



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 287 338**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **02784195 .6**

(86) Fecha de presentación : **12.11.2002**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1455770**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.2004**

(54) Título: **Uso de inhibidores de recaptación de norepinefrina para el tratamiento de trastornos de tics.**

(30) Prioridad: **30.11.2001 US 334494 P**

(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2007

(72) Inventor/es: **Allen, Albert, John y
Michelson, David**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2007

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Uso de inhibidores de recaptación de norepinefrina para el tratamiento de trastornos de tics.

5 La invención pertenece a los campos de química farmacéutica y medicina del sistema nervioso central, y proporciona un uso para el tratamiento de trastornos de tics.

10 Los tics son sonidos (tics vocales) o movimientos (tics motores) breves repetitivos involuntarios padecidos por niños y adultos, manifestándose los mismos en aproximadamente el 18% de todos los niños en algún momento en el transcurso de su desarrollo (Kurlan, *et al.*, Neurology, 57, 1383-1388 (2001)). Los trastornos de tics pueden ser transitorios, presentándose durante menos de un año, o crónicos, presentándose durante un año o más. El síndrome de Tourette es un trastorno de tic grave caracterizado por tics tanto motores como vocales durante al menos un año. Los tics sencillos comunes incluyen parpadeo de ojos, sacudida de hombros, movimientos de pellizco, gruñidos, inhalaciones y rugidos. Los tics complejos incluyen hacer muecas faciales, aleteo de los brazos, coprolalia (uso de 15 palabras soeces), palilalia (repetir las palabras de uno mismo), o ecolalia (repetir las palabras o frases de otro) (Bagheri, *et al.*, American Family Physician, 2263-2273 (15 de abril de 1999)). Los trastornos de tics presentan una barrera significativa para el logro académico del paciente, siendo cinco veces más probable que tales pacientes requieran servicios de educación especial (Kurlan at 1384).

20 Actualmente, lo más común es tratar los trastornos de tics con los antipsicóticos tradicionales, especialmente haloperidol. Aunque muchos pacientes se benefician del tratamiento con haloperidol, muchos experimentan acontecimientos adversos tales como sedación, acatisia, síntomas extrapiramidales, ganancia de peso e infrecuentemente discinesia tardía (Sallee, J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 39(3), 292-299 (2000)). Otros tratamientos incluyen el antipsicótico tradicional pimozida, y agonistas de α_2 tales como clonidina y guanfacina. También se ha notificado que los antipsicóticos atípicos risperidona, olanzapina y ziprasidona son útiles para el tratamiento de trastornos de tics. 25 Aunque los perfiles farmacológicos individuales de los antipsicóticos son distintos, comparten una afinidad relativamente superior por los receptores 5-HT₂ y D₂ que los agentes antipsicóticos tradicionales y provocan una incidencia inferior de efectos extrapiramidales.

30 Se necesitan opciones de tratamiento adicionales para trastornos de tics que sean bien tolerados y presenten menos efectos secundarios.

35 La presente invención proporciona el uso de un inhibidor de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento o prevención de trastornos de tics.

40 La presente invención proporciona además el uso de un inhibidor de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de trastornos de tics con trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido.

45 Muchos compuestos, incluyendo los descritos a continuación, son inhibidores selectivos de recaptación de norepinefrina, y sin duda se identificarán muchos más en el futuro. En la práctica de la presente invención, se pretende incluir inhibidores de recaptación que muestran concentraciones eficaces al 50% de aproximadamente 1000 nM o inferiores, en el protocolo descrito por Wong *et al.*, Drug Development Research, 6, 397 (1985). Los inhibidores de recaptación de norepinefrina útiles para la presente invención se caracterizan por ser selectivos en la inhibición de recaptación de neurotransmisores con respecto a su capacidad relativa para actuar como antagonistas o agonistas directos en otros receptores. Se prefiere que los compuestos útiles para la presente invención sean selectivos para la inhibición de recaptación de norepinefrina con respecto a la actividad antagonista o agonista en otros receptores mediante un factor de al menos diez. Preferiblemente, los compuestos útiles para la presente invención son selectivos para la recaptación de norepinefrina con respecto a la actividad antagonista o agonista directa en otros receptores mediante un factor de al menos cien. Los inhibidores de recaptación de norepinefrina útiles para la presente invención incluyen:

55 Atomoxetina (anteriormente conocida como tomoxetina), (R)-(-)-N-metil-3-(2-metilfenoxi)-3-fenilpropilamina, se administra normalmente como la sal clorhidrato. Se describió por primera vez la atomoxetina en la patente estadounidense número 4.314.081. La palabra "atomoxetina" se usará aquí para referirse a cualquier sal de adición ácida o la base libre de la molécula. Véase, por ejemplo, Gehlert, *et al.*, Neuroscience Letters, 157, 203-206. (1993), para un análisis sobre la actividad de atomoxetina como un inhibidor de recaptación de norepinefrina; y

60 (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Se describe (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina en la patente estadounidense número 5.281.624, de Gehlert, Robertson y Wong, y en Gehlert, *et al.*, Life Sciences, 55(22), 1915-1920, (1995). Se muestra que (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina es un inhibidor de recaptación de norepinefrina en el cerebro.

65 Mientras todos los compuestos seleccionados del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina son útiles para la presente invención, se prefieren algunos. El uso de clorhidrato de atomoxetina para la presente invención es la realización más preferida de la presente invención.

ES 2 287 338 T3

El lector experto entenderá que la mayoría de, o todos, los compuestos usados en la presente invención pueden formar sales y que las formas de sales de compuestos farmacéuticos se usan comúnmente, a menudo porque se purifican y cristalizan más fácilmente que las bases libres. En todos los casos, se contempla en la descripción en el presente documento, y a menudo se prefiere, el uso de productos farmacéuticos descritos anteriormente como sales y se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos en los sus nombres. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas son aquellas formadas con ácido clorhídrico.

Las dosificaciones de los fármacos usados en la presente invención deben, en el análisis final, establecerse por el médico encargado del caso usando conocimiento de los fármacos, las propiedades de los fármacos en combinación tal como se determina en ensayos clínicos y las características del paciente incluyendo enfermedades distintas de las que el médico está tratando al paciente. Pueden y se proporcionarán aquí ideas generales de las dosificaciones y algunas dosificaciones preferidas.

Atomoxetina: *en adultos y adolescentes mayores*: desde aproximadamente 5 mg/día hasta aproximadamente 200 mg/día; preferiblemente en el intervalo desde aproximadamente 60 mg/día hasta aproximadamente 150 mg/día; más preferiblemente desde aproximadamente 60 mg/día hasta aproximadamente 130 mg/día; y todavía más preferiblemente desde aproximadamente 50 mg/día hasta aproximadamente 120 mg/día; *en niños y adolescentes jóvenes*: desde aproximadamente 0,2 mg/kg/día hasta aproximadamente 3,0 mg/kg/día; preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 mg/kg/día hasta aproximadamente 1,8 mg/kg/día;

(R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina: desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg; las dosis diarias preferidas serán de desde aproximadamente 0,05 mg/kg hasta 10 mg/kg; idealmente de desde aproximadamente 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 5 mg/kg;

Todos los compuestos implicados están disponibles por vía oral y normalmente se administran por vía oral por lo que se prefiere la administración oral. Sin embargo, la administración oral no es la única ruta o incluso la única ruta preferida. Por ejemplo, puede ser muy deseable la administración transdérmica para pacientes que son olvidadizos o caprichosos sobre tomar medicina oral. También puede administrarse (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina por ruta percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal o intrarectal, en circunstancias particulares. Puede variarse la ruta de administración en cualquier manera, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente o cuidador y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Se preparan las composiciones farmacéuticas de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como un vehículo o medio para el principio activo. En la técnica se conocen bien los excipientes o vehículos adecuados. Puede adaptarse la composición farmacéutica para uso oral, inhalación, parenteral, o tópico y puede administrarse al paciente en la forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, disoluciones, suspensiones o similares.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimirse en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Estas preparaciones deben contener al menos el 4% del compuesto de la presente invención, el principio activo, pero puede variarse dependiendo de la forma particular y puede convenientemente estar entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones es tal que podrá obtenerse una dosificación adecuada. Pueden determinarse las preparaciones y composiciones preferidas para la presente invención por una persona experta en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; y pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o aromatizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas de dosificación unitarias pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la forma de dosificación unitaria, por ejemplo, tales como revestimientos. Por tanto, los comprimidos o píldoras pueden estar revestidos con azúcar, goma laca u otros agentes de revestimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes, pigmentos y aromas. Los materiales usados en la preparación de estas composiciones diversas deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Una formulación útil para la administración de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano (atomoxetina) comprende una mezcla seca de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un diluyente y un lubricante. Un almidón, tal como almidón de maíz pregelatinizado, es un diluyente adecuado y un aceite de silicona, tal como dimeticona, un lubricante adecuado para su uso en cápsulas de gelatina dura. Se preparan formulaciones adecuadas que contienen aproximadamente del 0,4% al 26% de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, aproximadamente del 73% al 99% de almidón, y aproximadamente del 0,2% al 1,0% de aceite de silicona. Las siguientes tablas ilustran las formulaciones particularmente preferidas:

ES 2 287 338 T3

Componente (%)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
Clorhidrato de R-(-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano	1,24	2,48	4,97	8,94	9,93	12,42	19,87	22,12
Dimeticona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Almidón pregelatinizado	98,26	97,02	94,53	90,56	89,57	87,08	79,63	77,38

Componente (mg/cápsula)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
Clorhidrato de R-(-)-N-metil 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano	2,86	5,71	11,43	20,57	22,85	28,57	45,71	68,56
Dimeticona	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,55
Almidón pregelatinizado	225,99	223,14	217,4	208,2	206,00	200,28	183,14	239,89
Peso de carga de cápsula (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Tamaño de cápsula	3	3	3	3	3	3	3	2

Con el fin de la administración terapéutica parenteral, pueden incorporarse los compuestos de la presente invención en una disolución o suspensión. Estas preparaciones normalmente contienen al menos el 0,1% de un compuesto de la invención, pero puede variarse para que esté entre el 0,1% y aproximadamente el 90% del peso del mismo. La cantidad de (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina presente en tales composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las disoluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de cristal o plástico. Pueden determinarse las preparaciones y composiciones preferidas por un experto en la técnica.

También pueden administrarse los compuestos de la presente invención por vía tópica, y cuando se hace así el vehículo puede comprender de manera adecuada una disolución, pomada o base de gel. La base puede, por ejemplo, comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxi)-3-fenilpropilamina, o su sal farmacéutica, desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 10% p/v (peso por unidad de volumen).

ES 2 287 338 T3

Inhibición de recaptación de norepinefrina

Puede medirse la capacidad de los compuestos para inhibir la recaptación de norepinefrina mediante el procedimiento general de Wong, *et al.*, citado anteriormente.

5 Ratas Sprague-Dawley macho que pesan 150-250 g se decapitan y se extirpan inmediatamente los cerebros. Se homogeneizan las cortezas cerebrales en 9 volúmenes de un medio que contiene sacarosa 0,32 M y glucosa 10 mM. Se aíslan las preparaciones sinaptosomales brutas tras la centrifugación diferencial a 1000 x g durante 10 minutos y 10 17.000 x g durante 28 minutos. Se suspenden los sedimentos finales en el mismo medio y se mantienen en hielo hasta su uso en el mismo día.

15 Se determina la recaptación sinaptosomal de ^3H -norepinefrina tal como sigue. Se incuban los sinaptosomas corticales (equivalente a 1mg de proteína) a 37°C durante 5 minutos en 1 ml de medio Krebs-bicarbonato que también contiene glucosa 10 mM, iproniazida 0,1 mM, ácido ascórbico 1 mM, EDTA 0,17 mM y ^3H -norepinefrina 50 nM. Se diluye inmediatamente la mezcla de reacción con 2 ml de tampón Krebs-bicarbonato enfriado en hielo y se filtra a vacío con una recolectora de células (Brandel, Gaithersburg, MD). Se aclaran los filtros dos veces con aproximadamente 5 ml de solución salina al 0,9% enfriada en hielo y se evalúa la captación de ^3H -norepinefrina mediante recuento de centelleo líquido. Se considera que la acumulación de ^3H -norepinefrina a 4°C es la señal de fondo y se resta de todas las mediciones. Se determina la concentración del compuesto de prueba necesario para inhibir el 50% 20 de la acumulación de ^3H -norepinefrina (valores de CI₅₀) mediante análisis de regresión lineal.

25 La presente invención proporciona un uso de un inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltifenoxy)-3-fenilpropilamina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de tics. Los trastornos de tics contemplados por el uso de la presente invención están clasificados en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 4^a Versión, publicado por la Asociación Psiquiátrica Americana (American Psychiatric Association) (DSM-IV). Se suministran más adelante los criterios de diagnóstico y los números de código DSM para la conveniencia del lector.

30 *Criterios de diagnóstico para el trastorno de Tourette (DSM 307.23)*

- A. Tanto los tics motores múltiples como uno o más tics vocales han estado presentes en algún momento durante la enfermedad, aunque no necesariamente de manera concurrente.
- 35 B. Los tics se producen muchas veces al día (normalmente en ataques) casi cada día o de manera intermitente durante un período de más de 1 año, y durante este período nunca hubo un período sin tics de más de tres meses consecutivos.
- 40 C. La alteración provoca dificultades marcadas o deterioro significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas de actividad importantes.
- D. La aparición es antes de los 18 años de edad.
- 45 E. La alteración no se debe a efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) o un estado médico general (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posvírica).

50 *Criterios de diagnóstico para trastorno de tic vocal o motor crónico (DSM 307.22)*

- A. tics vocales o motores sencillos o múltiples (es decir, vocalizaciones o movimientos motores repentinos, rápidos, recurrentes, no rítmicos, estereotipados), pero no ambos, han estado presentes en algún momento durante la enfermedad.
- 55 B. Los tics se producen muchas veces al día casi todos los días o de manera intermitente durante un período de más de 1 año, y durante este período nunca hubo un período sin tics de más de 3 meses consecutivos.
- C. La alteración provoca dificultades marcadas o deterioro significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas de actividad importantes.
- 60 D. La aparición es antes de los 18 años de edad.
- E. La alteración no se debe a efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) o un estado médico general (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posvírica).
- 65 F. Nunca se han cumplido los requisitos para el trastorno de Tourette.

ES 2 287 338 T3

Criterios de diagnóstico para trastorno de tic transitorio (DSM 307.21)

A. Tics vocales y/o motores sencillos o múltiples (es decir, vocalizaciones o movimientos motores repentinos, rápidos, recurrentes, no rítmicos, estereotipados).

5 B. Los tics se producen muchas veces al día, casi cada día durante al menos 4 semanas, pero no más de 12 meses consecutivos.

10 C. La alteración provoca dificultades marcadas o deterioro significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas de actividad importantes.

D. La aparición es antes de los 18 años de edad.

15 E. La alteración no se debe a efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, estimulantes) o un estado médico general (por ejemplo, enfermedad de Huntington o encefalitis posvírica).

F. Nunca se han cumplido los requisitos para el trastorno de Tourette o trastorno de tic vocal o motor crónico.

20 Trastorno de tic no especificado de otra manera (DSM 307.20)

Esta categoría es para trastornos caracterizados por tics que no cumplen los criterios para un trastorno de tic específico. Los ejemplos incluyen tics que duran menos de 4 semanas o tics con una aparición tras los 18 años de edad.

25 Aunque los pacientes que padecen de trastornos de tics también padecen comúnmente de manera concomitante de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, los transcurcos de los dos trastornos son distintos y son entidades clínicas separadas (Biederman, *et al.*, Arch. Gen. Psychiatry, 56, 842-847 (1999)). El paciente recibirá beneficio del uso de inhibidores de recaptación de norepinefrina en la mejora de los síntomas de trastornos de tics independientemente de si están presentes condiciones comórbidas. Además, un paciente que padece de trastornos de tics y trastorno por déficit de atención con hiperactividad recibirá beneficio en la mejora de síntomas de ambos estados mediante el uso de la presente invención. Por tanto, una realización adicional de la presente invención es un uso de un inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiifenoxi)-3-fenilpropilamina para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos de tics con trastorno por déficit de atención con hiperactividad comórbido.

30 El uso de la presente invención es eficaz en el tratamiento de pacientes que son niños, adolescentes o adultos y no existe diferencia significativa en los síntomas o los detalles de la forma del tratamiento entre pacientes de diferentes edades. Sin embargo, en términos generales, para fines de la presente invención, se considera que un niño es un paciente por debajo de la edad de pubertad, se considera que un adolescente es un paciente desde la edad de pubertad hasta aproximadamente 18 años de edad, y se considera que un adulto es un paciente de 18 años o mayor.

Ejemplo 1

45 Se presentó un varón de 12 años de edad con ADHD y tics. El paciente tenía una historia de ADHD, tics motores y vocales, y algunos movimientos relacionados con la ansiedad que eran tics complejos o bien comportamientos compulsivos tales como se observan en OCD. En el nivel inicial, los tics incluían tics motores múltiples y vocales múltiples, algunos complejos o en ataques. Sus tics vocales eran especialmente problemáticos y perjudiciales, provocando dificultades al chico en el colegio, en situaciones sociales y cuando la familia salía en público (por ejemplo, a un restaurante). La impresión clínica global - puntuación de gravedad (CGI-S) es una escala de siete puntos (1 = normal, 7 = muy gravemente enfermo) que resume una impresión global de un médico interno sobre como de grave es la enfermedad de un paciente comparado con otros pacientes que el médico interno ha tratado. Basándose en el informe de la madre, la puntuación CGI-S retrospectiva para los tics del chico en el nivel inicial fue de 5, marcadamente enfermo. La YGTSS es la escala global de gravedad del tic de Yale (Yale Global Tic Severity Scale) y resume el número, la gravedad y la frecuencia de los tics de un paciente. La puntuación mínima en la YGTSS es cero y la máxima es 50. Basándose en la descripción de la madre el nivel inicial YGTSS del paciente fue de aproximadamente 30.

50 Después de empezar con atomoxetina el paciente tuvo un descenso drástico en sus tics. Después de aproximadamente de 2 a 3 semanas de tratamiento con atomoxetina, la madre del paciente notificó un único tic de cabeza y unos pocos tics de parpadeo de ojo en la semana anterior, y ningún tic vocal. La madre también notificó que los tics complejos o comportamientos compulsivos del paciente (que habían implicado que él jugase con algunas puertas con sus pies de una manera un tanto estereotípica), también habían parado. Su ADHD también mejoró. La puntuación CGI-S para los tics del chico basándose en la entrevista con su madre fue de 2, mínimamente enfermo. Basándose en la misma entrevista, la puntuación total YGTSS para el chico fue de 8. La impresión clínica global - puntuación de mejora (CGI-I) es una escala de siete puntos (1 = mucho mejor, 7 = mucho peor) que resume una impresión global de un médico interno sobre cuanto ha mejorado un paciente comparado con como estaban en el momento inicial. La puntuación CGI-I para los tics del paciente fue de 1, mucho mejor.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un uso de un inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como principio activo único para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de tics.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina es atomoxetina.
- 15 3. El uso según la reivindicación 2, en el que dicha atomoxetina está en la forma de una sal clorhidrato.
- 20 4. El uso según la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina es (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina.
- 25 5. El uso según la reivindicación 4, en el que (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina está en la forma de una sal clorhidrato.
- 30 6. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se trata el síndrome de Tourette.
- 35 7. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se trata un trastorno de tic crónico.
- 40 8. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que se trata un trastorno de tic transitorio.
- 45 9. El uso de un inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina seleccionado del grupo constituido por atomoxetina y (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas, como principio activo único para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de tics con trastorno de déficit de atención con hiperactividad comórbido.
- 50 10. El uso según la reivindicación 9, en el que dicho inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina es atomoxetina.
- 55 11. El uso según la reivindicación 10, en el que dicha atomoxetina está en la forma de una sal clorhidrato.
- 60 12. El uso según la reivindicación 9, en el que dicho inhibidor selectivo de recaptación de norepinefrina es (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina.
- 65 13. El uso según la reivindicación 12, en el que (R)-N-metil-3-(2-metiltiofenoxy)-3-fenilpropilamina está en la forma de una sal clorhidrato.

40

45

50

55

60

65