estatística. Dados são analisados por análise da variância seguida de testes pós-hoc (Newman-Keuls ou Dunnets) se for caso disso. A significância estatística foi fixada em $P < 0,05$.

[00366]Prevê-se que a morfina irá suscitar uma notada preferência local condicionada, e o tratamento com pioglitazona reduz a aquisição de condicionamento local morfina-associada (ver, por revisão; Sanchis-Segura e Spanagel 2006) Estes resultados demonstram a capacidade dos agonistas PPARγ para evitar o desenvolvimento da dependência de opióides e, mais especificamente à morfina.

[00367]As várias modalidades descritas acima podem ser combinadas para fornecer mais modalidades. Todos as patentes U.S. e Pedidos de Patentes U.S., patentes estrangeiras, pedidos de patentes estrangeiras e publicações não-patente referidos nesta especificação e/ou constantes do Application Data Sheet, estão incorporados por referência, na sua totalidade. Aspectos das incorporações podem ser modificados, se necessário, para utilizar conceitos de várias patentes, aplicações e publicações para proporcionar ainda mais modalidades.

[00368]Estas e outras alterações podem ser feitas para as incorporações à luz da descrição acima detalhada. Em geral, nas reivindicações apresentadas adiante, os termos usados não deverão ser considerados como a limitar as reivindicações às modalidades específicas aqui reveladas na especificação e as reivindicações, mas deverão ser consideradas a incluir todas as possíveis modalidades juntamente com o pleno escopo de equivalentes aos quais as tais reivindicações são pertinentes. Assim, as reivindicações não são limitadas pela revelação.

Referências Mencionadas:

Ahmed, S. H. and 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 J1, Schaeffer E, et al. (2001). Induction of nuclear fator-kappaB in nucleus accumbens by chronic cocaine administration.^. Neurochem. 79:221-224.

Asanuma M., Cadet J. L. (1998) .Methamphetamine-induced increase in striatal NF-kappaB DNA-binding activity is attenuated in superoxide dismutasetrangenic

mice. Brain Res MoI Brain Res 60:305-30, 9.

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., and Blanchard, C, Social structure and ethanol consumption in laboratory rats, Pharmacol. Biochem. Behav., 28, 437, 1987.

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., Landreth G. E., Launary J. M., Hirsch E. C: Protectiv action of the peroxisoma receptor gama proliferador-ativado agonist pioglitazona in a mouse model of Parkinson's disease. J Neurochem 2002;82:615-624.

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.

Bucther, S. P., Hensshall, D. C, Teramura, Y, Iwasaki, K., Sharkey, J., 1997. Neuroprotetive actions of FK501 in experimentala 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, lamas, 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.

Childress, A. R., Ehrman, R. N., McLellan, A. T., and O'Brien, C. P.,

Conditioned craving and arousal in cocaine addiction: A preliminary report, in 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 methabolism and inflammation. Inflamm Res 49: 497-505.

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 enviromental stimuli after extinction in rats. Alcohol CHn Exp Res 1999-c;23(Suppl):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.

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., Soubrie 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.

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 CHn 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.

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. CHn Immunol 118:276-283 [E-pub 2005 November 2021].

De Souza E. B. Corticotropin-releasing fator receptors: physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. Psychoneuroendocrinology 1995;20(8):789-819.

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. and Berridge, C. W., Physiological and behavioural responses to corticotropin-releasing fator administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses?, Brain Res Brain Res Rev, 15, 71, 1990.

Ehrman, R. N., Robbins, S. J., Childress, A. R., and 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 Fator and Corticosterone in Stress- and Cocaine-Induced Relapse to Cocaine Seeking in Rats. J Neurosci 1998;18(14):5529-3

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., Landreth G. E., Pershdsingh H. A., Heneka M. T: peroxisomeproliferator-activated receptor-gamma agonists prevent experimental autoimmune encephalomyelitis. Ann. Neuronal 2002;51 :694-702.

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 phentermine. Pharmacol Biochem Behav. 2002; 71 :197-204.

Goeders, N. E. and Guerin, G. F., Non-contingent electric shock facilitates the acquistion of intravenous cocaine self-administration in rats, Psychopharmacology, 114, 63, 1994.

Gonzalez-Zalueta, M., Ensz, L. M., Mukhina, G., Lebovittz, 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.

Gracy, K. N., Dankiewicz, L. A., Weiss, F., and 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., and Piazza, P. V., Social stress increases the acquisition of cocaine self-administration in male and female rats, Brain Res., 698, 46, 1995.

Harris S. G., Phipps R. P.: Prostaglandin D(2), its metabolite 15-d-PGJ(2), and peroxisoma receptor gama proliferador-ativado agonists induce apoptosis in trasformed, but not normal, human T lineage cells. Immunology 2002; 105:23-34.

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

Heneka M. T., Feinstein D. L., Gleichamann M., Wullner U., Klockgether T: Peroxide 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., and 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.

Hofmann C, Lorenz K., Braithwaite S. S. et al. Altered gene expression for tumor necrosis fator-γ 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., Spielgelman, (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.

Hu, E., Liang, P., and 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.

Jiang C, Ting A. T., Seed B. (1998) PPARY 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.

Katner, S. N., Magalong, J. G., and 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. and 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. 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 fator, stress and behaviour. Semin Neurosci 1994;6:221.

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., Pioglitazona ameliorates insulin resistance and diabetes by both adiponectin dependent and independent pathways. J. Biol. Chem. 281 :8748-8755.

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

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

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

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. Liu, X. and Weiss, F., Reinstatement 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.

Maeda, K., et al. 1996. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like fator, apM1 (Adipose most abundant Gene transcript 1). Biochem. Biophys. Res. Commun. 221 : 286-289. Maeda, N., et al. 2001. PPARy 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 function. Nat. Cell Biol. 8:516-523.

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

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

McCusker C. G., Brown K. The disposição-responsivity phenomenon in dependent drinkers: 'personality' vulnerability and anxiety as intervening variables. Br J ytød/cf 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.

Merali, Z., McIntosh, J., Kent, P., Michaud, D., and 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., and Weiss, F., Increase of extracellular corticotropin-releasing fator-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis, J. Neurosci., 15, 5439, 1995.

Miller, N. S. and Gold, M. S., Dissociation of “conscious desire” (craving) from and relapse in alcohol and cocaine dependence, Ann. CHn. Psychiatry, 6, 99, 1994.

Mollenauer, S., Bryson, R., Robinson, M., Sardo, J., and 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 disposição reactivity: effects of detoxification and extended exposure. J Stud Alcohol 1993;54:235-45.

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

Nishikawa T, Mataga N, Takashima M, Tom 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 pioglitazona, an agonist of PPAR gamma,

Eur J Pharmacol. 561 (1-3):194-201 (2007).

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 rosiglitazona 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.

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., and 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. and Van Ree, M., Emotional but not physical stress enhances intravenous cocaine self-administration in drug naive rats, Brain Res., 608, 216, 1993.

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.

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 and 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.

Sorensen T. I., Orholm M., Bentsen K. D., Hoybye G., Eghoje 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.

Souza S. C_1 Yamamoto M. T., Franciosa M. D., Lien P., BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis fator-α: a potential new insulin sensitizing mechanism for thiazolidinodiones. Diabetes 1998; 47:691-695.

Steensland P., Simms J. A., Holgate J., Richards J. K., Bartlett S. E. Vareniclina, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, seletively

decreases ethanol consumption and seeking. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:12518-23.

Stormark, K. M., Laberg, J. C, Bjerland, T., Nordby, H., and Hugdahl, K., Autonomic cued reactivity in alcoholics: The effect of olfactory stimuli, Addict. Behav., 20, 571, 1995.

Swiergiel, A. H., Takahashi, L. K., and Kalin, N. H., Attenuation of stress-induced behaviour by antagonism of corticotropin- releasing fator receptors in the central amygdala in the rat, Brain Res, 623, 229, 1993.

Takehara T., Nakamura T., Protective effect of hepatocyte growth fator on in vitro hepatitis in primary cultured hepatocytes. Biomed. Res. 1991; 12:335-338.

Tiffany, S. T. and 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.

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 Subst Abuse Treat, 6, 95, 1989.

Weiss, F. and Ciccocioppo, R., Environmental stimuli potently reinstate alcohol- seeking behaviour: Effect of repeated alcohol intoxication, Soc. Neurosci. Abstr., 25, 1081, 1999.

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.

Weiss, F., Maldonado-Vlaar, C. S., Parsons, L. H., Kerr, T. M., Smith, D. L., and 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 β/o/ 16: 4128-4136.

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.

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 thiazolidinodiones on plasma adiponectin levels in normal, obese, and type 2 diabetic subjects. Diabetes. 51 :2968-2974.

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.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ), **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma recaída de uso de um agente viciante, em que o agonista do PPARγ é pioglitazona, e em que o agente viciante é selecionado a partir do grupo que consiste em álcool, cocaína e nicotina.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ainda compreende formular um agente terapêutico adicional para ser fornecido ao indivíduo, em que cada um do agonista do PPARγ e do agente terapêutico adicional contribui para a eficácia do tratamento ou prevenção do vício ou recaída de uso, ou para a redução de um ou mais sintomas associados com a retirada fisiológica de um agente viciante, em que o agente viciante é álcool, e em que o agente terapêutico adicional é selecionado a partir do grupo consistindo em naltrexona, fluoxetina, mirtazapina, topiramato, levetiracetam, gabapentina, ondansetron e antalarmina.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o indivíduo é viciado em um agente viciante, ou está em risco de desenvolver um vício a um agente viciante.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente viciante é álcool.

5. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente viciante é nicotina.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agente viciante é cocaína.

7. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ), excipientes farmaceuticamente aceitáveis e um agente terapêutico adicional, em que cada um do agonista do PPARγ e do agente terapêutico adicional contribui

para a eficácia do tratamento ou prevenção de um vício a um agente viciante, em que o agonista de PPARγ é pioglitazona, em que o agente terapêutico adicional é selecionado a partir do grupo consistindo em naltrexona, fluoxetina, mirtazapina, topiramato, levetiracetam, gabapentina, ondansetron e antalarmina e, em que o agente viciante é selecionado a partir do grupo que consiste em álcool, cocaína e nicotina.

8. Forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica adaptada para o tratamento de um vício, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita forma de dosagem unitária compreende um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ), em que o agonista do PPARγ é pioglitazona, e um agente terapêutico adicional selecionado a partir do grupo que consiste em naltrexona, fluoxetina, mirtazapina, topiramato, levetiracetam, gabapentina, ondansetron e antalarmina, em que a dita forma de dosagem unitária compreende o agonista do PPARγ e o agente terapêutico adicional em uma quantidade combinada eficaz no tratamento de um vício ao álcool, e em que cada um do agonista do PPARγ e do agente terapêutico adicional contribui para a eficácia do tratamento ou prevenção do vício.

9. Uso, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o agonista de PPARγ é pioglitazona e o agente terapêutico adicional é naltrexona.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente terapêutico adicional é naltrexona.

11. Uso de um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ), **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma recaída de uso de um agente viciante, em que o agonista do PPARγ é rosiglitazona ou ciglitazona, e em que o agente viciante é álcool.

12. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um agonista do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ) e excipientes farmaceuticamente aceitáveis, em que o agonista do PPARγ

contribui para a eficácia do tratamento ou prevenção de um vício de álcool, e em que o agonista de PPARγ é rosiglitazona ou ciglitazona.

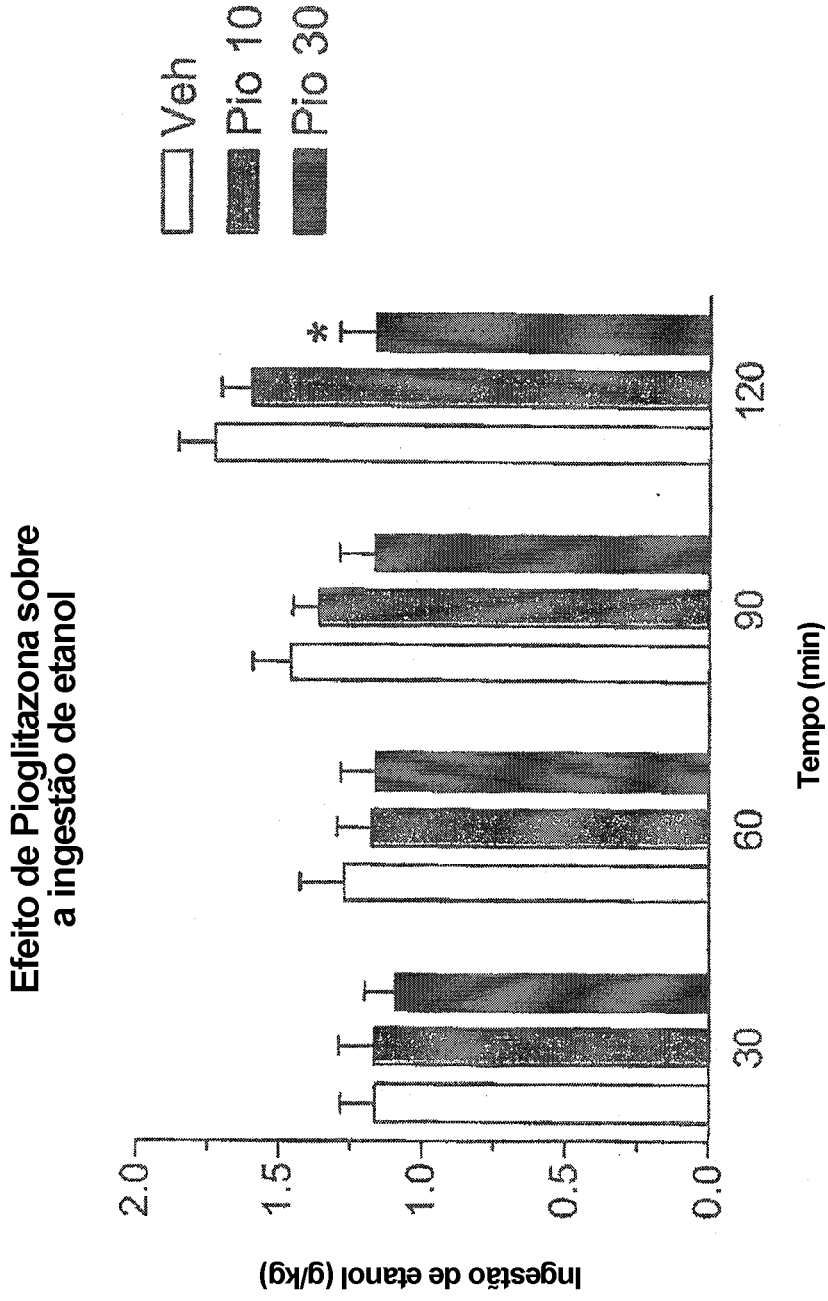

Efeito de Pioglitazona sobre a ingestão de etanol
Veh
Pio 10
Pio 30
Ingestão de etanol (g/kg)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
30
60
90
120
Tempo (min)
*

FIG. 1

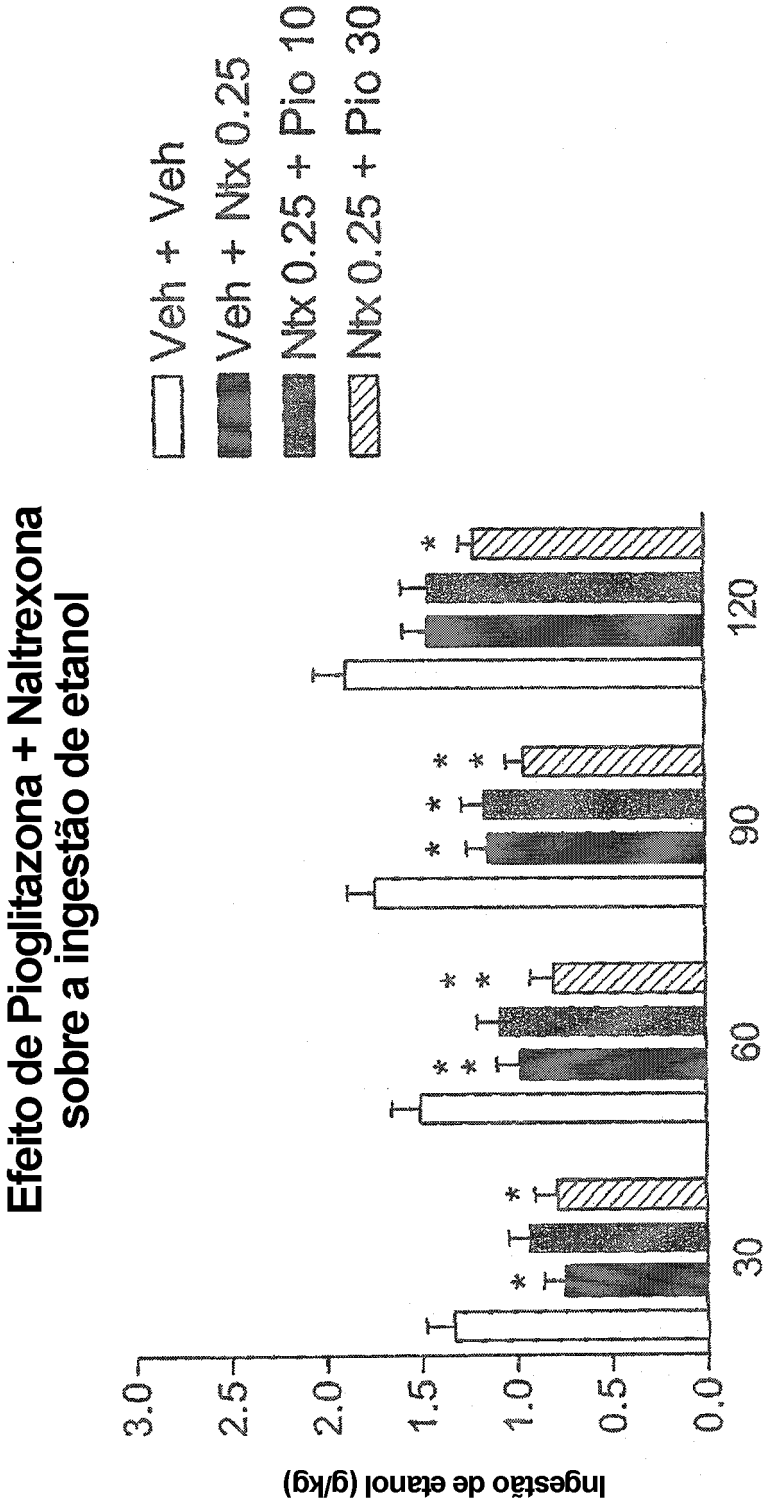

Efeito de Pioglitazona + Naltrexona
sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Veh + Ntx 0.25
Ntx 0.25 + Pio 10
Ntx 0.25 + Pio 30
Ingestão de etanol (g/kg)
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
30
60
90
120
Tempo (min)

FIG. 2

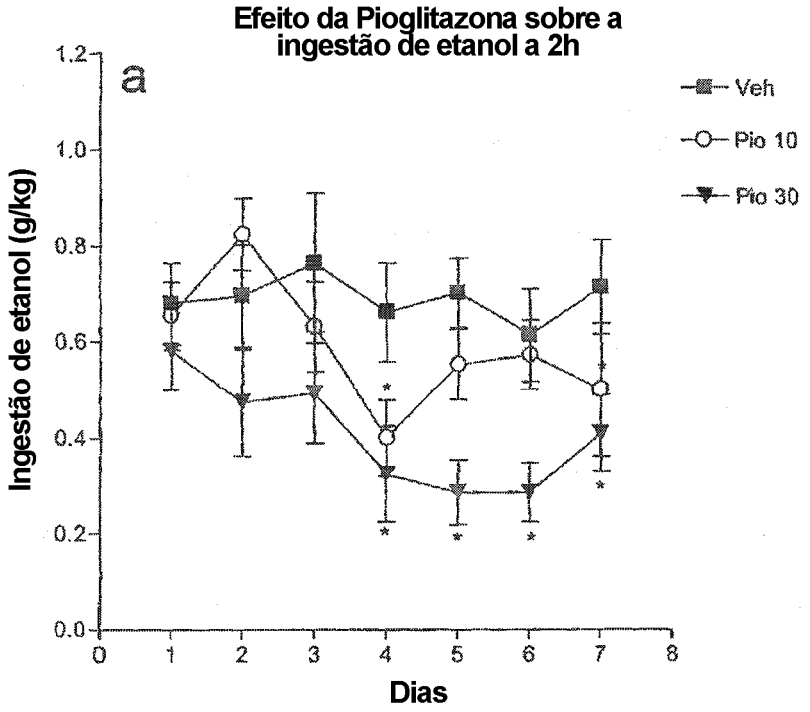

Efeito da Pioglitazona sobre a ingestão de etanol a 2h
a
Ingestão de etanol (g/kg)
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Dias
Veh
Pio 10
Pio 30

FIG. 3A

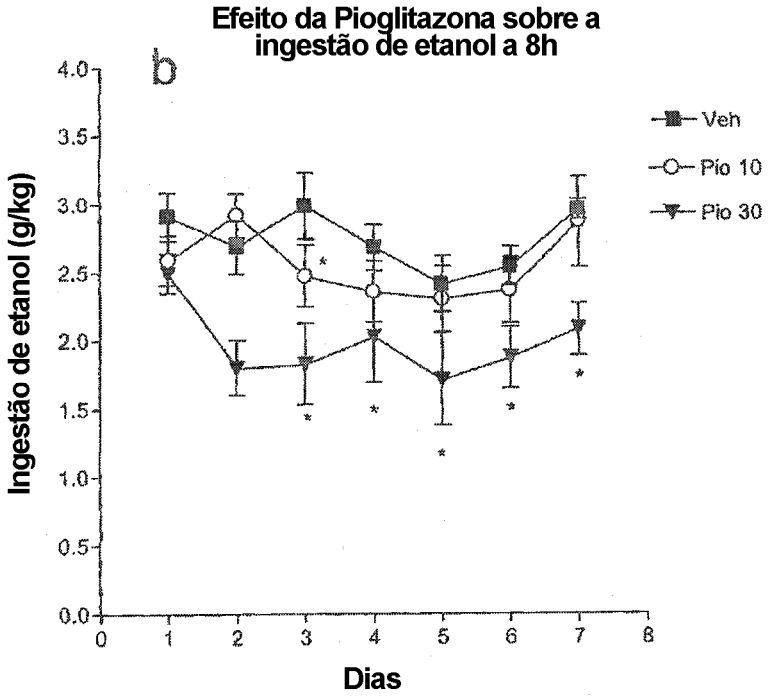

Efeito da Pioglitazona sobre a ingestão de etanol a 8h
b
Ingestão de etanol (g/kg)
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Dias
Veh
Pio 10
Pio 30

FIG. 3B

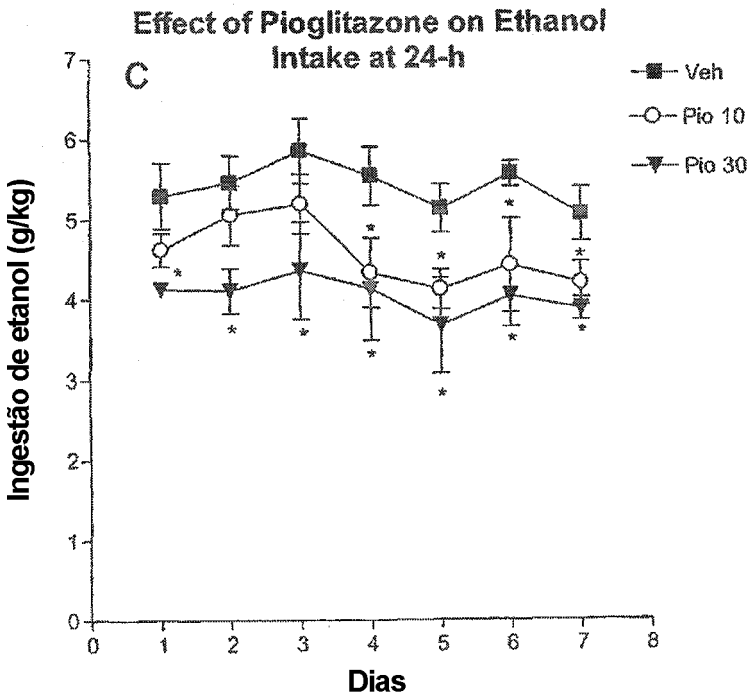

Effect of Pioglitazone on Ethanol Intake at 24-h
C
Veh
Pio 10
Pio 30
Ingestão de etanol (g/kg)
Dias

FIG. 3C

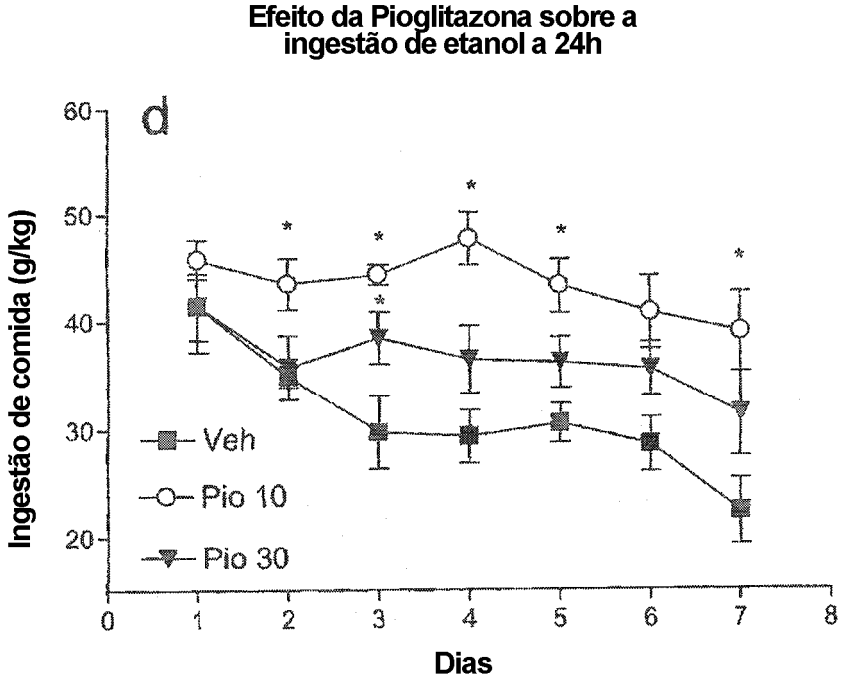

Efeito da Pioglitazona sobre a ingestão de etanol a 24h
d
Veh
Pio 10
Pio 30
Ingestão de comida (g/kg)
Dias

FIG. 3D

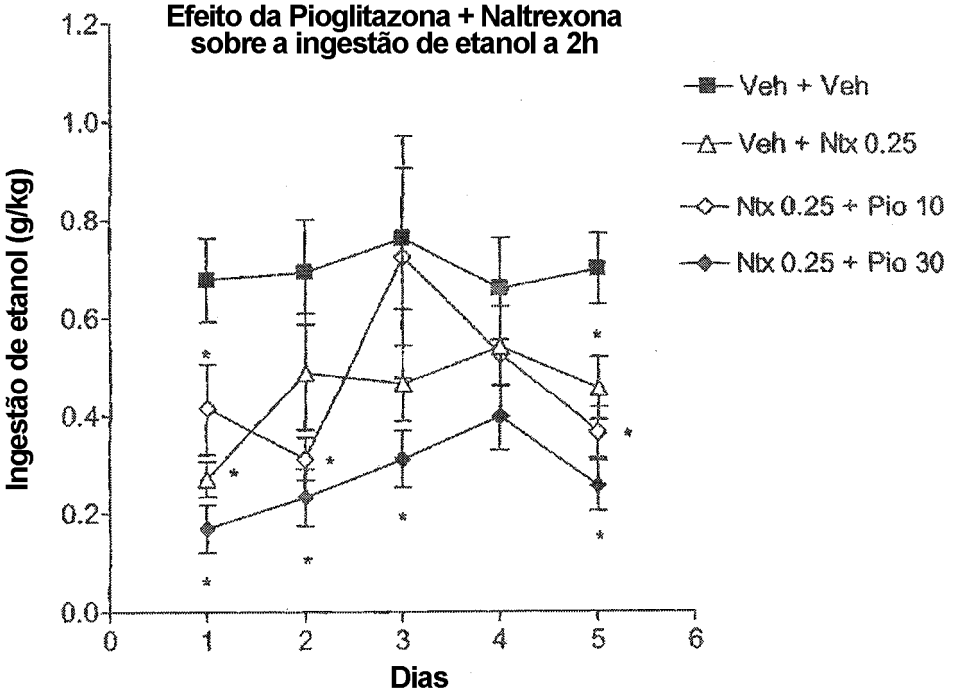

Efeito da Pioglitazona + Naltrexona
sobre a ingestão de etanol a 2h
Ingestão de etanol (g/kg)
Dias
Veh + Veh
Veh + Ntx 0.25
Ntx 0.25 + Pio 10
Ntx 0.25 + Pio 30

FIG. 4A

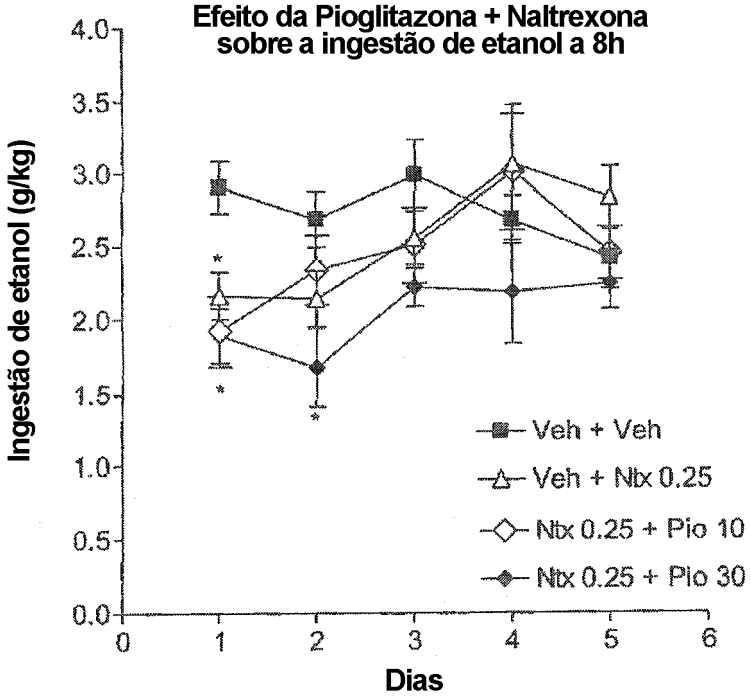

Efeito da Pioglitazona + Naltrexona
sobre a ingestão de etanol a 8h
Ingestão de etanol (g/kg)
Dias
Veh + Veh
Veh + Ntx 0.25
Ntx 0.25 + Pio 10
Ntx 0.25 + Pio 30

FIG. 4B

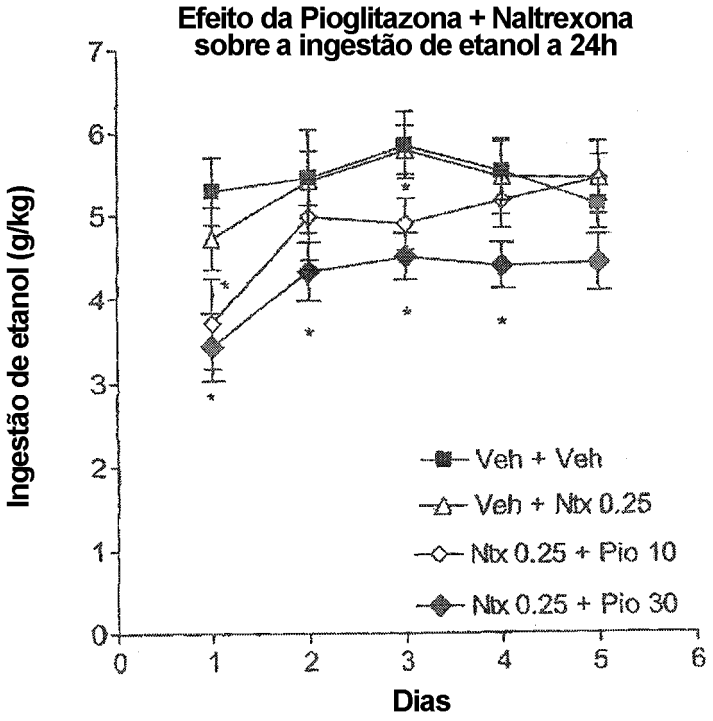

Efeito da Pioglitazona + Naltrexona
sobre a ingestão de etanol a 24h
Ingestão de etanol (g/kg)
Dias
Veh + Veh
Veh + Ntx 0.25
Ntx 0.25 + Pio 10
Ntx 0.25 + Pio 30

FIG. 4C

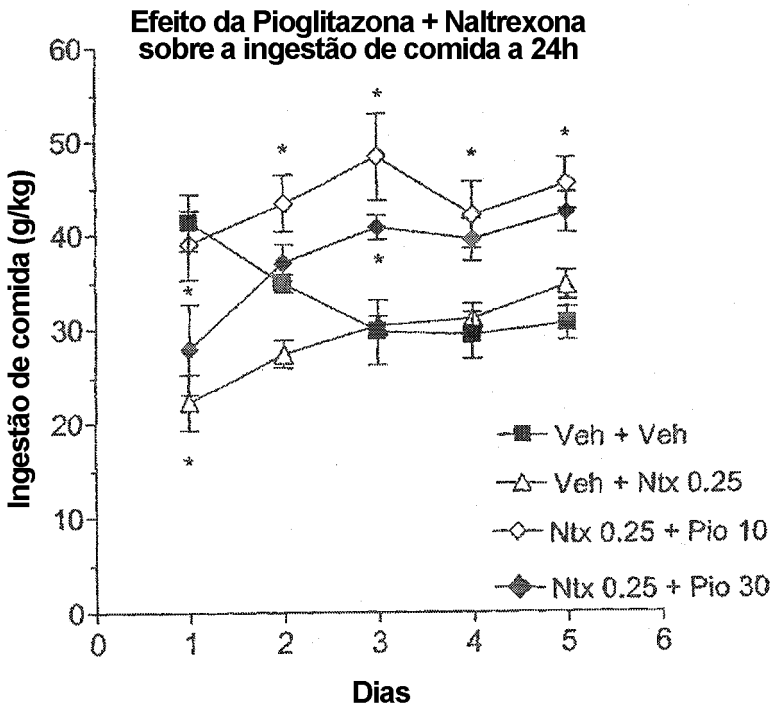

Efeito da Pioglitazona + Naltrexona
sobre a ingestão de comida a 24h
Ingestão de comida (g/kg)
Dias
Veh + Veh
Veh + Ntx 0.25
Ntx 0.25 + Pio 10
Ntx 0.25 + Pio 30

FIG. 4D

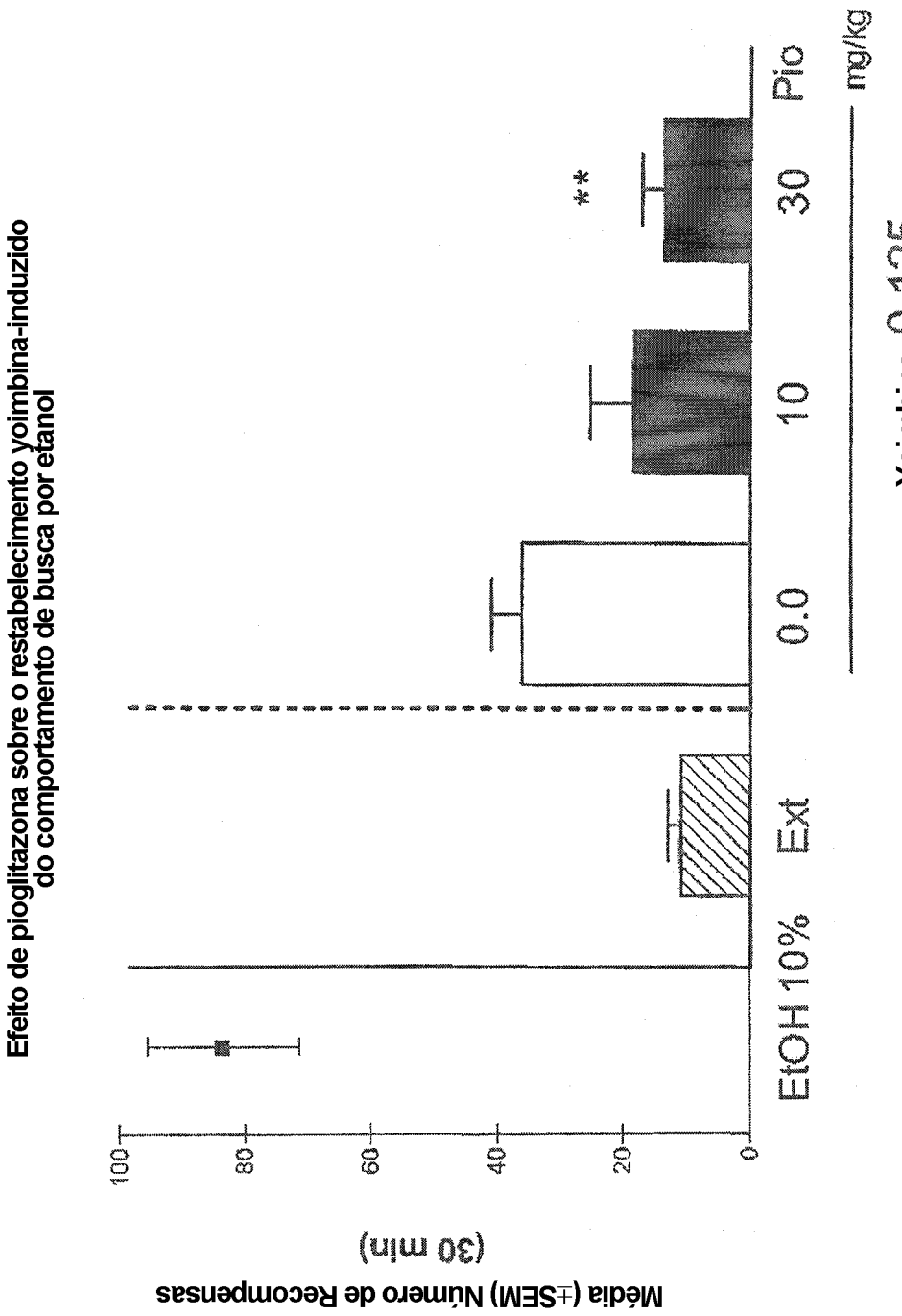

Efeito de pioglitazona sobre o restabelecimento yoimbina-induzido do comportamento de busca por etanol
Média (±SEM) Número de Recompensas (30 min)
100
80
60
40
20
0
EtOH 10%
Ext
0.0
10
30
Pio
**
Yoimbina 0.125
mg/kg

FIG. 5

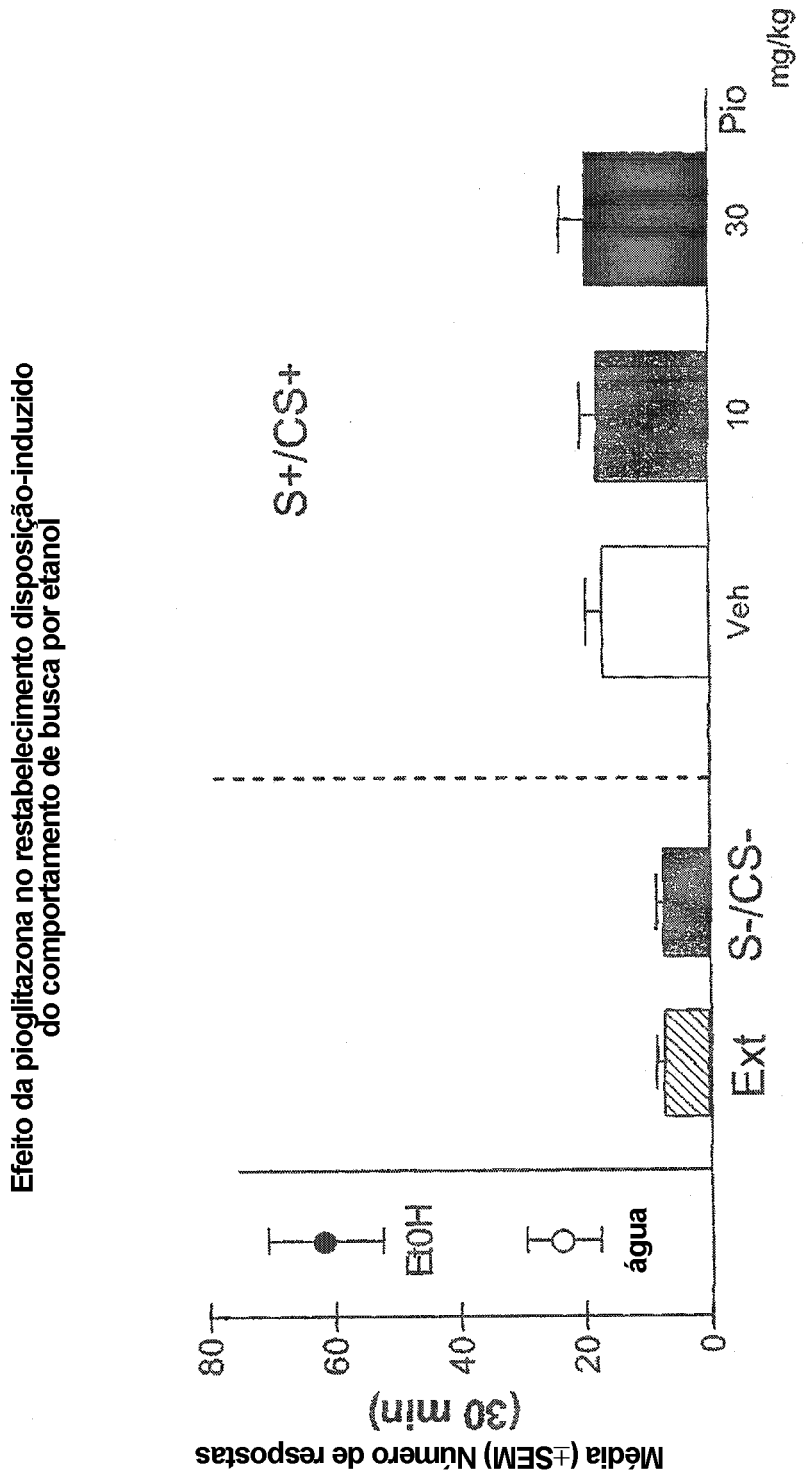

Efeito da pioglitazona no restabelecimento disposição-induzido do comportamento de busca por etanol
Média (±SEM) Número de respostas (30 min)
80
60
40
20
0
EtOH
água
Ext
S-/CS-
S+/CS+
Veh
10
30
Pio
mg/kg

FIG. 6

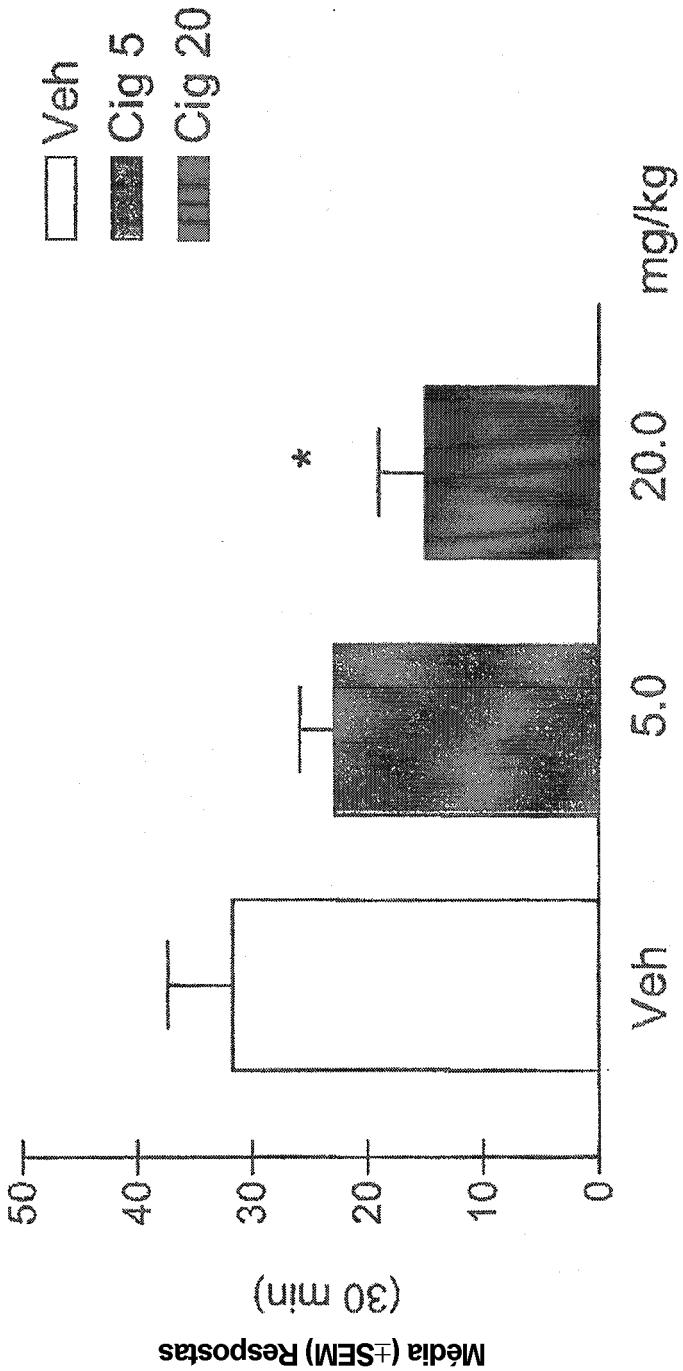

Veh
Cig 5
Cig 20
Média (±SEM) Respostas
(30 min)
50
40
30
20
10
0
Veh
5.0
20.0
mg/kg
*

FIG. 7

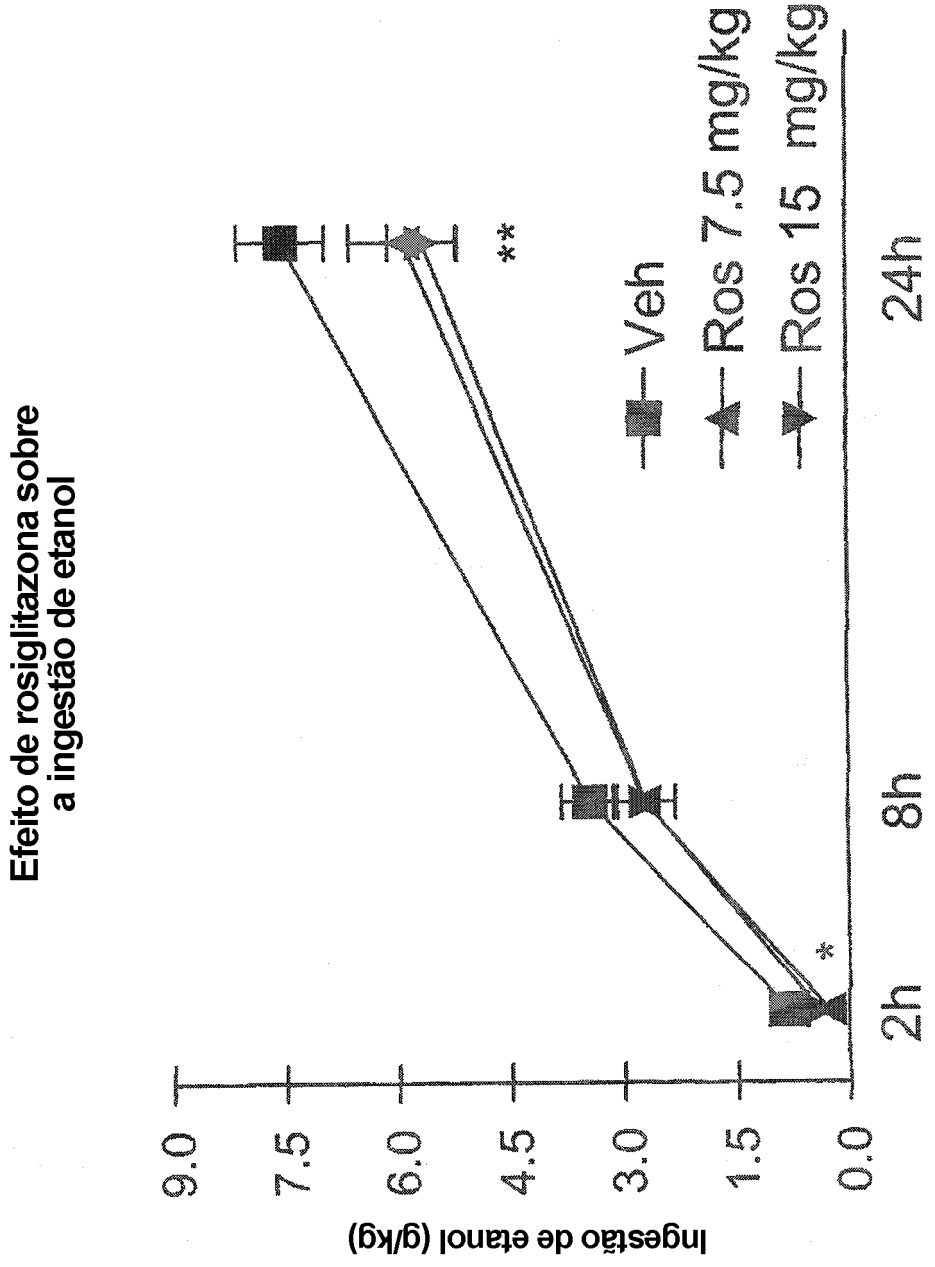

Efeito de rosiglitazona sobre
a ingestão de etanol
Ingestão de etanol (g/kg)
9.0
7.5
6.0
4.5
3.0
1.5
0.0
2h
8h
24h
*
**
Veh
Ros 7.5 mg/kg
Ros 15 mg/kg

FIG. 8

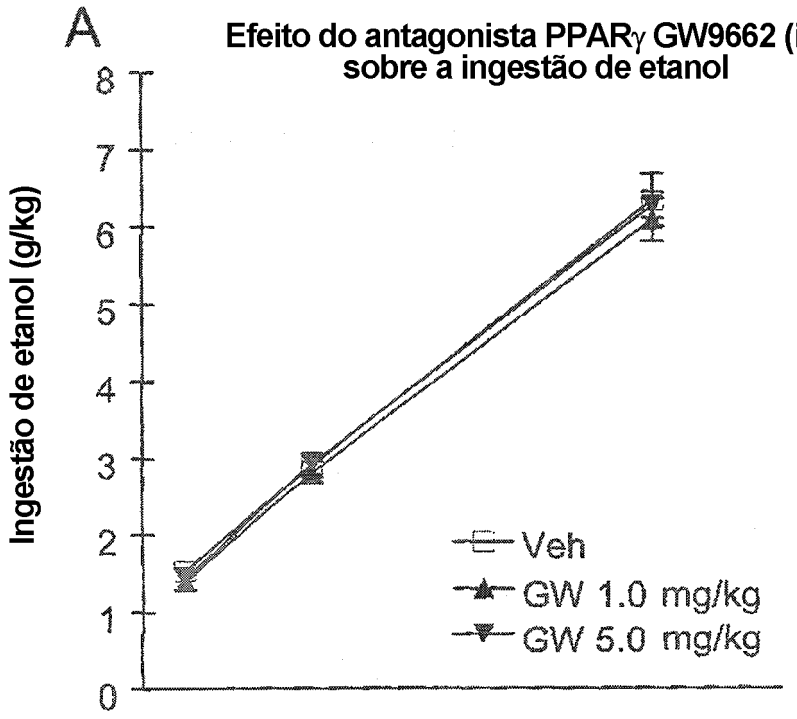

A
Efeito do antagonista PPARγ GW9662 (i.p.)
sobre a ingestão de etanol
Ingestão de etanol (g/kg)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Veh
GW 1.0 mg/kg
GW 5.0 mg/kg

FIG. 9A

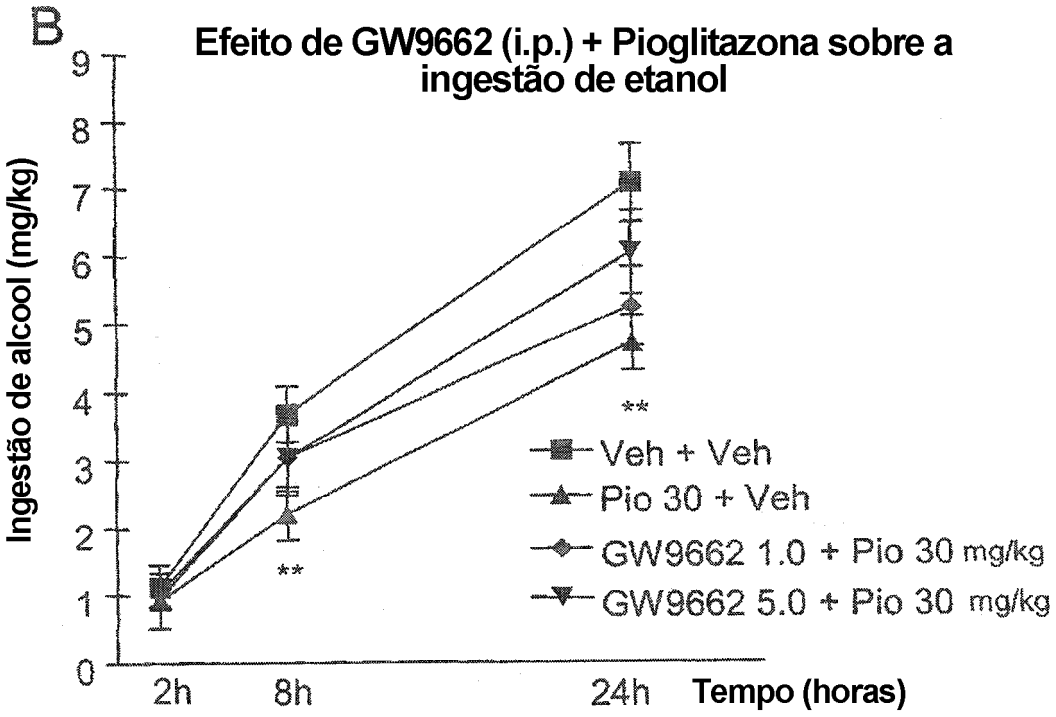

B
Efeito de GW9662 (i.p.) + Pioglitazona sobre a
ingestão de etanol
Ingestão de alcool (mg/kg)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
**
**
Veh + Veh
Pio 30 + Veh
GW9662 1.0 + Pio 30 mg/kg
GW9662 5.0 + Pio 30 mg/kg
2h
8h
24h
Tempo (horas)

FIG. 9B

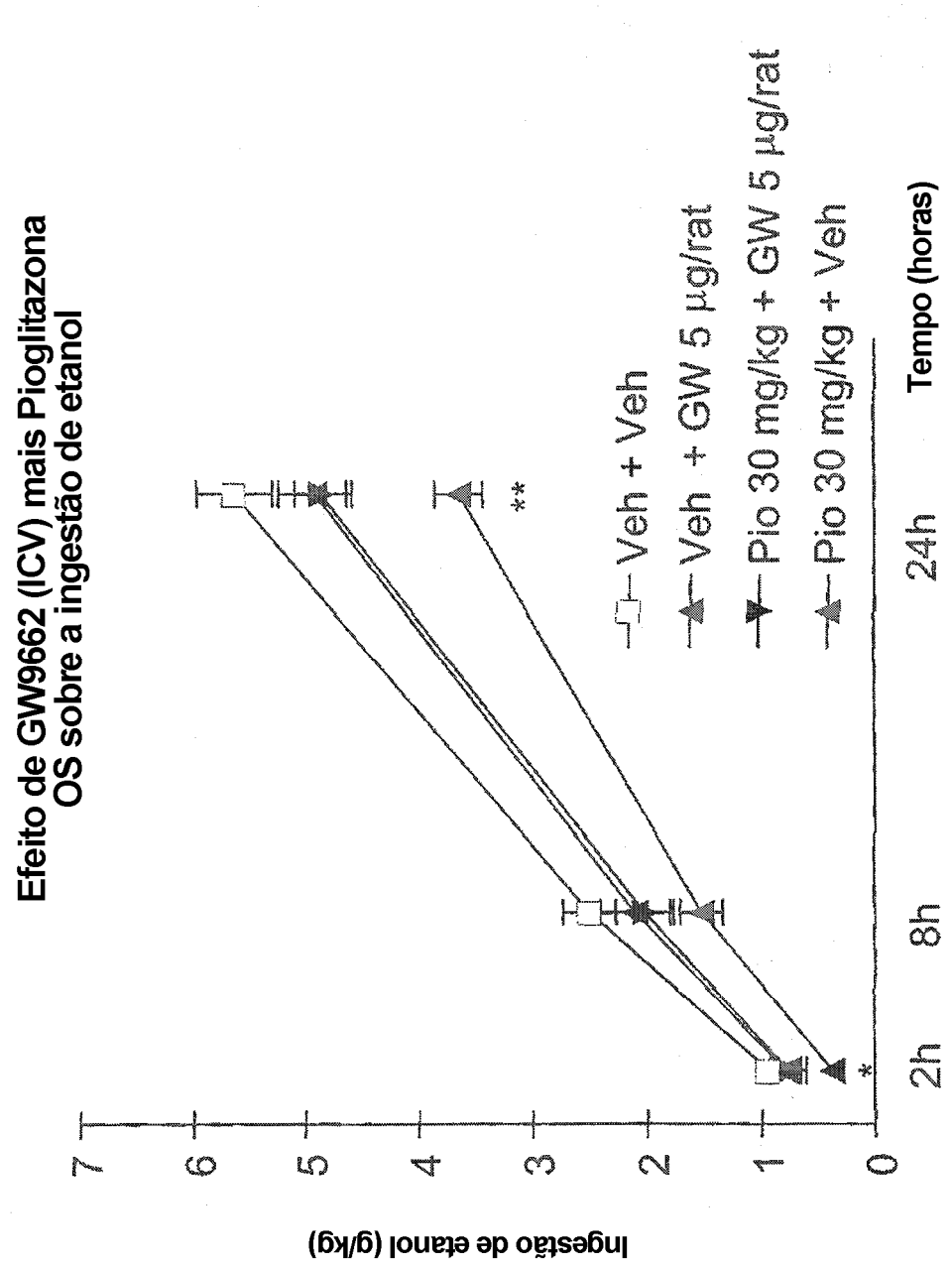

Efeito de GW9662 (ICV) mais Pioglitazona
OS sobre a ingestão de etanol
Ingestão de etanol (g/kg)
0
1
2
3
4
5
6
7
2h
8h
24h
Tempo (horas)
Veh + Veh
Veh + GW 5 µg/rat
Pio 30 mg/kg + GW 5 µg/rat
Pio 30 mg/kg + Veh
*
**

FIG. 10

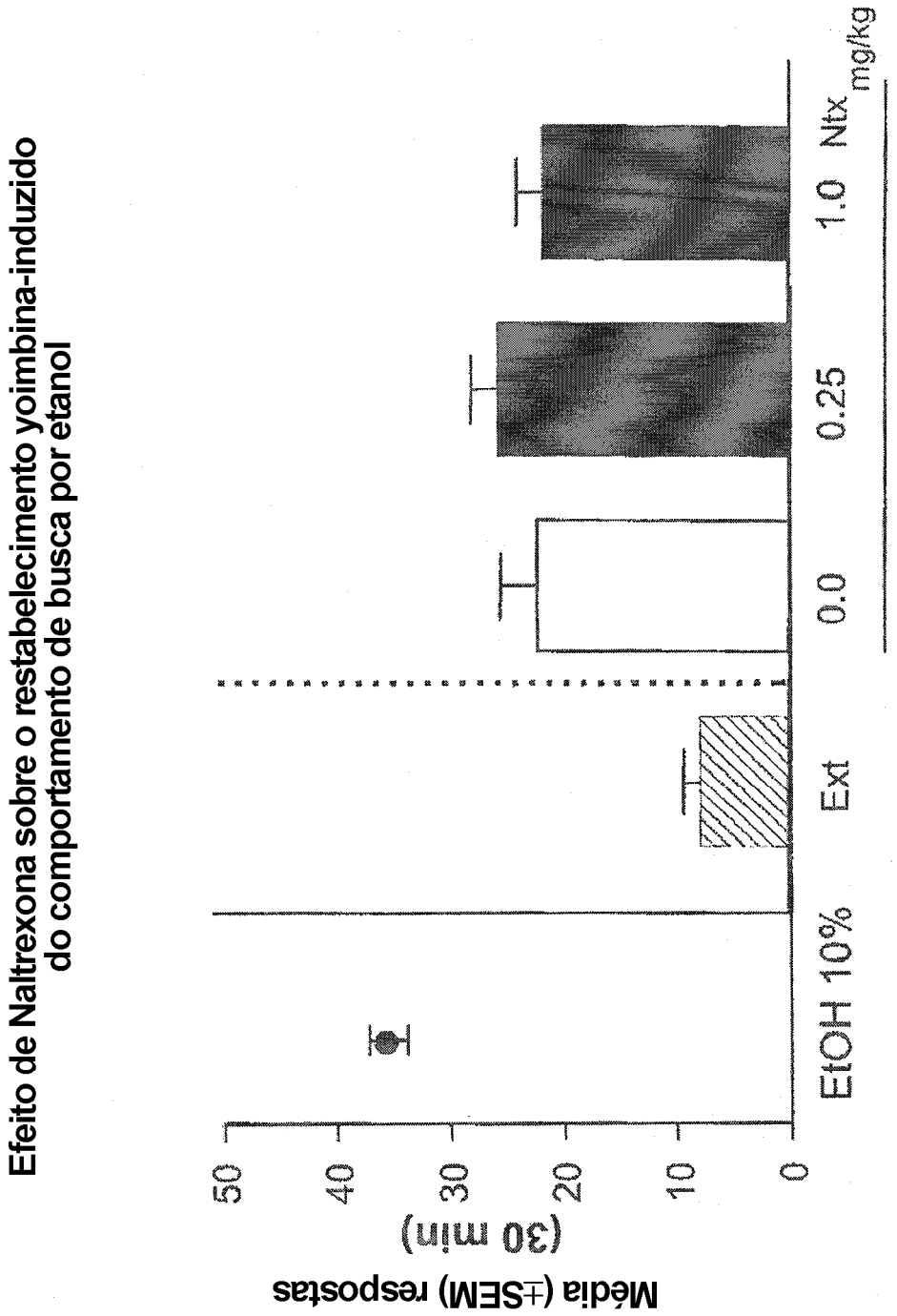

Efeito de Naltrexona sobre o restabelecimento yoimbina-induzido
do comportamento de busca por etanol
Média (±SEM) respostas
(30 min)
50
40
30
20
10
0
EtOH 10%
Ext
0.0
0.25
1.0
Ntx mg/kg
yoimbina 0.125

FIG. 11

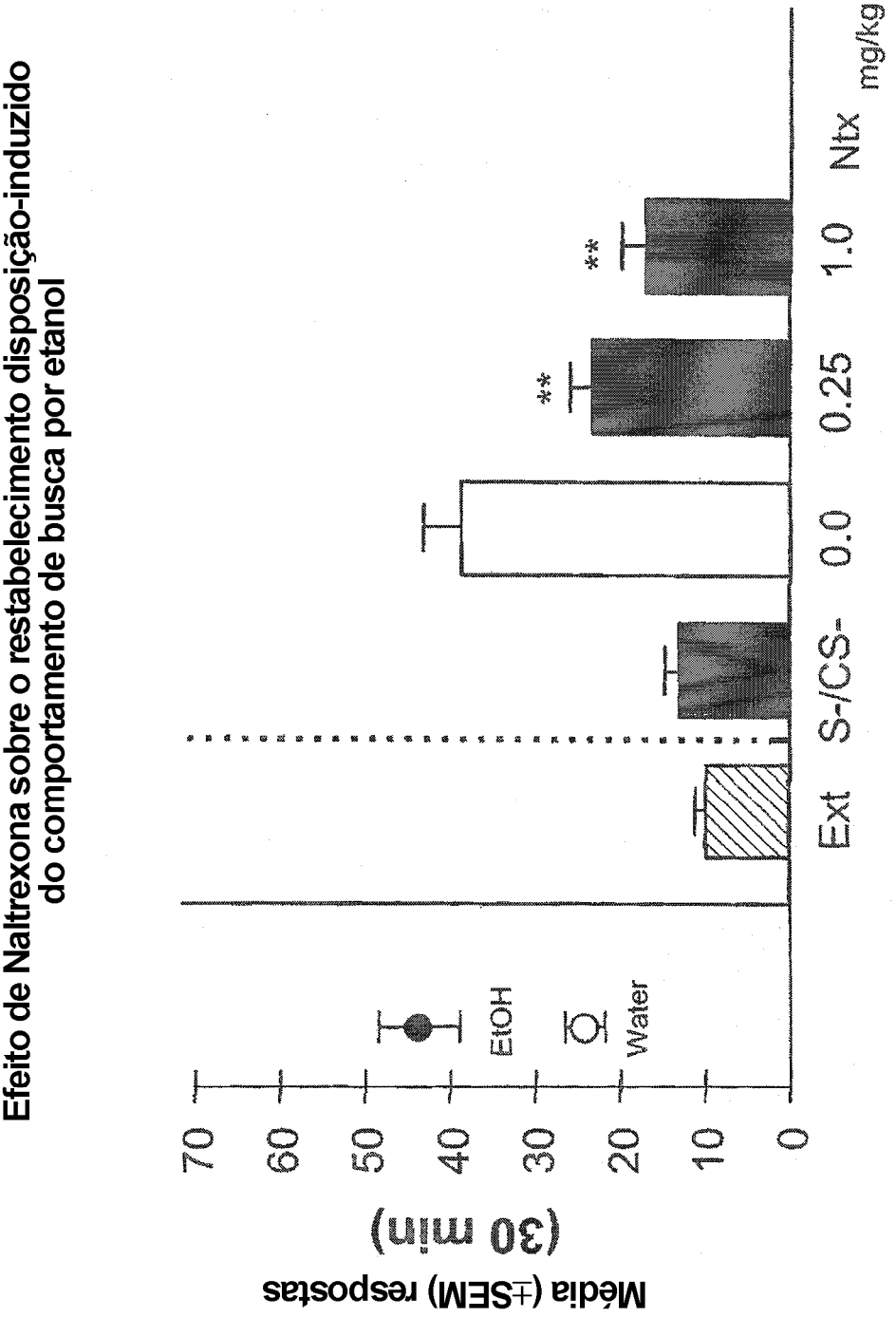

Efeito de Naltrexona sobre o restabelecimento disposição-induzido do comportamento de busca por etanol
Média (±SEM) respostas (30 min)
70
60
50
40
30
20
10
0
EtOH
Water
Ext
S-/CS-
0.0
0.25
1.0
Ntx mg/kg
**
**

FIG. 12

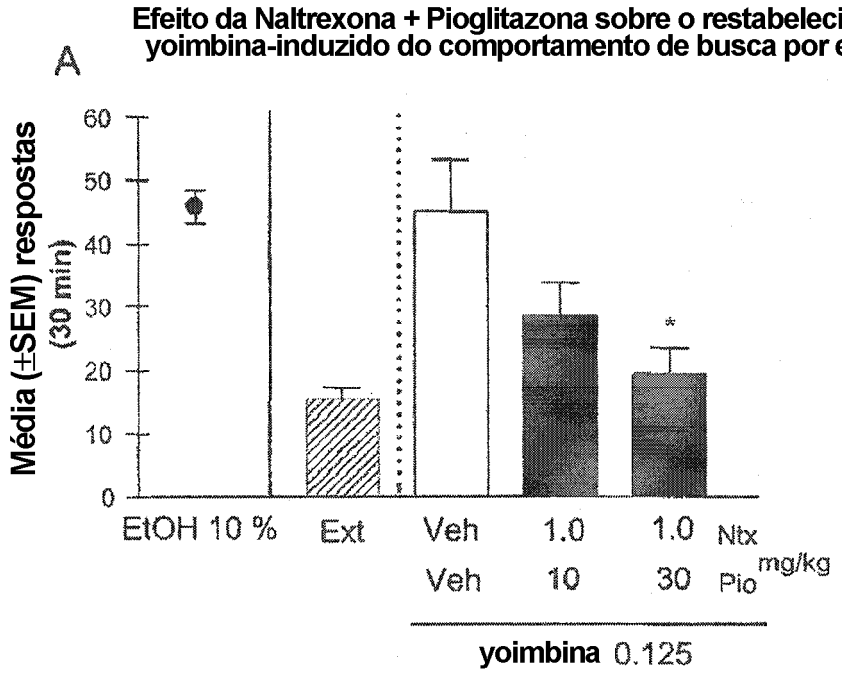


FIG. 13A

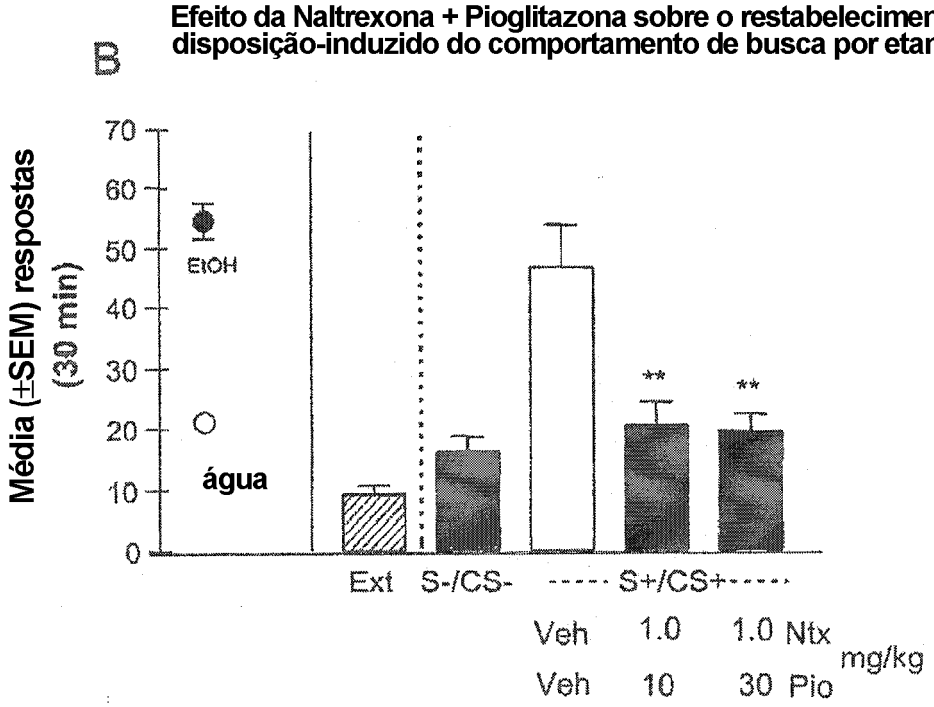


FIG. 13B

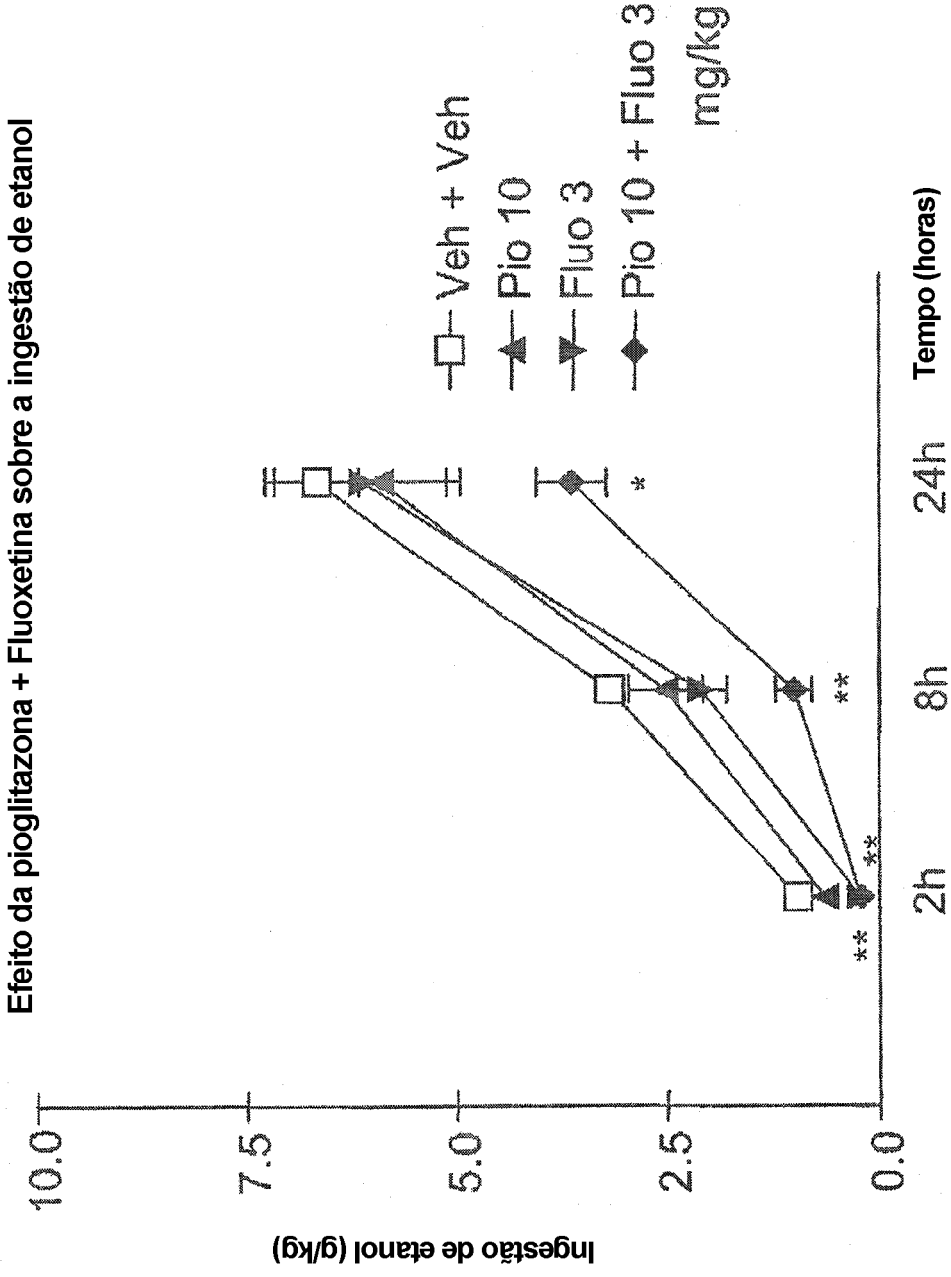

Efeito da pioglitazona + Fluoxetina sobre a ingestão de etanol
Ingestão de etanol (g/kg)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Veh + Veh
Pio 10
Fluo 3
Pio 10 + Fluo 3
mg/kg
*
**
**
**
2h
8h
24h
Tempo (horas)

FIG. 14

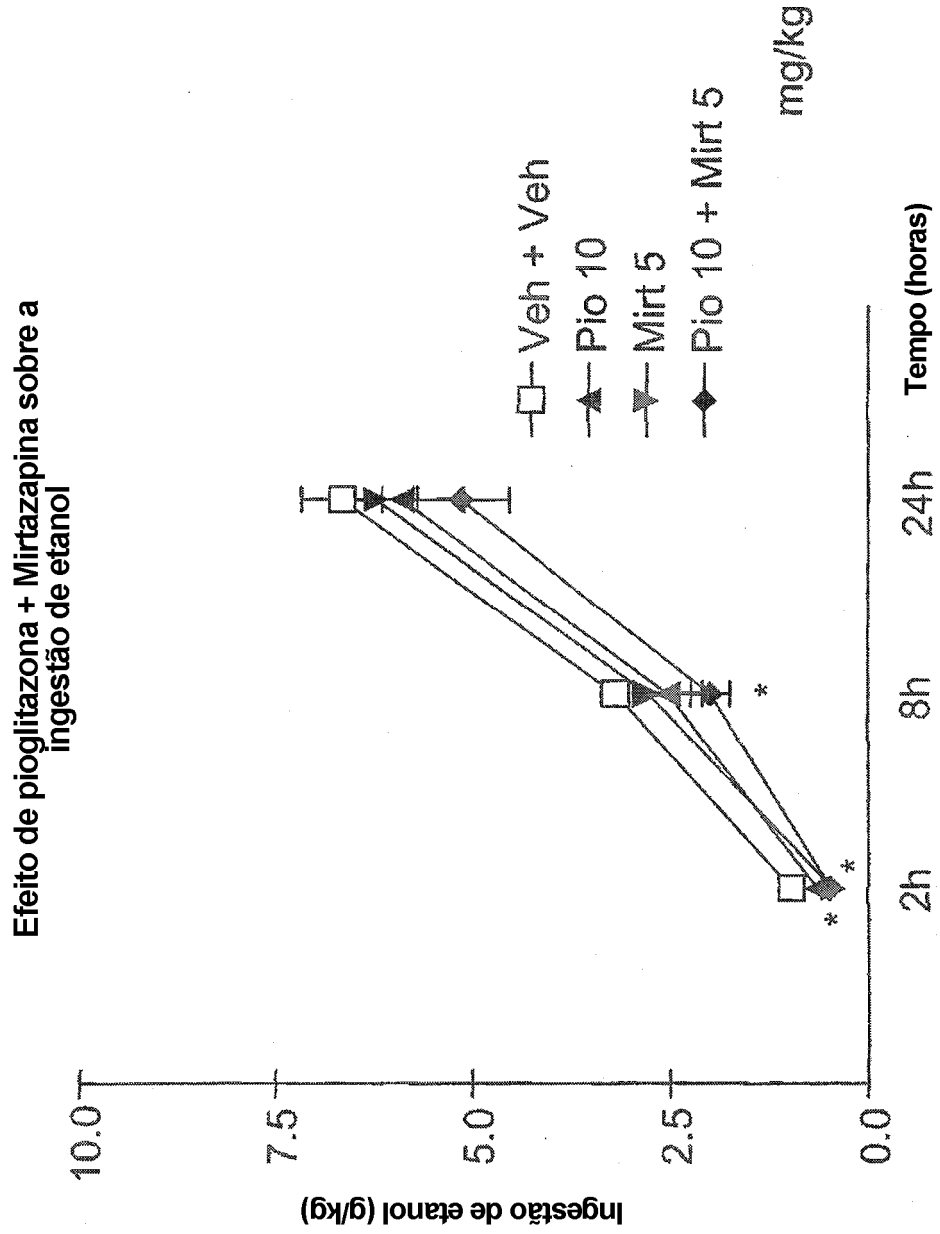

Efeito de pioglitazona + Mirtazapina sobre a ingestão de etanol
Ingestão de etanol (g/kg)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
2h
8h
24h
Tempo (horas)
Veh + Veh
Pio 10
Mirt 5
Pio 10 + Mirt 5
mg/kg
*
*
*

FIG. 15

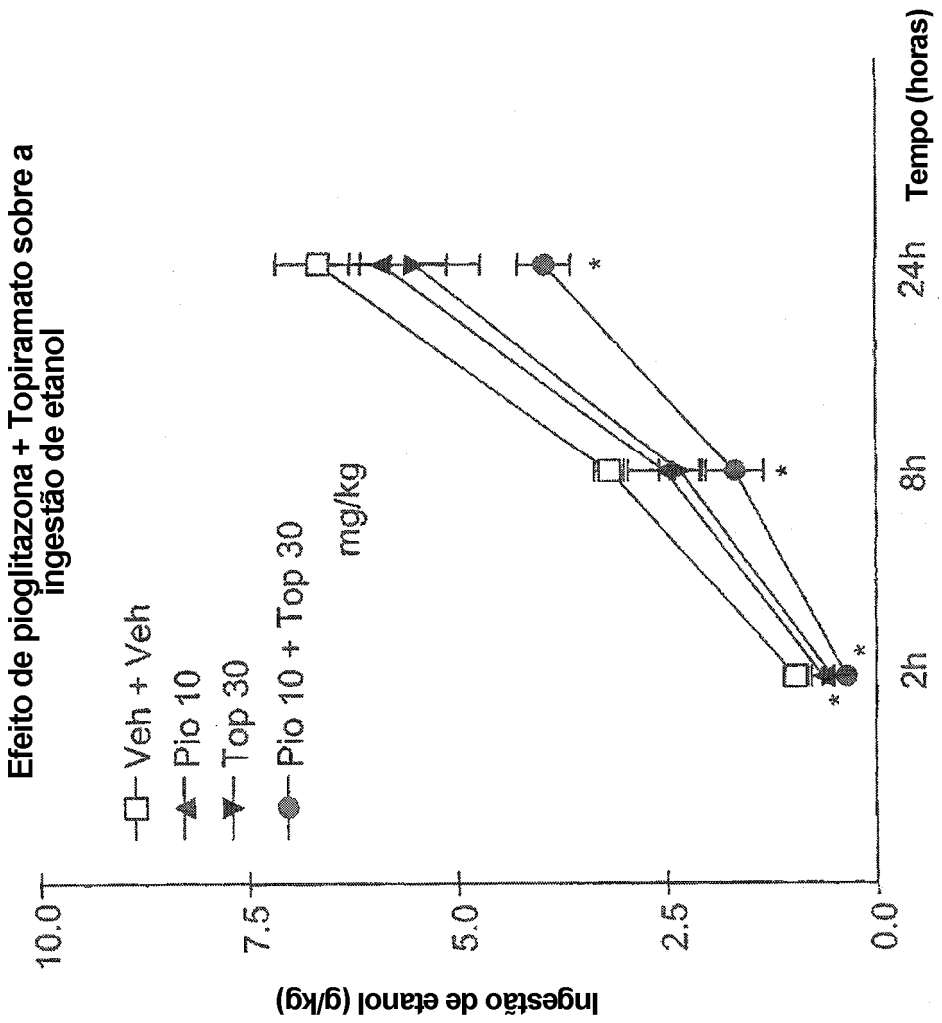

Efeito de pioglitazona + Topiramato sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Pio 10
Top 30
Pio 10 + Top 30
mg/kg
Ingestão de etanol (g/kg)
10,0
7,5
5,0
2,5
0,0
2h
8h
24h
Tempo (horas)
*

FIG. 16

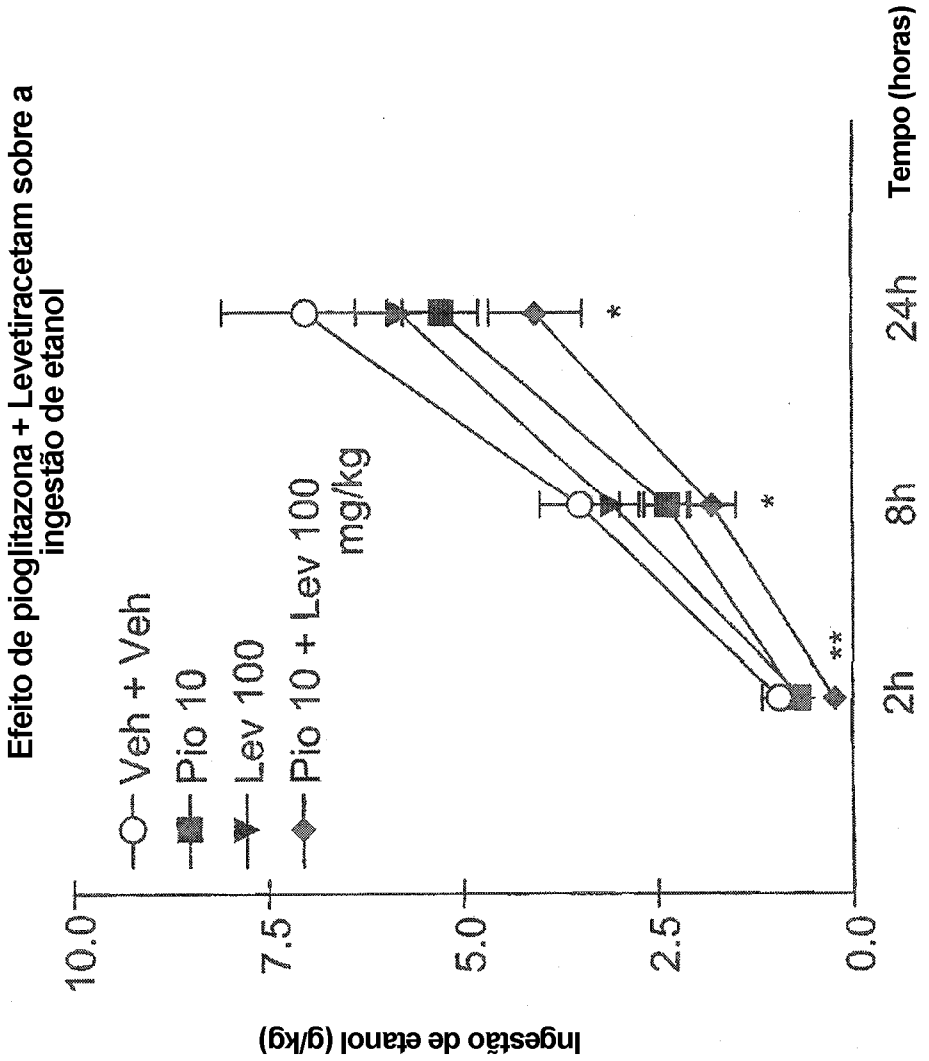

Efeito de pioglitazona + Levetiracetam sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Pio 10
Lev 100
Pio 10 + Lev 100 mg/kg
Ingestão de etanol (g/kg)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
2h
8h
24h
Tempo (horas)
*
*
**

FIG. 17

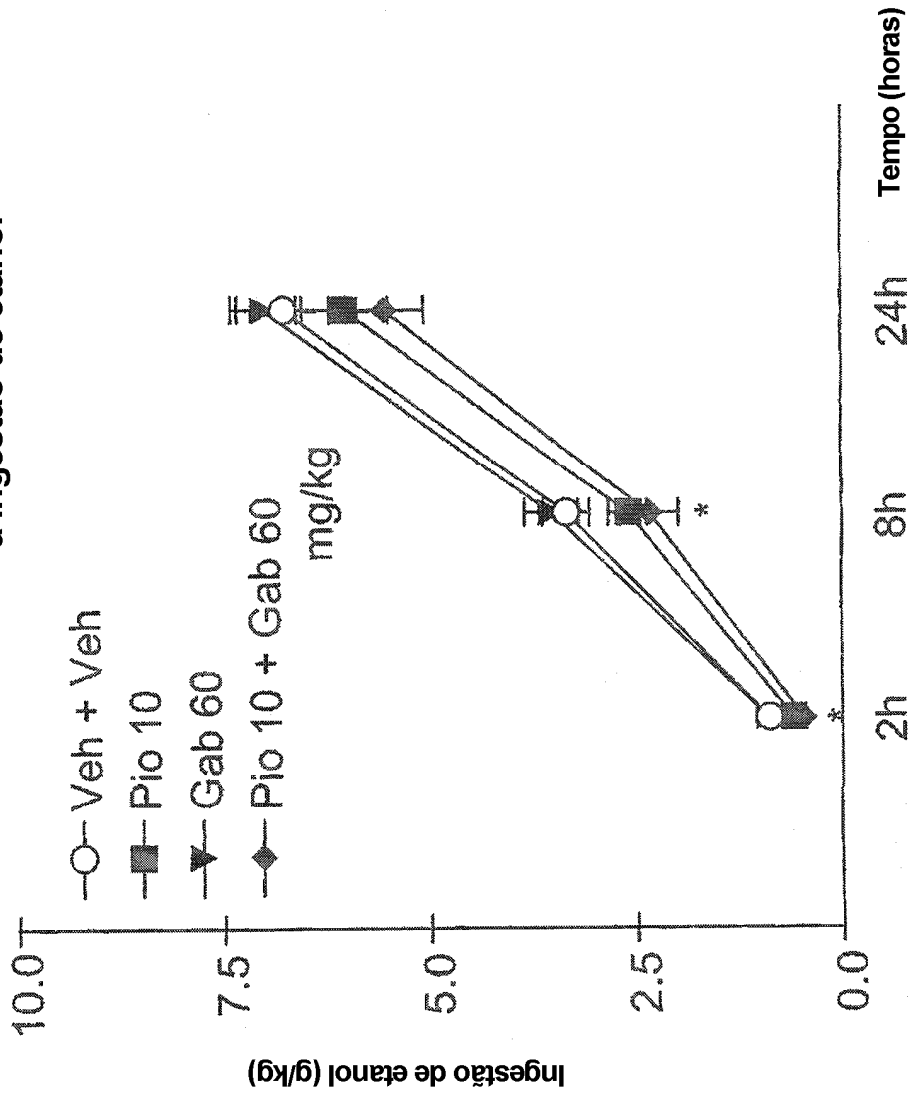

Efeito de pioglitazona + Gabapentina sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Pio 10
Gab 60
Pio 10 + Gab 60
mg/kg
Ingestão de etanol (g/kg)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
2h
8h
24h
Tempo (horas)
*
*

FIG. 18

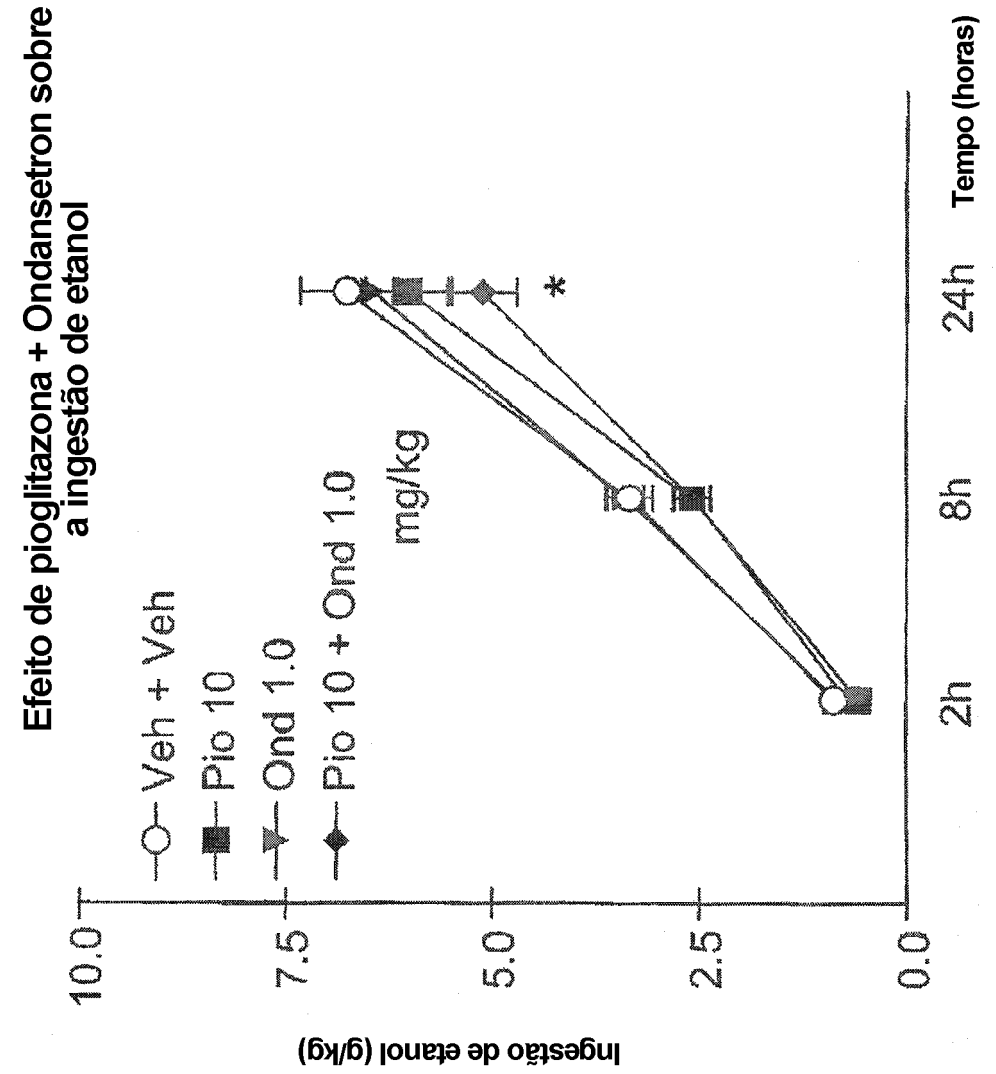

Efeito de pioglitazona + Ondansetron sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Pio 10
Ond 1.0
Pio 10 + Ond 1.0
mg/kg
*
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
Ingestão de etanol (g/kg)
2h
8h
24h
Tempo (horas)

FIG. 19

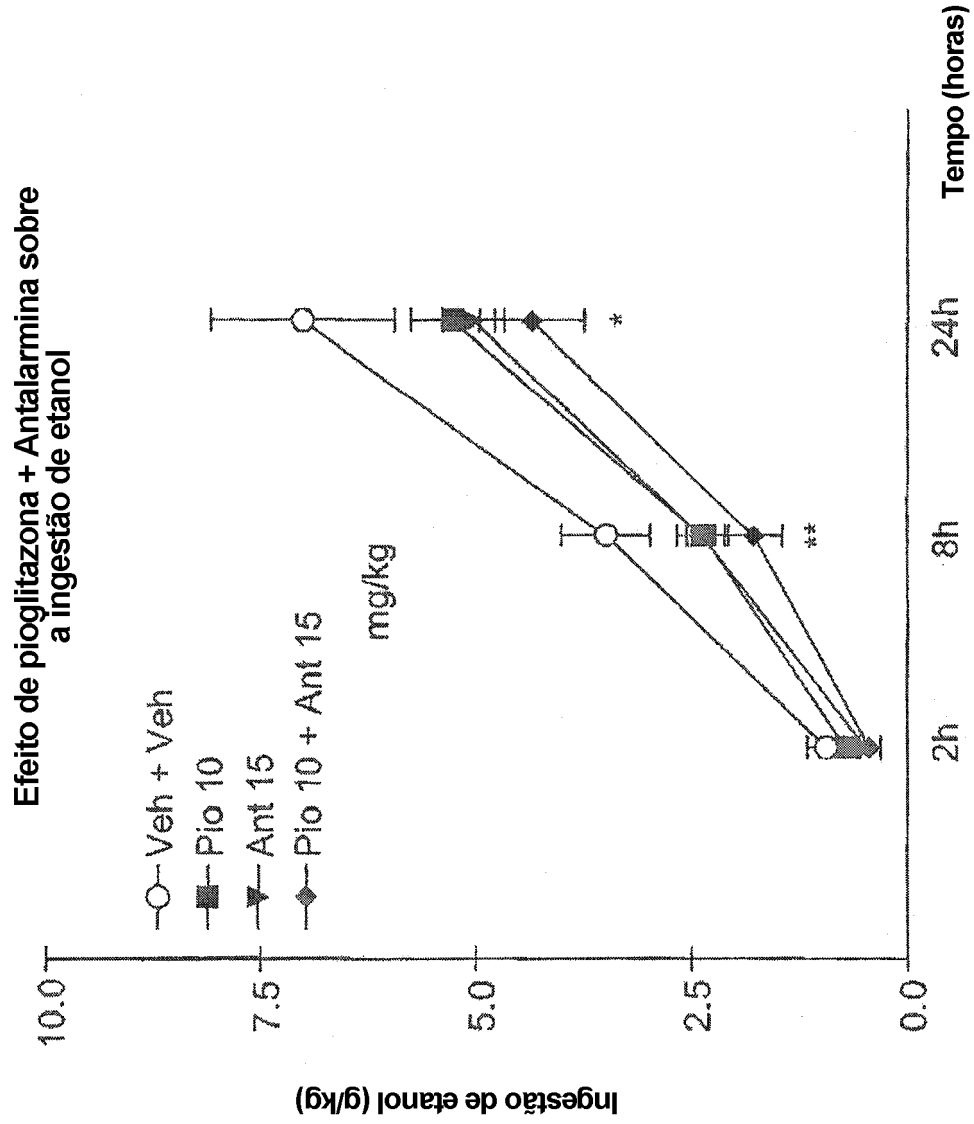

Efeito de pioglitazona + Antalarmina sobre a ingestão de etanol
Veh + Veh
Pio 10
Ant 15
Pio 10 + Ant 15
mg/kg
Ingestão de etanol (g/kg)
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
2h
8h
24h
Tempo (horas)
*
**

FIG. 20

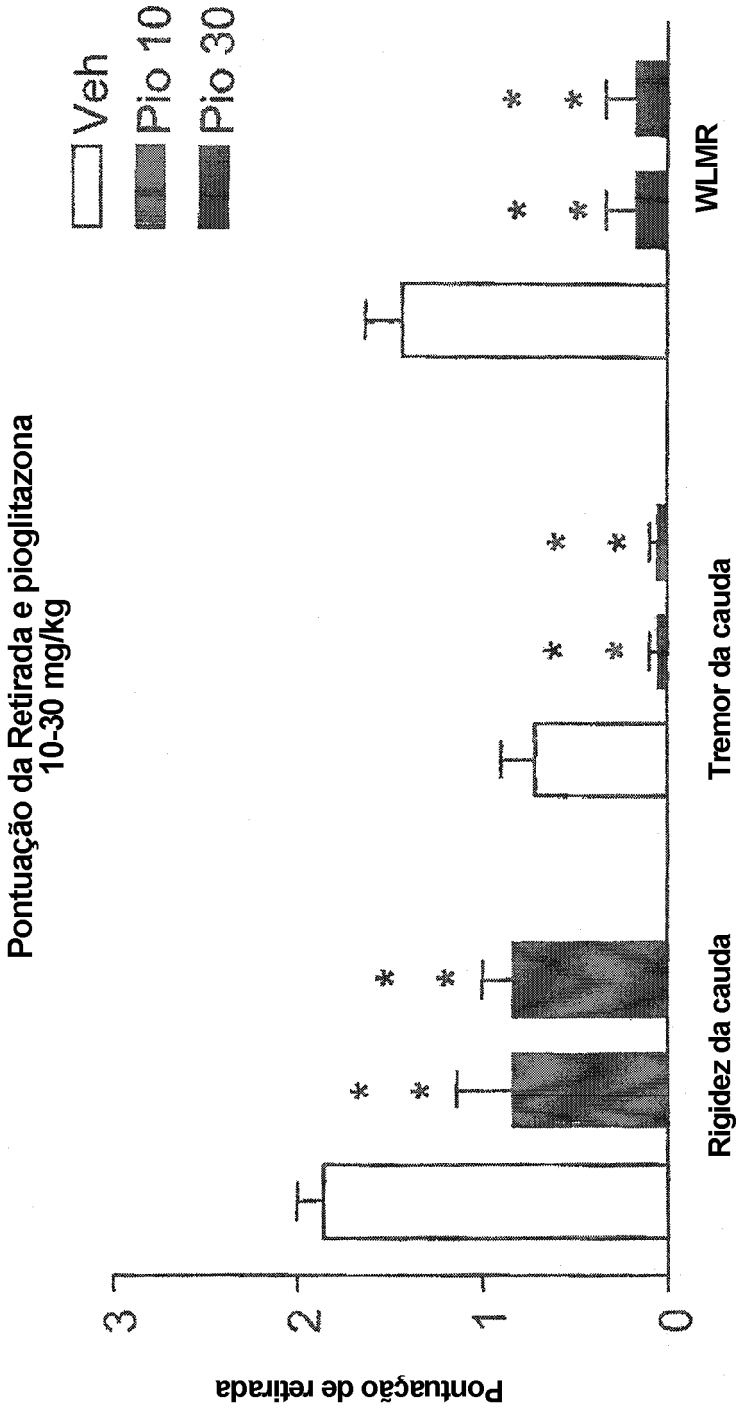

Pontuação da Retirada e pioglitazona
10-30 mg/kg
Veh
Pio 10
Pio 30
Pontuação de retirada
3
2
1
0
Rigidez da cauda
Tremor da cauda
WLMR
*

FIG. 21

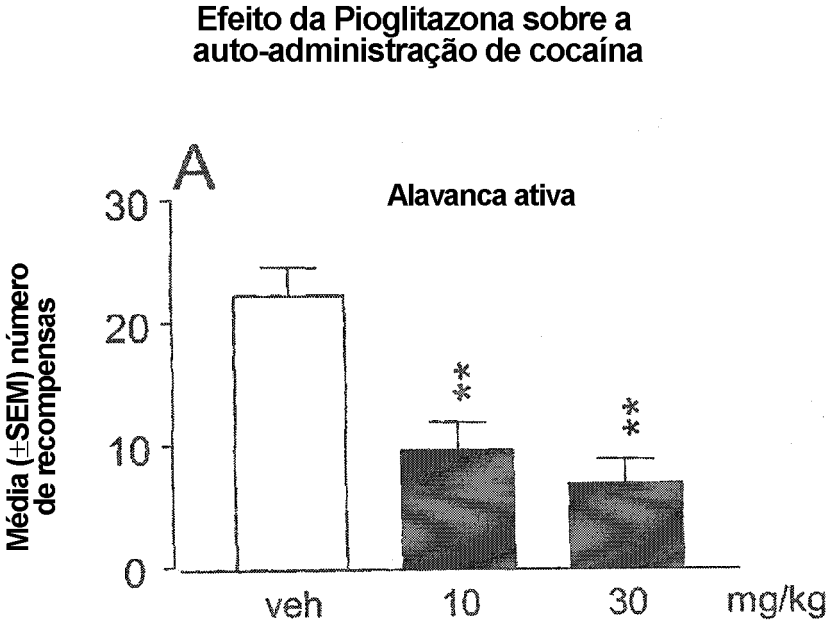


FIG. 22A

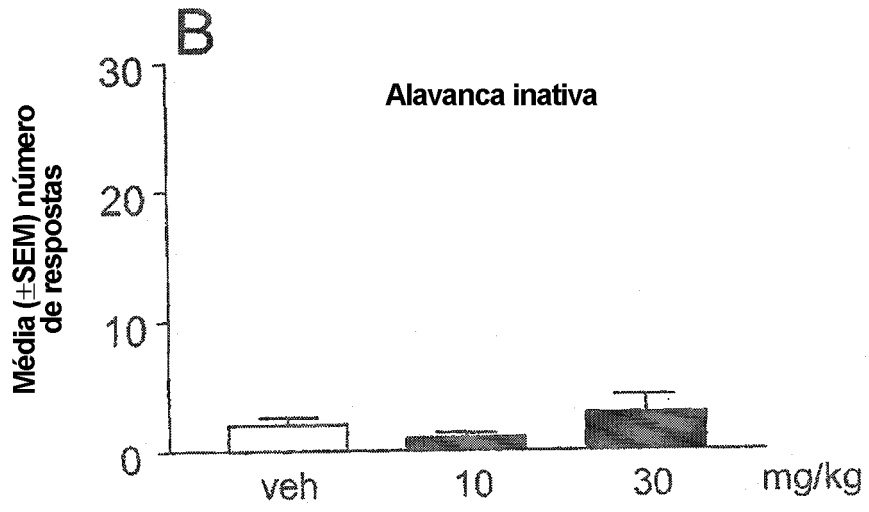


FIG. 22B

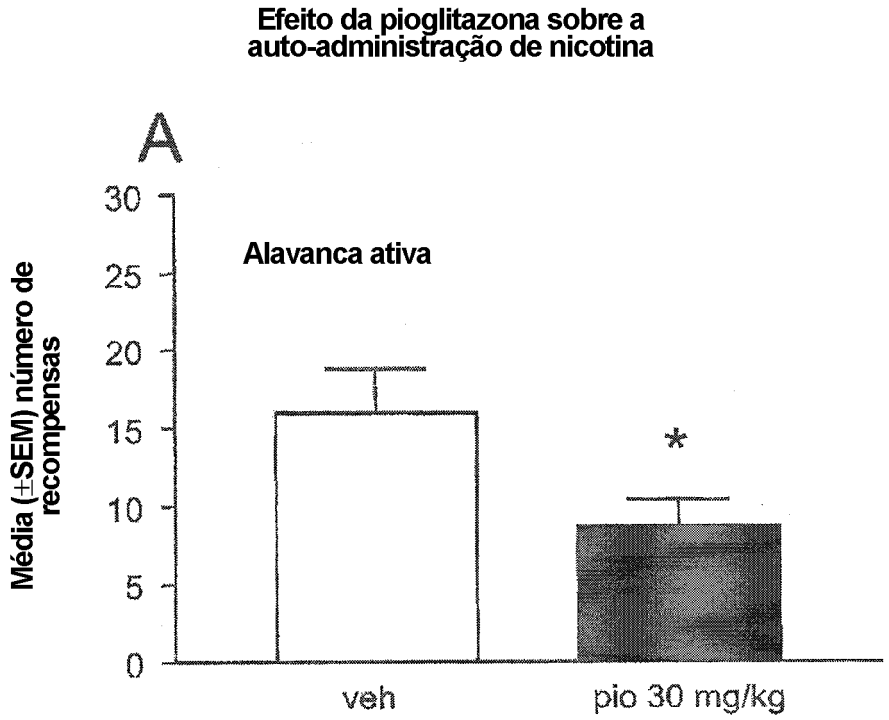


FIG. 23A

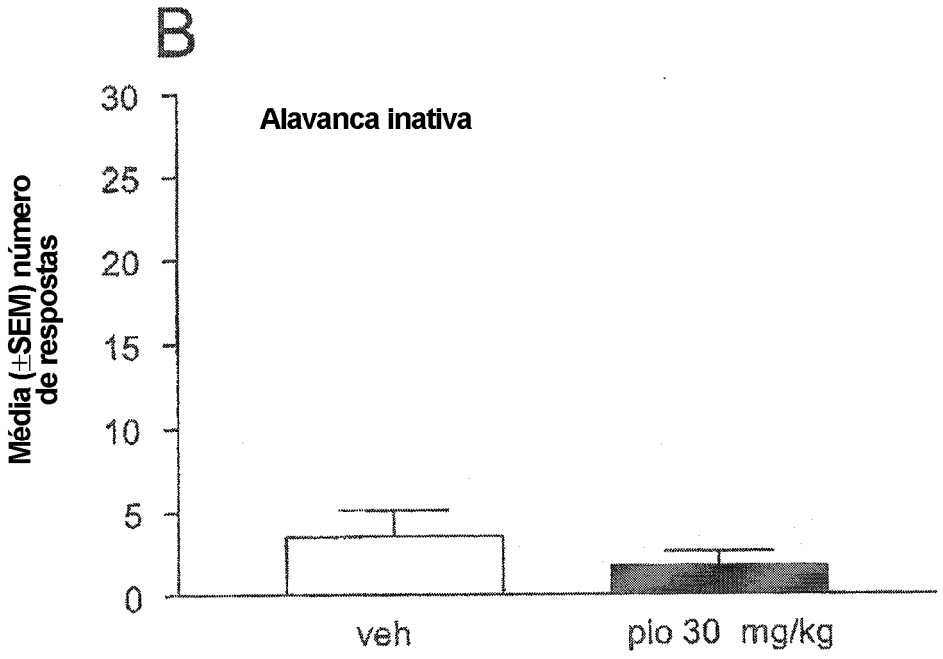


FIG. 23B