

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 840 253**

51 Int. Cl.:

A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2018** E 18306017 (7)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020** EP 3598975

54 Título: **Combinaciones novedosas de un antagonista de H3 y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y usos terapéuticos de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2021

73 Titular/es:

BIOPROJET (100.0%)
30 rue des Francs Bourgeois
75003 Paris, FR

72 Inventor/es:

LIGNEAU, XAVIER;
LANDAIS, LAURENT;
PERRIN, DAVID;
LECOMTE, JEANNE MARIE y
SCHWARTZ, JEAN CHARLES

74 Agente/Representante:

PONTI & PARTNERS, S.L.P.

ES 2 840 253 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

Combinaciones novedosas de un antagonista de H3 y un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y usos terapéuticos de los mismos

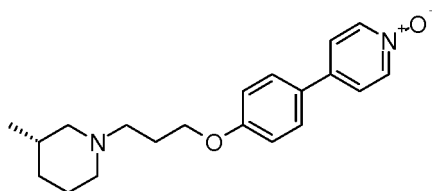
5

[0001] La presente invención se refiere a combinaciones novedosas y sus usos para tratar trastornos de la vigilia en pacientes que padecen liberación deficiente de noradrenalina.

[0002] La vigilia se controla mediante varios sistemas neuronales monoaminérgicos en el cerebro, principalmente los sistemas histaminérgico y noradrenérgico, que están activos durante la vigilia y silentes durante el sueño. Por tanto, el aumento en la liberación de histamina o noradrenalina da como resultado la estimulación de la vigilia a expensas de los estados de sueño.

Se sabe que los antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina H3 (X. Ligneau y col. *J. Pharmacol. Exp Ther.* 2007, 320, 365, J.S. Lin y col. *Neurobiology of Disease* 2008, 30, 74, RX Guo y col. *Brit. J. Pharmacol.* 2009, 157, 104) modulan el ciclo de sueño/vigilia aumentando la vigilia.

El documento WO 2006/117609 describe ligandos de H3 tales como 1-óxido de (3S)-4-{4-[3-(3-metilpiperidin-1-il)propoxi]fenil}piridina de fórmula:



(A)

20

denominado en esta memoria "compuesto (A)", y sus sales, hidratos o sales hidratadas farmacéuticamente aceptables.

[0003] Pitolisant (Wakix®), es decir, la sal monoclóhidrato de 1-{3-[3-(4-clorofenil)propoxi]propil}piperidina ha sido uno de los primeros antagonistas/agonistas inversos de H3 en el mercado y actualmente está autorizada en Europa para el tratamiento de la narcolepsia, con o sin cataplejía.

El efecto de los antagonistas de H3 sobre la noradrenalina se ha descrito en AD Medhurst y col. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 321, 1032-1045), G. Flik y col. (*J. Mol. Neurosci.* 2015, 56, 320-328) y J.S. Lin y col. (*Neurobiology of Disease* 2008, 30,74-83).

Los antidepresivos con propiedades inhibitoras de la recaptación de noradrenalina tales como duloxetina, reboxetina, atomoxetina, venlafaxina, etc. (C. Sánchez y col. *Pharmacol.* 2007, 86, 468) aumentan la vigilia a expensas del sueño profundo y/o el sueño MOR.

[0004] Kallweit y col. (*EXPERT OPINION ON PHARMACOTHERAPY* vol. 18, n.º 8, 2017, páginas 809-817) describen el tratamiento farmacológico de la narcolepsia con depresión y recomiendan, p. ej., venlafaxina.

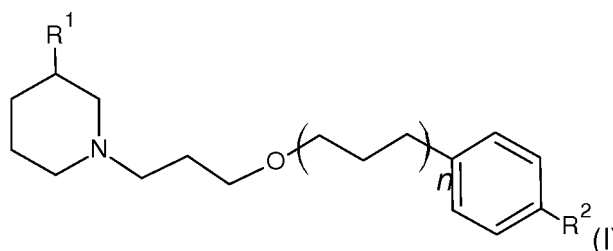
Lin y col. (*Neurobiology of Disease*, vol. 30, n.º 1, 2008, páginas 74-83) describen el uso de tipolisant combinado con modafinilo.

[0005] Actualmente, se ha descubierto que la combinación de un antagonista de H3 con un antidepresivo seleccionado de entre los inhibidores de la recaptación de noradrenalina conduce inesperadamente a un aumento enorme de la vigilia tranquila y a la reducción del sueño MOR, efectos que están mejorados/reducidos, respectivamente, de una manera sinérgica supraaditiva en comparación con el efecto de cada compuesto administrado individualmente.

[0006] Por tanto, según un primer objetivo, la presente invención se refiere a una combinación de:

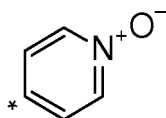
45

• un antagonista o agonista inverso de H3 de fórmula:



Donde en la fórmula (I):

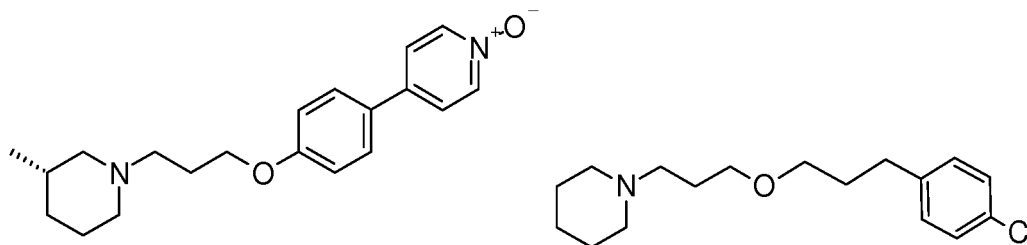
5 R¹ es H o metilo,
R² es Cl o



10 donde * representa la posición de fijación al anillo de fenilo,
n es 0 o 1,
y

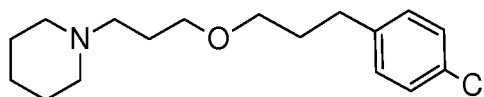
• un antidepresivo seleccionado de entre los inhibidores de la recaptación de noradrenalina seleccionados de entre duloxetine, reboxetina, atomoxetina.

15 **[0007]** Según una realización, dicho antagonista/agonista inverso de H3 se selecciona de entre uno de los compuestos siguientes:

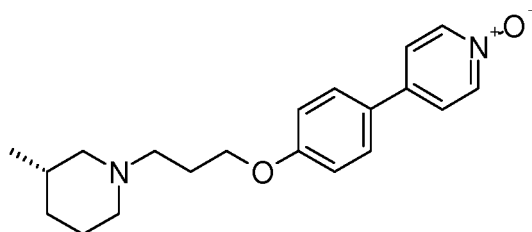


20 **[0008]** Y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

[0009] Más particularmente, dicho antagonista/agonista inverso de H3 es la sal clorhidrato de



25 **[0010]** Más particularmente, dicho antagonista/agonista inverso de H3 es la sal diclorhidrato tetrahidratada de



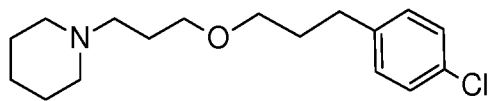
30 (denominada BP1.3656B en esta memoria).

[0011] Según una realización, los compuestos pueden estar en forma de su base libre o, alternativamente, en forma de sales farmacéuticamente aceptables tales como clorhidrato, oxalato, diclorhidrato, bromhidrato, 35 dibromhidrato, naftaleno-1,5-disulfonato, sulfato, etano-1,2-disulfonato, ciclamato, toluenosulfonato, paratoluenosulfonato, tiocianato, nitrato, metanosulfonato, dodecilsulfato, naftaleno-2-sulfonato, bencenosulfonato, dicloroacetato, glicerofosfato, 2-hidroxietanosulfonato, aspartato, maleato, fosfato, etanosulfonato, canfor-10-sulfonato, glutamato, alginato, pamoato, 2-oxoglutarato, 1-hidroxi-2-naftoato, malonato, gentisato, salicilato, tartrato, fumarato, galactarato, citrato, glucuronato, lactobionato, 4-aminosalicilato, glicolato, sesquiglicolato, glucoheptonato, 40 piroglutamato, mandelato, malato, hipurato, formiato, gluconato, lactato, oleato, ascorbato, benzoato, succinato, 4-acetamidobenzoato, glutarato, cinamato, adipato, sebacato, canforato, acetato, caproato, nicotinato, isobutirato,

propionato, caprato, caprilato, caproato, laurato, palmitato, estearato, undecen-10-oato, caprilato, orotato, carbonato, 5-sulfosalicilato, 1-hidroxi-2-naftoato, 3-hidroxi-2-naftoato; y/o solvatos tales como hidratos, etanolato, hemietanolato.

[0012] Por consiguiente, el término "compuesto", como se emplea en esta memoria, se refiere a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y/o los solvatos de estas, a menos que se especifique de otro modo.

[0013] Según una realización, el antidepresivo es duloxetina. Según una realización, la combinación es la combinación de



10

HCl (pitolisant) con duloxetina.

[0014] Según otro objetivo, la presente invención también se refiere a una combinación según la invención, donde ambos ingredientes se administran simultáneamente, independientemente, o gradualmente a lo largo del tiempo.

Según otro objetivo, también se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de la invención, donde ambos ingredientes son adecuados para administración simultánea.

[0015] Según otro objetivo, la presente invención también se refiere a la combinación de la invención para uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno seleccionado de entre somnolencia diurna excesiva, trastornos de abuso de sustancias tales como el alcohol, y/o con déficit de atención y cognitivo, en un paciente que padece liberación deficiente de noradrenalina.

La identificación de los sujetos con necesidad de tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en esta memoria está perfectamente comprendida en la capacidad de comprensión y los conocimientos de un experto en la materia. Un facultativo experto en la materia puede identificar fácilmente, mediante el uso de análisis clínicos, exploración física, pruebas genéticas y los antecedentes médicos/familiares, a los sujetos con necesidad de tal tratamiento.

[0016] Según una realización, dicho trastorno es somnolencia diurna excesiva y se presenta en un paciente que padece:

- narcolepsia, con o sin cataplejía,
- hipersomnia idiopática,
- trastornos de somnolencia diurna,
- apnea obstructiva del sueño,
- trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia,
- enfermedad de Parkinson, o
- síndrome de Prader-Willi.

40

[0017] Según una realización alternativa, dicho trastorno es déficit de atención y cognitivo y se presenta en un paciente que padece trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

[0018] Según una realización alternativa adicional, dicho trastorno es somnolencia diurna excesiva, déficit de atención y cognitivo y se presenta en un paciente que padece depresión.

[0019] Según otra realización alternativa adicional, dicho trastorno se selecciona de entre síndromes de abstinencia del abuso de sustancias.

[0020] Cabe señalar que las realizaciones alternativas no son excluyentes entre sí y se pueden considerar adicionales.

[0021] Los niveles de administración reales de los compuestos se pueden variar para obtener una cantidad de principio activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada para una composición y un método de administración particulares. Por lo tanto, el nivel de administración seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, de la duración deseada del tratamiento, y de otros factores, p. ej., el estado del paciente.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico responsable del diagnóstico, como experto en la materia, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente eficaz, el médico responsable del diagnóstico

considera varios factores, que incluyen, pero no se limitan a: la especie del sujeto; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; la pauta posológica seleccionada; el uso de medicación simultánea; y otras circunstancias

5 relevantes.

La cantidad de los compuestos que es necesaria para conseguir el efecto biológico deseado variará en función de varios factores, que incluyen el tipo de formulación del fármaco que se va a administrar, el tipo de enfermedad, el estado de enfermedad del paciente y la vía de administración.

En términos generales, la dosis preferida de un fármaco que se va a administrar es probable que dependa de variables

10 tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o el trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado y la formulación del excipiente del compuesto, y su vía de administración.

[0022] La dosis diaria del antagonista/agonista inverso de H3 (I) generalmente puede estar comprendida

15 entre 1 µg y 50 mg al día por paciente. A modo ilustrativo, las dosis preferidas para pitolisant son 5-40 mg/día, más preferentemente 10-30 mg/día, y para BP1.3656B 1-100 µg/día, preferentemente 5-30 µg/día.

[0023] La dosis diaria del antidepresivo generalmente puede estar comprendida entre 2 mg y 250 mg al día por paciente. Las dosis ilustradas se detallan a continuación:

20 desipramina: 10-300 mg/día, preferentemente 25-200 mg/día; duloxetina: 20-120 mg/día, preferentemente 30-60 mg/día; venlafaxina: 35-375 mg/día, preferentemente 35-225 mg/día; desvenlafaxina: 50-400 mg/día, preferentemente 50-100 mg/día; atomoxetina: 10-100 mg/día, preferentemente 10-60 mg/día; reboxetina: 2-12 mg/día, preferentemente 2-8 mg/día.

25 **[0024]** Según una realización adicional, el método de la invención también comprende la administración de uno o más principios activos adicionales, seleccionados de entre fármacos antiparkinsonianos, tales como levodopa, ropinirol, lisurida, bromocriptina, pramixepol, o seleccionados de entre fármacos antinarcóticos o presuntamente antinarcóticos de otra clase, entre otros, modafinilo.

30 **[0025]** Los compuestos se pueden formular en la misma o en distintas composiciones farmacéuticas mediante mezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones se pueden administrar convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos ampliamente conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se describe en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins:

35 Filadelfia, PA, 2000.

[0026] Los compuestos se pueden administrar mediante diversas vías de administración tales como la oral; parenteral, que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa; sublingual, tópica; local; endotraqueal; intranasal; transdérmica o rectal, combinando los principios activos con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable en

40 una o dos composiciones farmacéuticas.

En particular, las composiciones adecuadas para administración parenteral son estériles e incluyen emulsiones, suspensiones, soluciones para inyección acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y agentes espesantes y antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica, y tienen un pH debidamente ajustado, con la sangre del receptor previsto. Para la aplicación tópica, las composiciones de la

45 invención se pueden usar como cremas, geles, pomadas o lociones.

[0027] Según la invención, se usa ventajosamente la administración oral del compuesto (I) o la composición en una formulación apropiada. Las formulaciones que son adecuadas para ser administradas por vía oral a un paciente incluyen unidades discretas tales como cápsulas, tales como de gelatina blanda o dura, comprimidos, que contienen

50 cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de fórmula (I). También incluyen polvo; gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, o emulsión de aceite en agua o emulsión de agua en aceite. Las formulaciones gastroresistentes también se contemplan para las formulaciones orales, en particular para duloxetina.

55 **[0028]** “Farmacéuticamente” o “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administran a un animal, o un ser humano, según proceda. Como se emplea en esta memoria, “excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye en particular diluyentes, aditivos, excipientes o vehículos. El uso de tales ingredientes para sustancias farmacéuticamente activas es ampliamente conocido en la técnica.

60

[0029] En el contexto de la invención, el término “tratar” o “tratamiento”, como se emplea en esta memoria, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o la afección a la que se aplica tal término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

65 **[0030]** “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto/medicamento según la

presenta invención eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

[0031] Según la invención, el término “paciente” o “paciente con necesidad del mismo” está destinado a un mamífero humano o no humano afectado o que es probable que se vea afectado por los trastornos anteriores.
5 Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

[0032] Los compuestos se pueden administrar en formas farmacéuticas unitarias, donde el término “dosis unitaria” significa una dosis única que se puede administrar a un paciente, y que se puede manipular y envasar fácilmente, permaneciendo como una dosis unitaria física y químicamente estable que comprende el propio compuesto
10 activo o como una o dos composiciones farmacéuticamente aceptables.
Las formas farmacéuticas unitarias apropiadas comprenden las formas orales; las formas sublinguales, bucales, endotraqueales, intraoculares, intranasales, por inhalación, las formas tópicas, transdérmicas, subcutáneas, intramusculares o intravenosas y rectales y los implantes.

15 **FIGURAS:**

[0033]

- La Figura 1 representa los cambios inducidos por los fármacos en el equilibrio sueño-vigilia a lo largo de 12 horas
20 después de la administración en ratas (media \pm EEM de 15 a 16 valores individuales) en la duración de la vigilia tranquila (Figura 1A) y la duración del sueño MOR (Figura 1B) después de la administración de pitolisant y duloxetina.
- La Figura 2 representa los cambios inducidos por los fármacos en el equilibrio sueño-vigilia a lo largo de 12 horas después de la administración en ratas (media \pm EEM de 15 a 16 valores individuales) en la duración de la vigilia
25 tranquila (Figura 2A) y la duración del sueño MOR (Figura 2B) después de la administración de compuesto BP1.3656B y duloxetina.
- La Figura 3 representa los cambios inducidos por los fármacos en el equilibrio sueño-vigilia a lo largo de 12 horas después de la administración en ratas (media \pm EEM de 15 a 16 valores individuales) en la duración de la vigilia
30 tranquila (Figura 3A) y la duración del sueño MOR (Figura 3B) después de la administración de pitolisant y reboxetina.
- La Figura 4 representa los cambios inducidos por los fármacos en el equilibrio sueño-vigilia a lo largo de 12 horas después de la administración en ratas (media \pm EEM de 15 a 16 valores individuales) en la duración de la vigilia
35 tranquila (Figura 4A) y la duración del sueño MOR (Figura 4B) después de la administración de pitolisant y atomoxetina.
- La Figura 5 representa el aumento inducido por los fármacos en la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal de ratas sobre la liberación basal (ABC a lo largo de 150 min después de la administración) después de la administración de pitolisant y duloxetina (media \pm EEM de 6 a 9 valores individuales).

Ejemplos

Ejemplo 1: efecto sobre el ciclo sueño/vigilia

[0034] Los efectos sobre los parámetros de sueño/vigilia se investigaron en ratas Wistar macho. Brevemente, se implantaron estereotáxicamente electrodos corticales a las ratas para el registro del electroencefalograma (EEG) usando un sistema telemétrico (Data Sciences Int., Saint Paul, MN, EE. UU.) para la adquisición, la transferencia y el almacenamiento de la actividad motora y las señales del EEG. Las señales del EEG se analizaron según un procedimiento adaptado a partir del algoritmo propuesto por R.P. Louis y col. (J. Neurosci. Methods, 2004, 133, 71-
45 80) y el análisis de los estados de vigilancia según H. Kleinlogel (*Neuropsychobiol.* 1990-91,23, 197-204) después de una transformación de Fourier rápida de periodos de EEG de 8 segundos de duración. Esto permite la determinación para cada periodo de su etapa de vigilancia (es decir, vigilia activa, vigilia tranquila, sueños de ondas lentas ligeros o profundos y sueño MOR, también denominado sueño paradójico). Las ratas recibieron vehículo, fármaco o combinación de fármacos por vía oral (sonda) alrededor de 30 minutos antes del inicio de la fase diurna.

[0035] A continuación, se registraron de manera continua las señales del EEG y se integraron adicionalmente a lo largo de la fase diurna de 12 horas.

[0036] Los efectos sobre el sueño/vigilia en las ratas que recibieron fármacos solos o combinados se presentan en la Figura 1 (pitolisant/duloxetina), Figura 2 (BP1.3656B/duloxetina), Figura 3 (pitolisant/reboxetina) y Figure 4 (pitolisant/atomoxetina):

En el caso de la combinación pitolisant/duloxetina, se demostró que la combinación conduce a un aumento en la vigilia tranquila de +35 % en comparación con un aumento acumulado de +19 %. Además, cuando se combinan los dos compuestos, la reducción en el sueño MOR provocada por la duloxetina se potencia en comparación con el efecto de
60 la duloxetina sola (-35 % frente a -23 %), mientras que el pitolisant por sí mismo, a lo largo de 12 horas, no tiene ningún efecto significativo.

Ejemplo 2: liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal

[0037] Se sabe que tanto los antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina H3 (J.S. Lin y col.

Neurobiology of Disease 2008, 30, 74, G. Flik y col. *J. Mol. Neurosci.* 2015, 56, 320) como los inhibidores de la recaptación de noradrenalina (F.P. Bymaster y col. *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 1475, F.P. Bymaster y col. *Neuropsychopharmacol.* 2002, 27, 699) mejoran la noradrenalina extracelular en la corteza prefrontal, lo que refleja una activación de la neurotransmisión noradrenérgica. Sin embargo, en ambos casos, la mejora es limitada.

5

[0038] Los efectos sobre la liberación de noradrenalina en la corteza prefrontal fueron investigados *in vivo* mediante microdialisis en ratas Wistar macho en vigilia por AD Medhurst y col. (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007, 321, 1032-1045) y G. Flik y col. (*J. Mol. Neurosci.* 2015, 56, 320-328). Brevemente, se implantó una cánula guía a ratas anestesiadas para el muestreo en la corteza prefrontal. Después de al menos una semana de recuperación después de la cirugía, se introdujo la sonda de microdialisis en la cánula guía y se perfundió de manera continua con líquido cefalorraquídeo (LCR) artificial. Las ratas se habituaron a la jaula de microdialisis durante ~3 horas. A continuación, las ratas recibieron vehículo, fármaco o combinación de fármacos por vía oral (sonda). Las muestras de LCR recogidas cada 30 minutos se analizaron para determinar su contenido de noradrenalina mediante CLAR acoplada a una detección electroquímica. Los niveles de noradrenalina en las muestras se expresaron en porcentaje de la liberación basal de noradrenalina registrada a lo largo de 1,5 horas antes del tratamiento con vehículo o fármaco.

10

15

[0039] Inesperadamente, cuando se combinan los dos tipos de compuestos, la activación de la neurotransmisión noradrenérgica en la corteza prefrontal se mejora de una manera sinérgica, como muestran los datos siguientes y se ilustra en la Figura 5.

20

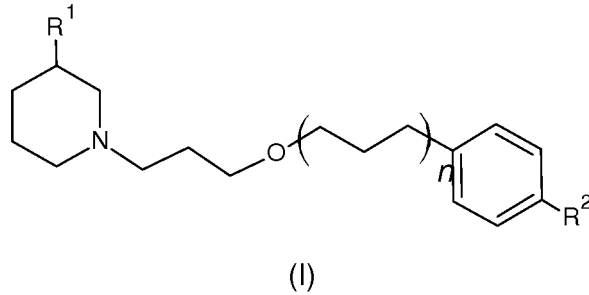
Aumento máximo registrado a lo largo de 150 min después de la administración	fármaco	Aumento máximo (% de la liberación basal de noradrenalina)	valor p estadístico frente a		
			solución salina	pitolisant	duloxetina
	pitolisant	+148 ± 49 %	>0,05		
	duloxetina	+113 ± 31 %	<0,05		
	combinación	+385 ± 115 %	<0,05	<0,05	<0,05

[0040] Por tanto, la asociación de las dos clases de compuestos puede permitir una reducción en la dosis de cada componente y, de ese modo, mejorar la tolerancia.

REIVINDICACIONES

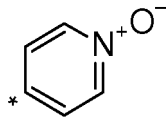
1. Combinación de:

5 • un antagonista o agonista inverso de H3 de fórmula:



10 donde en la fórmula (I):

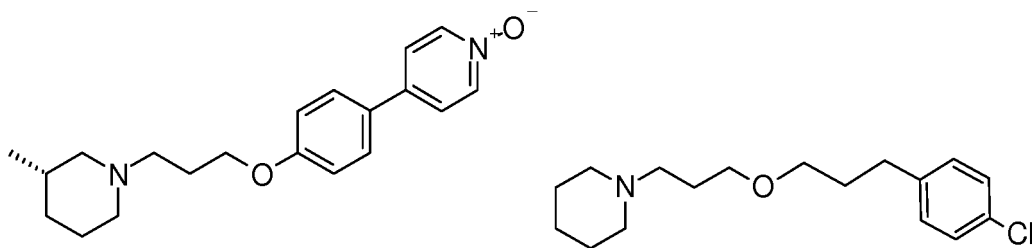
R¹ es H o metilo,
R² es Cl o



15 donde * representa la posición de fijación al anillo de fenilo,
n es 0 o 1,
y

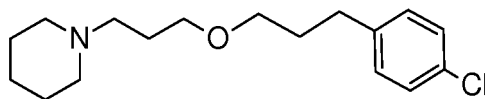
20 • un antidepresivo seleccionado de entre los inhibidores de la recaptación de noradrenalina seleccionados de entre duloxetina, reboxetina, atomoxetina.

2. Combinación según la reivindicación 1 donde dicho antagonista/agonista inverso de H3 se selecciona de entre uno de los compuestos siguientes:

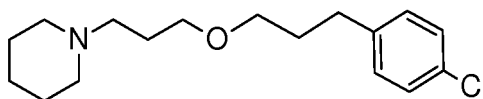


y cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de los mismos.

30 3. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde dicho antagonista/agonista inverso de H3 es la sal clorhidrato de

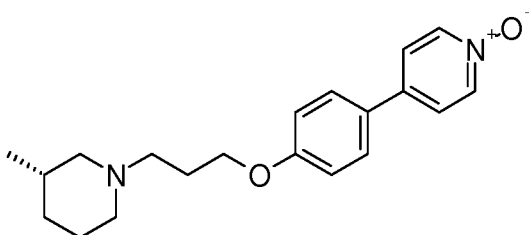


35 4. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que es la combinación de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con duloxetina.

5 5. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es la combinación de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con duloxetina.

10

6. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde ambos ingredientes son adecuados para administración simultánea, independiente o gradual a lo largo del tiempo.

7. Composición farmacéutica que comprende la combinación según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde ambos ingredientes son adecuados para administración simultánea.

15

8. Combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento y/o la prevención de un trastorno seleccionado de entre somnolencia diurna excesiva, trastornos de abuso de sustancias, tales como el alcohol y/o con déficit de atención y cognitivo, en un paciente que padece liberación deficiente de noradrenalina.

20

9. Combinación para uso según la reivindicación 8, donde dicho trastorno es somnolencia diurna excesiva y se presenta en un paciente que padece:

- narcolepsia, con o sin cataplejía,
- hipersomnia idiopática,
- trastornos de somnolencia diurna,
- apnea obstructiva del sueño,
- trastornos del ritmo circadiano de sueño-vigilia,
- enfermedad de Parkinson, o
- síndrome de Prader-Willi.

25

30

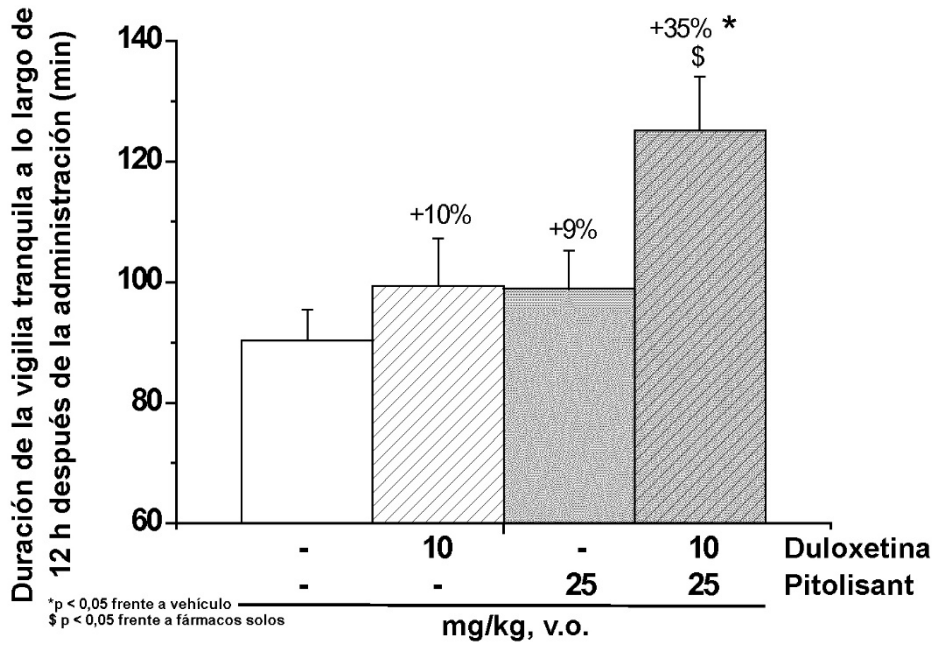
10. Combinación para uso según la reivindicación 8, donde dicho trastorno es déficit de atención y cognitivo y se presenta en un paciente que padece trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH).

11. Combinación para uso según la reivindicación 8, donde dicho trastorno es somnolencia diurna excesiva, déficit de atención y cognitivo y se presenta en un paciente que padece depresión.

35

12. Combinación para uso según la reivindicación 8, donde dicho trastorno se selecciona de entre síndromes de abstinencia del abuso de sustancias.

A



B

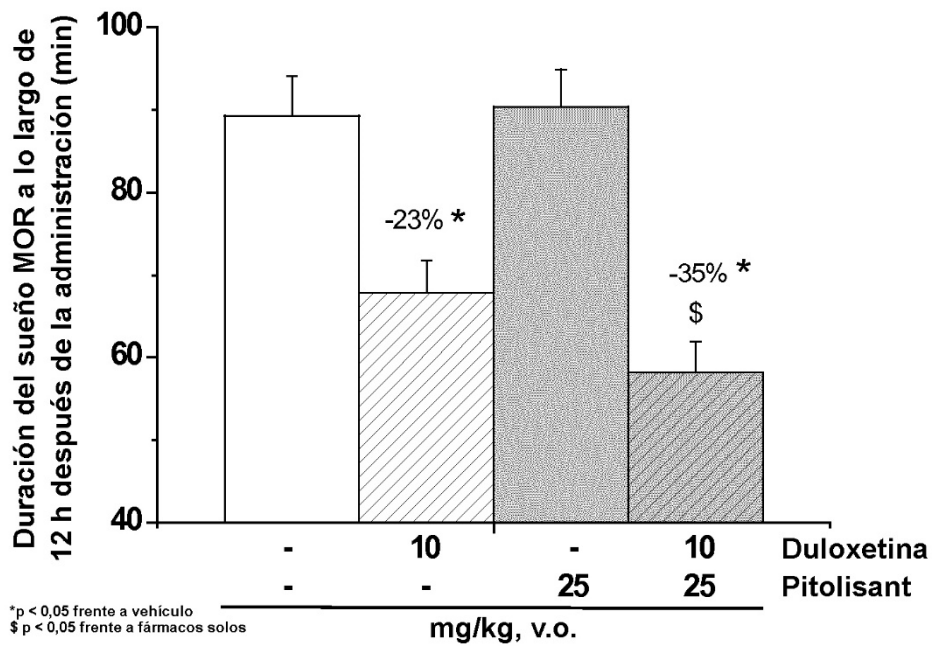
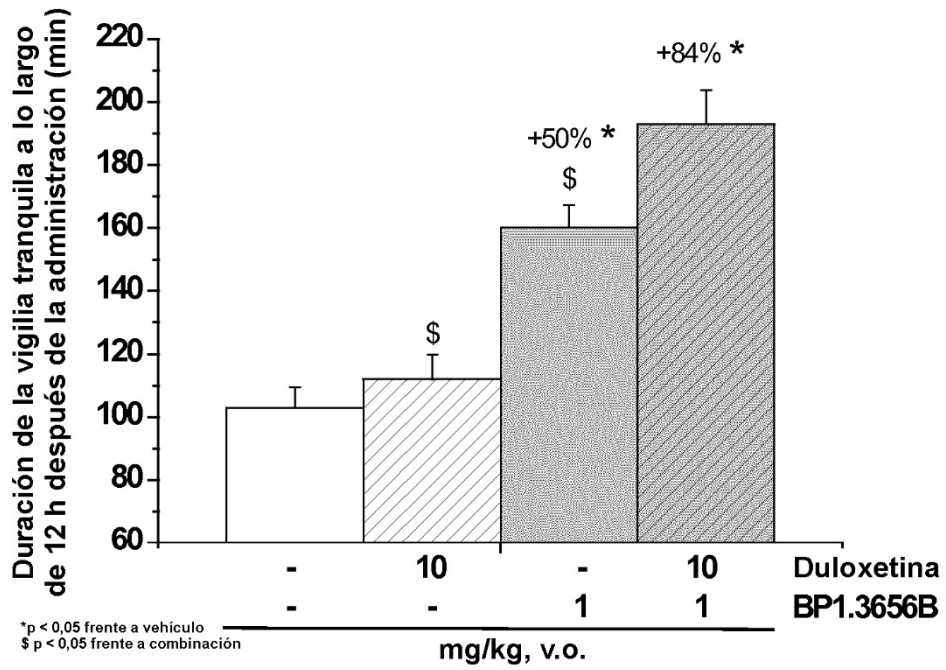


FIG.1

A



B

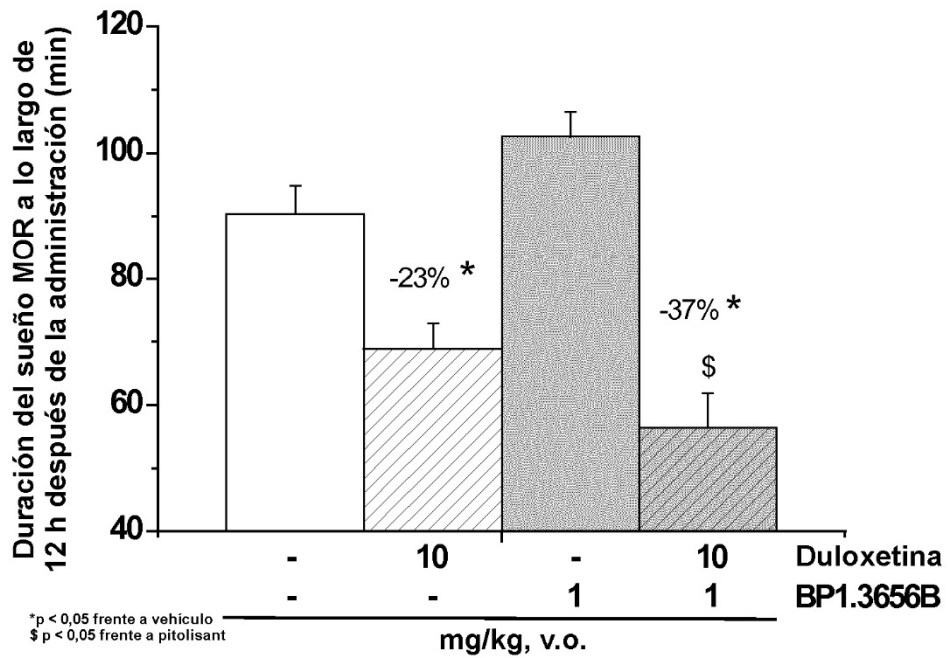
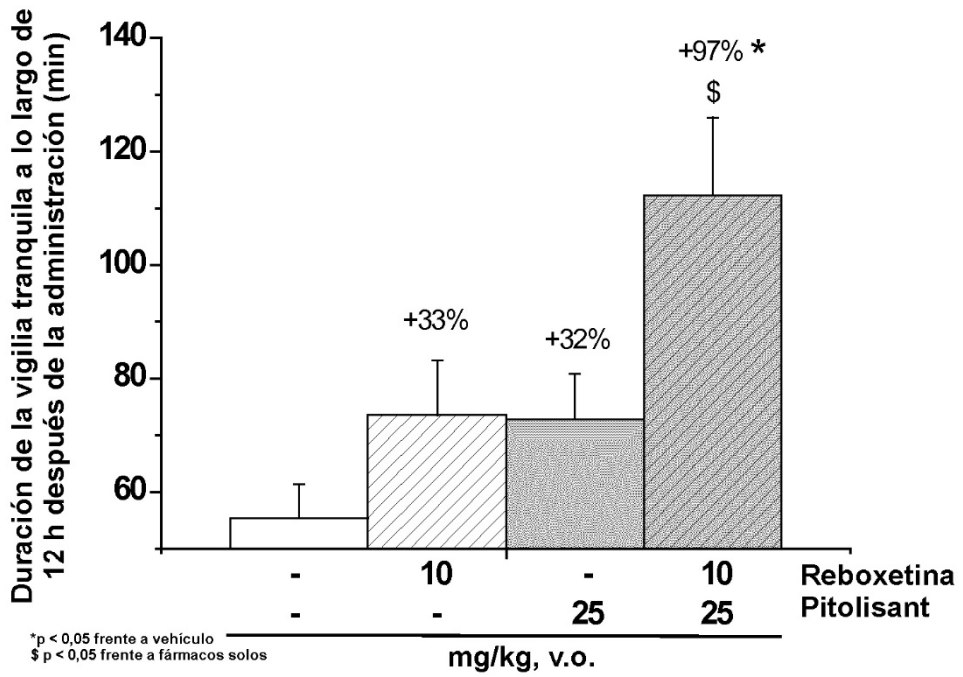


FIG.2

A



B

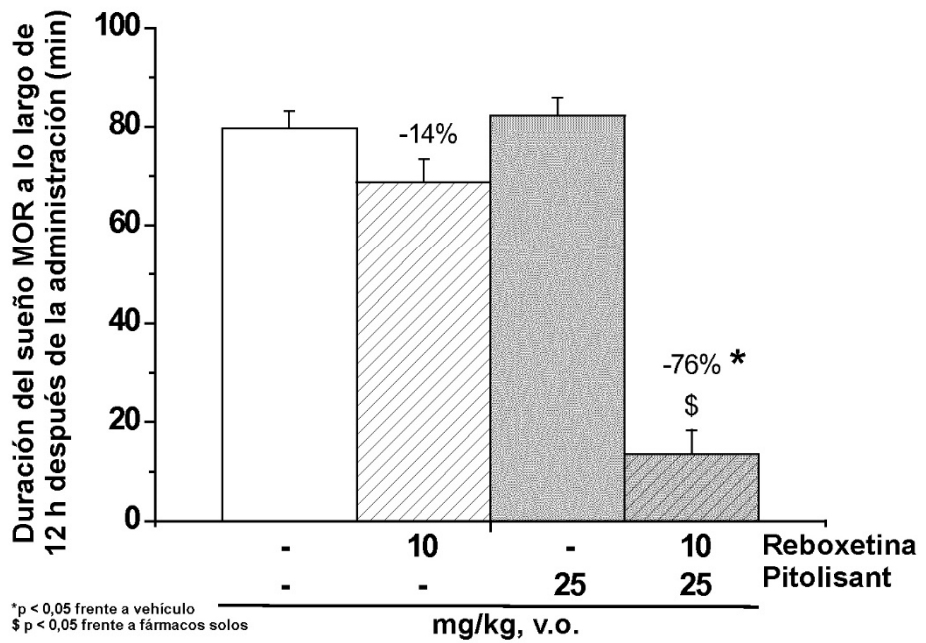
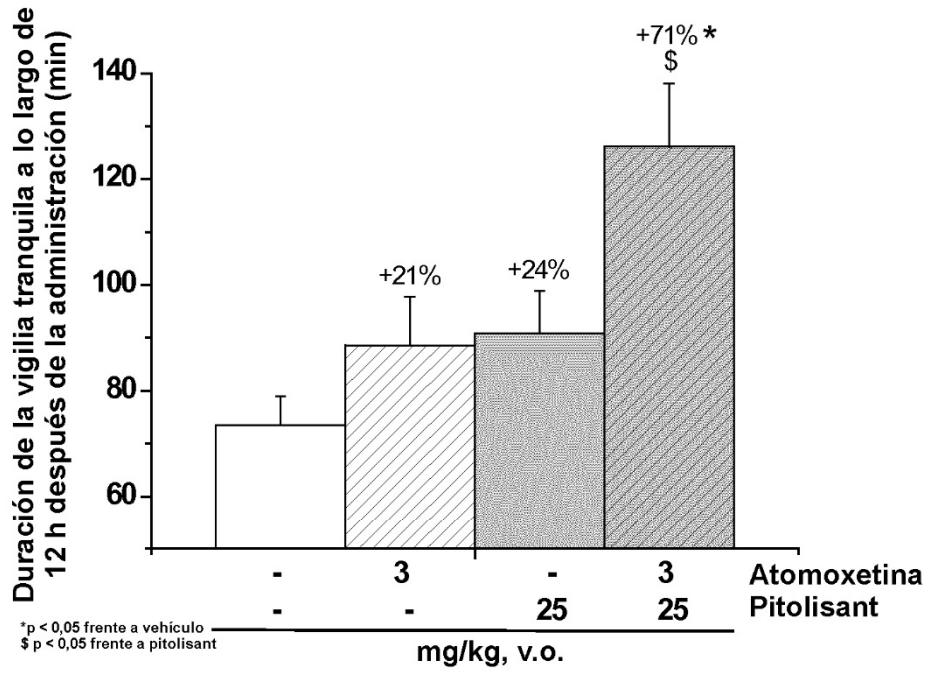


FIG.3

A



B

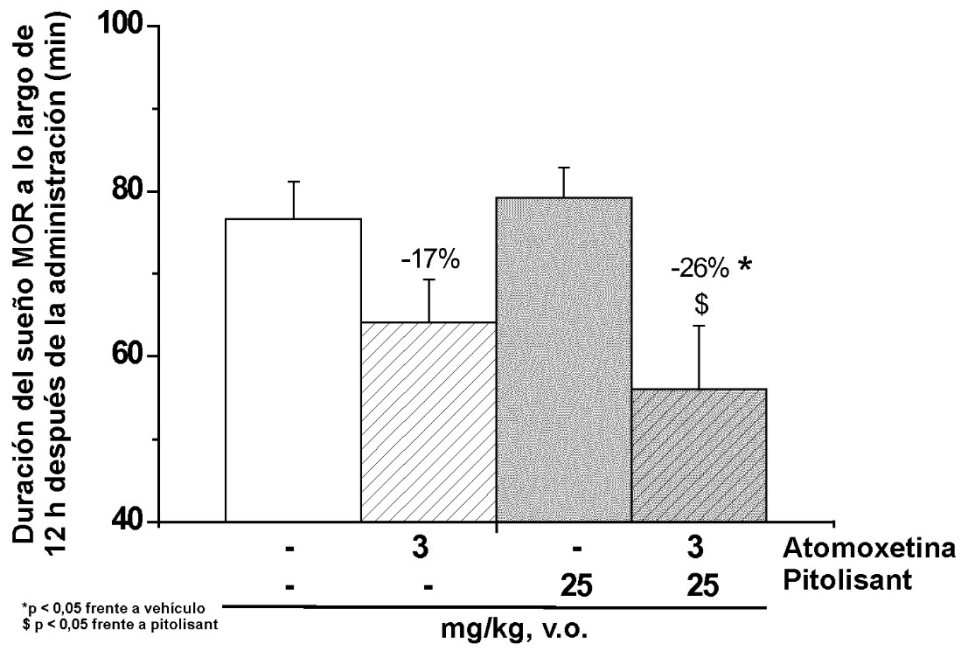


FIG.4

A

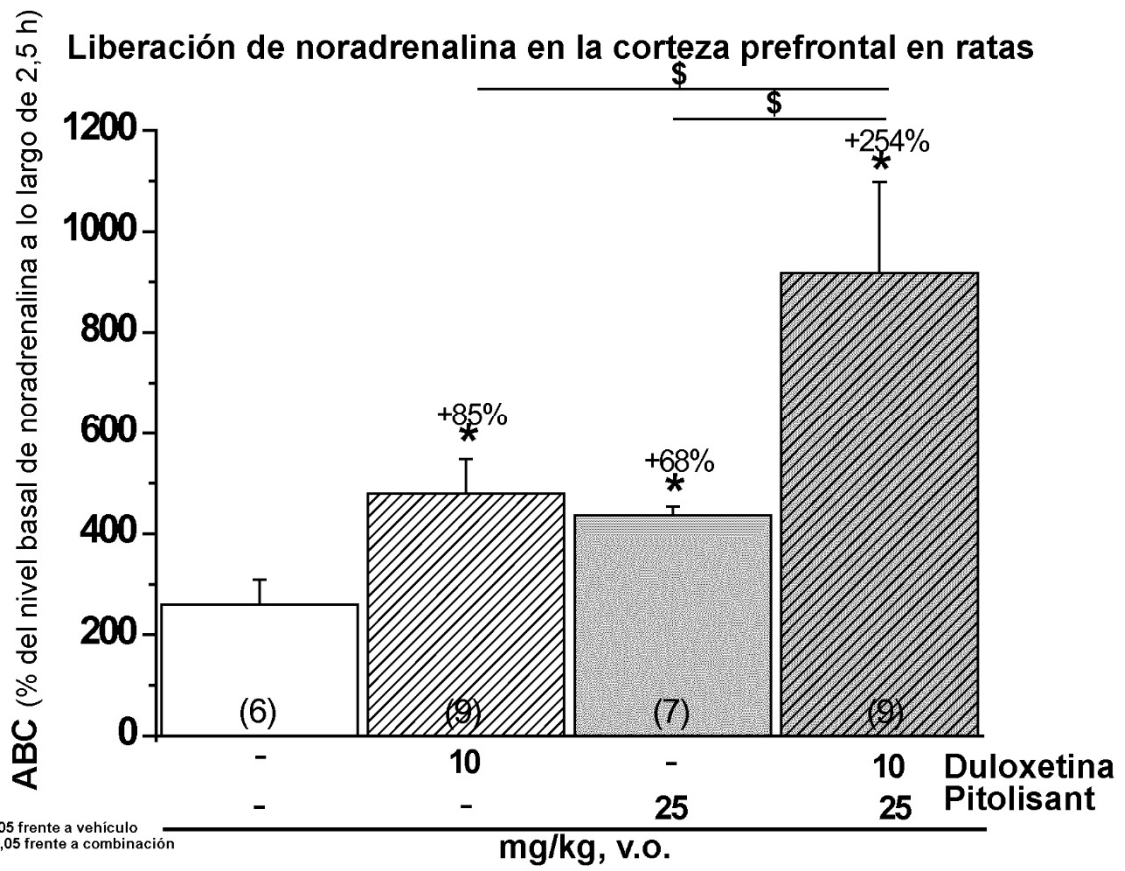


FIG.5