

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 370 276**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/454** (2006.01)  
**A61P 25/30** (2006.01)  
**A61P 25/32** (2006.01)  
**A61P 25/34** (2006.01)  
**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07830236 .1**  
96 Fecha de presentación: **16.10.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2089030**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.08.2009**

54 Título: **AGENTE PARA LA PROFILAXIS O EL TRATAMIENTO DE ALCOHOLISMO O DROGODEPENDENCIA.**

30 Prioridad:  
**16.10.2006 EP 06122336**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.12.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.12.2011**

73 Titular/es:  
**Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation**  
**2-6-18, Kitahama, Chuo-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:  
**TESHIMA, Koji;**  
**CICCOCIO PPO, Roberto y**  
**MASSI, Maurizio**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 370 276 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Agente para la profilaxis o el tratamiento de alcoholismo o drogodependencia.

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente para la profilaxis o el tratamiento de abuso y dependencia de sustancias, que comprende un agonista receptor ORL-1 como principio activo.

**Técnica anterior**

10 Después de la clonación de los receptores  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ , el receptor opioide tipo 1 (ORL-1) se clonó como cuarto miembro de la familia de receptores opioides en 1994 (*FEBS Lett.* 347, 284-288, 1994, *FEBS Lett.* 341, 33-38, 1994). Aunque el receptor ORL-1 presenta aproximadamente 60% de homología con otros receptores opioides, es claramente diferente de otros receptores opioides, porque el antagonista del receptor opioide no selectivo, naloxona, no se une al receptor ORL-1 (*FEBS Lett.* 341, 33-38, 1994). Aunque el receptor ORL-1 se expresa en los órganos periféricos tales como los intestinos, el bazo, etcétera, se expresa además extensamente en el sistema nervioso central, especialmente en la corteza cerebral, hipocampo, hipotálamo, amígdalas y médula espinal (*Eur. J. Pharmacol.* 340, 1-15, 1997, *Pharmacol. Rev.* 53, 381-415, 2001).

15 En 1995, el ligando endógeno para el receptor ORL-1 fue identificado por dos grupos de investigación diferentes en Francia y Suiza al mismo tiempo, y se denominó nociceptina (*Nature* 377, 532-535, 1995) y orfanina FQ (*Science* 270, 792,794, 1995), respectivamente. Nociceptina es un péptido de 17 aminoácidos y desempeña una función importante en la función del sistema nervioso central tal como el aprendizaje, la memoria, la ansiedad y los estados de estrés (*Br. J. Pharmacol.* 129, 1261-1283, 2000).

20 El abuso y la dependencia de sustancias implican algunas de las siguientes clases de sustancias: alcohol, amfetamina, metanfetamina, cannabis (incluyendo marihuana, hachís), cocaína, alucinógenos (incluyendo LSD, mescalina, MDMA), nicotina, opioides (incluyendo morfina, heroína, codeína, metadona), fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas (incluyendo diazepam, triazolam), inhalantes (incluyendo tolueno, diluyente para pinturas).

25 Es sabido que la nociceptina, antagonista endógeno para el receptor ORL-1, es eficaz en la dependencia del alcohol (Ciccocioppo *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl). 141, 220-224, 1999; Ciccocioppo *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 172, 170-178, 2004; Martin-Fardon *et al.*, *NeuroReport.* 11, 1939-1943, 2000), la dependencia de la morfina o la cocaína (Sakoori *et al.*, *Psychopharmacology* (Berl) 172, 129-136, 2004), dependencia de la metanfetamina (Zhao *et al.*, *NeuroReport.* 14, 2383-2385, 2003).

30 Además, la buprenorfina, un agonista parcial en receptores opioides  $\mu$  y receptores ORL-1, se ha utilizado en tratamiento clínico para el tratamiento de la dependencia de la heroína en numerosos países incluyendo los Estados Unidos, Australia, Suecia y Francia (Kakko *et al.*, *Lancet* 361, 662-668, 2003; Ling *et al.*, *Addiction* 93, 475-486, 1998). La buprenorfina reduce también el consumo de cocaína en pacientes ambulatorios que dependientes dobles de opiáceos y cocaína (Montoya *et al.*, *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 34-48, 2004; Schottenfeld *et al.*, *Biol. Psychiatry* 34, 66-74, 1993). Más recientemente, se han acumulado pruebas en apoyo de su eficacia para el tratamiento de abuso y  
35 dependencia del alcohol (Ciccocioppo *et al.*, *Biol. Psychiatry* 61, 4-12, 2007).

40 Por consiguiente es de esperar que un agonista del receptor ORL-1 de pequeño tamaño molecular sea eficaz en la profilaxis o tratamiento del abuso o dependencia de sustancias. Sin embargo, el primer agonista sintetizado Ro64-6198 del receptor ORL-1 no logró disminuir el consumo de alcohol, sino aumentarlo a grandes dosis (Economidou *et al.*, *Peptides* 27, 3299-3306, 2006). Este efecto fue inducido probablemente por su actividad agonista residual en receptores opioides  $\mu$ .

El compuesto de la presente invención mencionado a continuación, a saber, (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida (el mismo que 2-{3-[1-((1R)-acenaften-1-il) piperidin-4-il]-2, 3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il)-N-metilacetamida), es otro agonista que posee afinidad selectiva muy alta para los receptores ORL-1 (publicación WO 03/082333).

45 Teshima Koji *et al.*: "Nonphotic entrainment of the circadian body temperatura rhythm by the selective ORL1 receptor agonist W-212393 in rats" *British JOURNAL OF PHARMACOLOGY*, vol. 146, nº 1, septiembre de 2005 (2005-09), páginas 33-40, da a conocer la acción del compuesto agonista del receptor ORL-1 ((R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida (W-212393)) o el ritmo circadiano de temperatura corporal en ratas y similares.

50 El documento WO 99/36421 divulga un compuesto 4-(2-ceto-1-bencimidacolidinil)piperidina, y da a conocer que el compuesto es útil como agonista del receptor ORL-1.

El documento WO 2005/028466 divulga derivados de bencimidazolona y quinazolinona y da a conocer que los

compuestos son útiles como agonistas del receptor ORL-1.

### Descripción de la invención

5 Los presentes inventores han evaluado la eficacia del agonista del receptor ORL-1, (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida, en el modelo de rata con dependencia del alcohol y descubrieron que este compuesto inhibe significativamente el consumo de alcohol de dicho modelo de rata. Estudios adicionales han dado como resultado la conclusión de la presente invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona lo siguiente:

- 10 1. (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis o el tratamiento del abuso y la dependencia de sustancias.
2. El compuesto del apartado 1 mencionado anteriormente, en el que el abuso y la dependencia de sustancias se selecciona de abuso y dependencia de alcohol, anfetaminas, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, nicotina, opioides, fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas o inhalantes.
- 15 3. El compuesto del apartado 1 mencionado anteriormente, en el que el abuso y la dependencia de sustancias es abuso y dependencia del alcohol.
4. El compuesto del apartado 1 mencionado anteriormente para su uso en la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol.
5. El compuesto del apartado 1 mencionado anteriormente para su uso en
  - (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol; y
  - 20 (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol.
6. El compuesto del apartado 1 mencionado anteriormente para su uso en
  - (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol;
  - (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol; y
  - (iii) la supresión de recaídas provocadas por estados de estrés.
- 25 7. Un agente que comprende (R)-2-{3-[1-(acenaften-1-il)piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como principio activo para su uso en la profilaxis o tratamiento de abuso y dependencia de sustancias.
8. El agente del apartado 7 mencionado anteriormente, en el que el abuso y la dependencia de sustancias se seleccionan de abuso y dependencia del alcohol, anfetaminas, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, nicotina, opioides, fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas o inhalantes.
- 30 9. El agente del apartado 7 mencionado anteriormente, en el que el abuso y la dependencia de sustancias es abuso y dependencia del alcohol.
10. El agente del apartado 7 mencionado anteriormente para su uso en la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol.
- 35 11. El agente del apartado 7 mencionado anteriormente para su uso en
  - (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol; y
  - (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol.
12. El agente farmacéutico del apartado 7 mencionado anteriormente para su uso en
  - (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol;
  - 40 (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol; y
  - (iii) la supresión de recaídas provocadas por estados de estrés.

**Breve descripción de los dibujos**

La Fig. 1 presenta un protocolo de ensayo de abstinencia de alcohol.

La Fig. 2 presenta la acción del compuesto A sobre el síndrome de abstinencia de alcohol.

La Fig. 3 presenta un protocolo de ensayo de la medición del consumo de etanol en ratas msP.

5 La Fig. 4 presenta la acción del compuesto A sobre el consumo de etanol en ratas msP.

La Fig. 5 presenta un protocolo de ensayo de recaída inducida por yohimbina en ratas msP.

La Fig. 6 presenta la acción del compuesto A sobre la recaída inducida por yohimbina en ratas msP.

La Fig. 7 presenta un protocolo de ensayo de la preferencia de lugar condicionada en ratas msP.

La Fig. 8 presenta la acción del compuesto A sobre la preferencia de lugar condicionada en ratas msP.

10 **Efecto de la invención**

La presente invención proporciona un agente eficaz en la profilaxis o tratamiento del abuso o la dependencia de sustancias. Más específicamente, la presente invención proporciona un agente farmacéutico útil para la profilaxis o tratamiento del consumo excesivo de alcohol y de la dependencia del alcohol, así como un agente farmacéutico útil para la profilaxis o el tratamiento del abuso y la dependencia de otras sustancias como anfetamina, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, nicotina, opioides, fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas e inhalantes.

15

**Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La presente invención se explica con detalle a continuación.

En la presente invención, la “el abuso y la dependencia de sustancias” incluye abuso y dependencia de alcohol, anfetamina, metanfetamina, cannabis (incluyendo marihuana, hachís), cocaína, alucinógenos (incluyendo LSD, mescalina, MDMA), nicotina, opioides (incluyendo morfina, heroína, codeína, metadona), fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas (incluyendo diazepam, triazolam), inhalantes (incluyendo tolueno, diluyente para pinturas).

20

El agente para la profilaxis o tratamiento del abuso y la dependencia de sustancias de la presente invención (denominado a veces en lo sucesivo agente farmacéutico de la presente invención) contiene el compuesto mencionado anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo.

25 Et compuesto según la presente invención puede sintetizarse siguiendo los procedimientos descritos en la publicación WO 03/082333.

En la presente memoria, (R)-2-{3-[1-acenaften-1-il]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida se denomina también a veces compuesto A. Como sal farmacéuticamente aceptable, pueden mencionarse las sales de adición de ácido con ácido inorgánico y ácido orgánico.

30 El agente farmacéutico de la presente invención puede administrarse por vía oral o no oral. La forma farmacéutica incluye comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, inyecciones, comprimidos orales, lociones, linimentos, pomadas, supositorios y similares. Estos pueden formularse por técnicas utilizadas generalmente.

La cantidad del compuesto de la invención o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un principio activo en estas formulaciones, es 0,1 a 100% en peso, adecuadamente 1 a 50% en peso. Además, la dosis puede determinarse adecuadamente dependiendo de los síntomas, la edad, la forma farmacéutica y similares. Para la formulación oral, la dosis normalmente es de 0,1 a 5000 mg, preferentemente de 1 a 1000 mg al día, y puede administrarse en una sola dosis o en dosis fraccionadas.

35

**Ejemplos**

La acción farmacológica del agente farmacéutico de la presente invención se explica por medio de Ejemplos Experimentales.

40

Ejemplo experimental 1: Efecto sobre el síndrome de abstinencia de alcohol en ratas Wistar.

(Método experimental)

En este estudio se utilizaron ratas Wistar macho. Según el protocolo mostrado en la Figura 1, se administró a las ratas por vía oral de 12 a 15 g de etanol / kg de peso corporal en 24 horas los días 1 y 2, y de 9 a 10 g de etanol / kg de peso

corporal en 12 horas los días 3 a 5. Se administró el compuesto A p.o. en dosis de 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal dos veces después de 2 y 7 horas de la última administración de etanol. Cuatro tipos de síntomas de abstinencia alcohólica tales como vocalización, retracción ventromedial de las patas traseras, rigidez de la cola y temblores de la cola, fueron evaluados y puntuados en la siguiente escala de 3 puntos: leve= 0, moderado=1, grave= 2.

5 (Resultados)

Como se muestra en la Figura 2, 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal del compuesto A disminuyeron de manera significativa y dependiente de la dosis las puntuaciones de la retracción de la extremidad inferior ventromedial, la rigidez de la cola y los temblores de la cola, que se observaron 8 a 12 horas después de la última administración de etanol.

Ejemplo experimental 2: Efecto sobre el consumo de alcohol en ratas msP.

10 (Método experimental)

En este estudio (*Addiction Biol.* 11, 339-355, 2006) se utilizaron ratas macho con una preferencia por el alcohol seleccionada genéticamente, conocidas como ratas Marchigiam Sardinian con preferencia por el alcohol (msP). Como se muestra en la Figura 3, se alojaron las ratas en condiciones opuestas de luz-oscuridad (luz apagada a las 8:30, luz encendida a las 20:30) y se midió el consumo de etanol cada día a libre elección entre agua y 10% de etanol. Se administró por vía oral el compuesto A en dosis de 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal durante 9 días, 1 hora antes y 8 horas después del comienzo del periodo de oscuridad.

(Resultados)

Como se muestra en la Figura 4, 0,3 y 1 mg/kg de peso corporal de compuesto A disminuyeron de manera significativa y dependiente de la dosis el consumo de alcohol en ratas msP. Este efecto fue prolongado y significativo durante 9 días después de la retirada del compuesto A.

Ejemplo experimental 3: Efecto sobre el restablecimiento de la conducta adictiva al alcohol inducida por yohimbina en ratas msP.

(Método experimental)

En este estudio se utilizaron ratas macho con una preferencia por el alcohol seleccionada genéticamente, conocidas como ratas msP (*Addiction Biol.* 11, 339-355, 2006). Como se muestra en la Figura 5, las ratas fueron adiestradas para autoadministrarse 10% de etanol (p/v) en sesiones diarias de 30 min en un programa de refuerzo de razón fija 1 (RF 1), en el que cada respuesta daba como resultado la administración de 0,1 ml de líquido. Tras la adquisición de una conducta estable de autoadministración de 10% de etanol, las ratas se sometieron a sesiones de extinción de 30 min. durante 15 días consecutivos. Las sesiones de extinción fueron idénticas a las sesiones de autoadministración de 10% de etanol, sin embargo el alcohol no estaba ya disponible. Comenzando en el día 10 de extinción, las ratas se dividieron en tres grupos con niveles similares de respuesta a 10% de etanol. Durante seis días consecutivos, 1 hora antes de la sesión de autoadministración y 8 horas después, se administró por vía oral a cada grupo de ratas el vehículo, 0,3 mg/kg de compuesto A o 1,0 mg/kg de compuesto A. Después de las sesiones de extinción, se administró a las ratas yohimbina (1,25 mg/kg, i.p.) 35 min. antes de las sesiones de prueba. La prueba de recaída de 30 min se realizó en condiciones de extinción.

Se utilizó yohimbina como estresante para este estudio, porque es sabido que la yohimbina produce estados de estrés y pseudoansiedad tanto en personas como en animales (Bremner *et al.*, 1996; Charney *et al.* 1983; Holmberg *et al.* 1963).

(Resultados)

Como se muestra en el Figura 6, el tratamiento con 1 mg/kg de compuesto A atenuó significativamente el restablecimiento de la conducta adictiva al alcohol inducida por el estado de estrés provocado por yohimbina.

Ejemplo experimental 4: Estudio de la suscitación de dependencia en ratas msP.

(Método experimental)

Se utilizó una caja con dos compartimentos dividida por una puerta de guillotina. Como se muestra en la Figura 7, los dos primeros días, se permitió a las ratas explorar la caja con la puerta de guillotina abierta durante 15 min (pre-condicionamiento). Durante los 6 días siguientes, las ratas fueron tratadas en días alternos con tres administraciones apareadas a compuesto A (0,3 y 1,0 mg/kg de peso corporal, p.o.) y tres administraciones apareadas a vehículo inmediatamente antes de ser colocadas, durante 1 hora, en la cámara asignada con la puerta de guillotina cerrada para la discriminación del compartimento apareado a droga (condicionamiento). Al día siguiente de la última sesión de condicionamiento, las ratas se colocaron durante 15 min, en la caja con la puerta abierta. Se midió el tiempo pasado en el compartimento apareado a droga.

(Resultados)

Como se muestra en la Figura 8, el compuesto A no produjo preferencia de lugar ni a 0,3 ni a 1 mg/kg de peso corporal, lo que sugiere que el compuesto A en sí mismo no suscita dependencia.

- 5 La comparación de los perfiles farmacológicos entre el compuesto A y las medicinas existentes en cuanto a la dependencia del alcohol se resume en la Tabla 1. Aunque la naltrexona y el acamprosato (comercializados ambos en Europa y en EE.UU.) son eficaces sobre el consumo excesivo de alcohol, estas medicinas son ineficaces sobre el síndrome de abstinencia de alcohol y sobre las recaídas provocadas por estados de estrés. Las benzodiazepinas, representadas por diazepam, se utilizan en el tratamiento de los síntomas de abstinencia de alcohol, pero es sabido que las propias benzodiazepinas tienen en su contra que producen dependencia por sí mismas.
- 10 Los agonistas adrenérgicos alfa-2, representados por clonidina, son también eficaces sobre el síndrome de abstinencia de alcohol (Dobrydnjov *et al.*, *Anesth. Analg.*, 98, 738-744, 2004), pero son ineficaces sobre el abuso de alcohol y sobre la recaída inducida por estados de estrés. Por otra parte, el compuesto A no sólo tiene efecto supresor en el consumo excesivo de alcohol, sino también efecto mejorador sobre el síndrome de abstinencia de alcohol y efecto supresor sobre la recaída inducida por estados de estrés. Además, el compuesto A en sí mismo no produce dependencia. A partir de
- 15 estos resultados, es de esperar que el compuesto A sea un buen agente para la profilaxis o el tratamiento de abuso y dependencia del alcohol y del abuso y dependencia de otras sustancias.

Tabla 1

	Efecto mejorador sobre el síndrome de abstinencia de alcohol	Efecto supresor sobre el consumo excesivo de alcohol	Efecto supresor sobre la recaída inducida por estados de estrés	Presencia/ausencia de dependencia
Naltrexona	ninguno	si	ninguno	ausencia
Acamprosato	ninguno	si	ninguno	ausencia
Diazepam	si	ninguno	ninguno	presencia
Clonidina	si	ninguno	ninguno	ausencia
Compuesto A	si	si	si	ausencia

Ejemplo 1: Ejemplo de formulación

- 20 (Comprimido)

Se mezclaron los siguientes ingredientes según un método convencional en un aparato convencional y se elaboraron comprimidos.

	Compuesto A	10 mg
	celulosa microcristalina	180 mg
	almidón de maíz	300 mg
	lactosa	600 mg
5	estearato de magnesio	15 mg

**Aplicación industrial**

El agente farmacéutico de la presente invención puede utilizarse como agente para la profilaxis o el tratamiento del abuso y la dependencia de sustancias.

**REIVINDICACIONES**

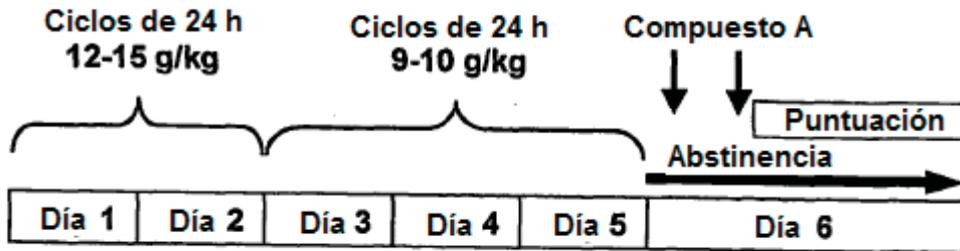
1. (R)-2-{3-[1-acenaften-1-il]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso en la profilaxis o el tratamiento del abuso y la dependencia de sustancias.
- 5 2. El compuesto para uso como en la reivindicación 1, en el que el abuso y la dependencia de sustancias se selecciona de abuso y dependencia de alcohol, anfetaminas, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, nicotina, opioides, fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas o inhalantes.
3. El compuesto para uso como en la reivindicación 1, en el que el abuso y la dependencia de sustancias es abuso y dependencia del alcohol.
4. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol.
- 10 5. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en:
- (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol; y
  - (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol.
6. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en:
- (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol;

15 (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol; y

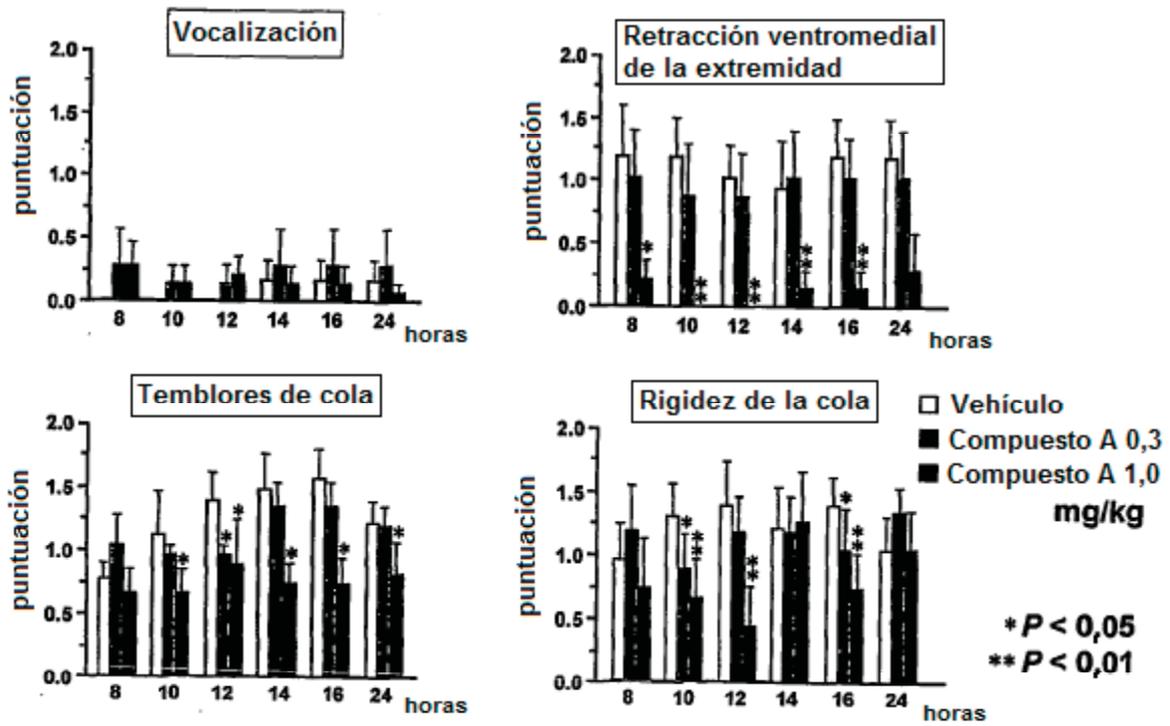
  - (iii) la supresión de recaídas provocadas por estados de estrés.
7. Un agente que comprende:
- 20 (R)-2-{3-[1-acenaften-1-il]piperidin-4-il]-2,3-dihidro-2-oxo-bencimidazol-1-il}-N-metilacetamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como principio activo para su uso en la profilaxis o tratamiento de abuso y dependencia de sustancias.
8. El agente para uso como en la reivindicación 7, en el que el abuso y la dependencia de sustancias se seleccionan de abuso y dependencia de alcohol, anfetaminas, metanfetamina, cannabis, cocaína, alucinógenos, nicotina, opioides, fenciclidina, cetamina, barbitúricos, benzodiazepinas o inhalantes.
- 25 9. El agente para uso como en la reivindicación 7, en el que el abuso y la dependencia de sustancias es abuso y dependencia del alcohol.
10. El agente de la reivindicación 7, para su uso en la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol.
11. El agente de la reivindicación 7 para su uso en:
- (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol; y
  - (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol.
- 30 12. El agente farmacéutico de la reivindicación 7 para su uso en:
- (i) la mejora del síndrome de abstinencia de alcohol;
  - (ii) la supresión del consumo excesivo de alcohol; y
  - (iii) la supresión de recaídas provocadas por estados de estrés.

35

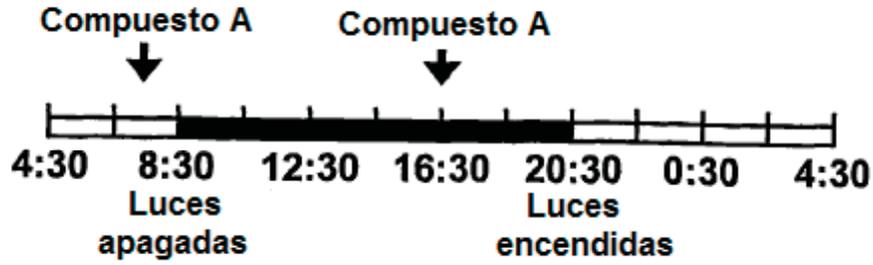
**FIG. 1**



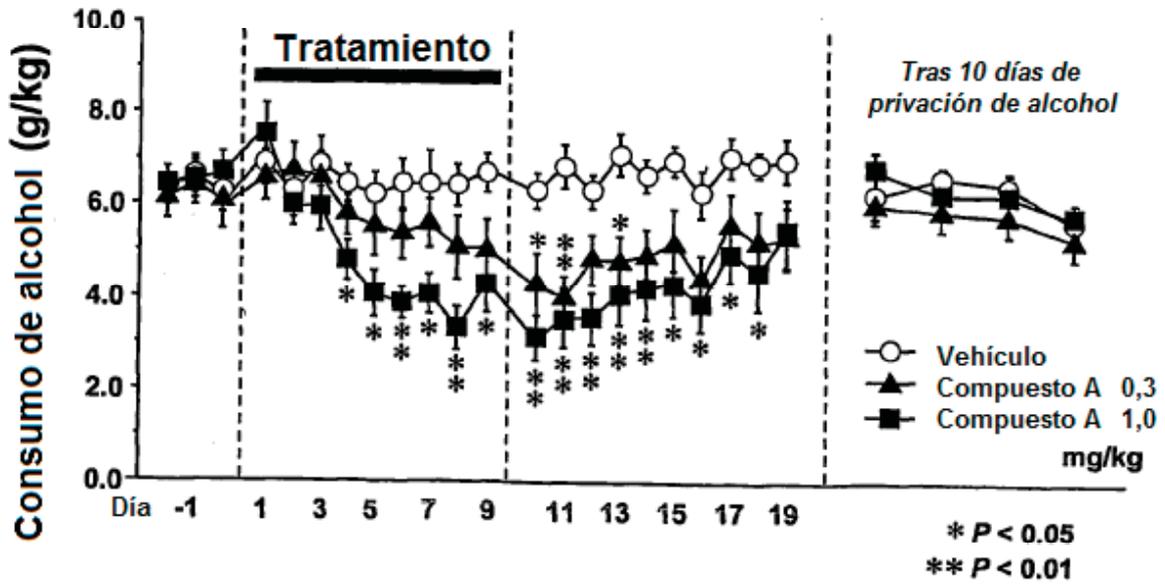
**FIG. 2**



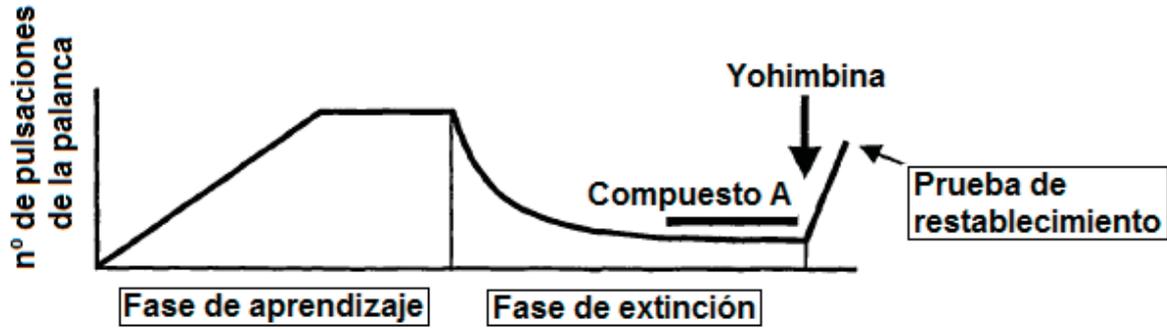
**FIG. 3**



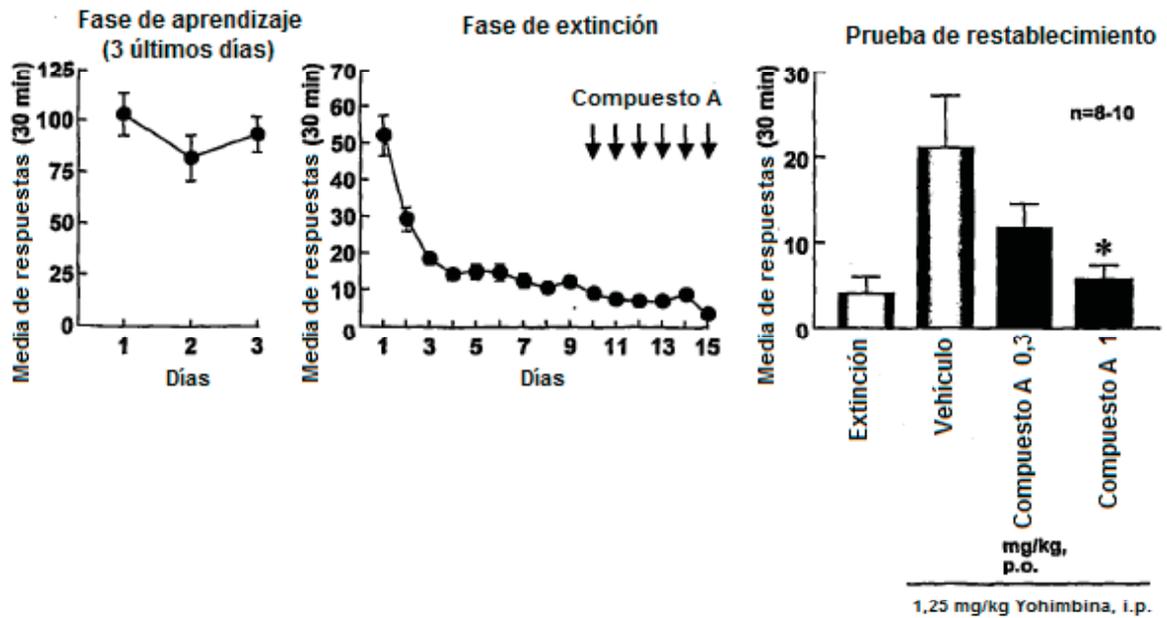
**FIG. 4**



**FIG. 5**



**FIG. 6**



**FIG. 7**



**FIG. 8**

