



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 366 958**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765553 .8**

96 Fecha de presentación : **22.06.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2040755**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2009**

54 Título: **Combinación de un inhibidor de la colinesterasa y un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT6.**

30 Prioridad: **23.06.2006 EP 06384012**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.10.2011

73 Titular/es: **LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.**
Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221
08041 Barcelona, ES

72 Inventor/es: **Codony-Soler, Xavier y**
Buschmann, Helmut Heinrich

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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

Combinación de un inhibidor de la colinesterasa y un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una combinación de sustancias activas que comprenden al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ y al menos un inhibidor de la colinesterasa, a un medicamento que comprende dicha combinación de sustancias activas y al uso de dicha combinación de sustancias activas para la fabricación de un medicamento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los trastornos cognitivos y/o degenerativos cerebrales se caracterizan clínicamente por la pérdida progresiva de memoria, cognición, razonamiento, raciocinio y estabilidad emocional que conduce gradualmente a un deterioro mental profundo y finalmente a la muerte. En un ejemplo de tales trastornos, la enfermedad de Alzheimer es una causa común de un fallo mental progresivo (demencia) en seres humanos ya adultos y se cree que representa la cuarta causa médica más común de muerte en los Estados Unidos. En particular, la enfermedad de Alzheimer se asocia con la degeneración de las neuronas colinérgicas en el cerebro anterior que desempeñan un papel fundamental en las funciones cognitivas, incluyendo la memoria. Los trastornos cerebrales cognitivos y/o degenerativos se han observado en varias razas y grupo étnicos en todo el mundo y presenta un problema de salud pública grave. Se calcula que estas enfermedades afectan en la actualidad a aproximadamente de dos a tres millones de individuos sólo en los Estados Unidos y la incidencia se incrementará en todo el mundo a medida que vaya incrementando la esperanza de vida.

Los trastornos cognitivos y/o degenerativos cerebrales son incurables con los medicamentos usados en la actualidad, sin embargo, pueden aliviarse los síntomas de estos trastornos usando compuestos útiles para tratar los trastornos cognitivos, en particular para tratar la enfermedad de Alzheimer, tales como donepezilo, rivastigmina, galantamina y fenserina, actuando todos como inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Todos los inhibidores de la acetilcolinesterasa tienen serios inconvenientes, ya que producen efectos secundarios indeseados causados por su actividad como inhibidores de la acetilcolinesterasa. Estos efectos secundarios indeseables se relacionan con su toxicidad producida por la supresión de acetilcolinesterasa. Debido al hecho de que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que se administran de forma crónica, tienen una dosimetría baja (es decir, la proporción entre la toxicidad y el efecto terapéutico) producen diversos estados patológicos asociados con la disminución de la actividad colinérgica. Por lo tanto, debido a la naturaleza crónica del tratamiento de los trastornos cognitivos, hace tiempo que se desea proporcionar un medicamento que sea eficaz y que no produzcan los efectos secundarios tóxicos inherentes al uso de inhibidores de acetilcolinesterasa y que no presente efectos secundarios no deseados tales como náuseas y vómitos, y por lo tanto, que pueda administrarse durante largos periodos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos relacionados con la acetilcolinesterasa, y con los receptores 5-HT₆, que no muestre preferiblemente los efectos secundarios indeseados de los compuestos convencionales que actúan como inhibidores de la colinesterasa, o al menos que sean menos frecuentes y/o menos pronunciados.

En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar un medicamento adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de los trastornos cognitivos, que no muestren preferiblemente los efectos secundarios indeseados de los medicamentos convencionales para la profilaxis y/o tratamiento de los trastornos cognitivos, o al menos que sean menos frecuentes y/o menos pronunciados.

Se ha logrado dicho objeto proporcionando una combinación de principios activos que comprende

(A) al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ que es
6-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida

y

(B) al menos un inhibidor de la colinesterasa, que es donepezilo o una sal, racemato o enantiómero de los anteriores.

El clorhidrato de donepezilo se vende con el nombre comercial Aricept® como un fármaco para tratar la enfermedad de Alzheimer. El compuesto respectivo de clorhidrato de donepezilo tiene los nombres en código BNAG y E-2020, respectivamente.

Otro objeto de la presente invención se relaciona con una combinación de principios activos como se define previamente, para su uso como medicamento.

Un tercer objeto de la invención se refiere al uso de una combinación como se define previamente para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la acetilcolinesterasa y la regulación del receptor 5-HT₆ simultánea.

Incluso otro objeto de la invención se relaciona con el uso de una combinación como se define previamente para la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de intestino irritable, para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome metabólico, trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos, trastornos de memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas o para la mejora de la cognición.

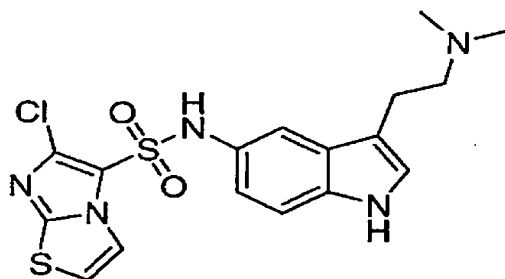
Finalmente, otro objeto se refiere a una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende una combinación de principios activos como se define previamente y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

De manera sorprendente, se ha encontrado que los compuestos con una afinidad por el receptor 5-HT₆ y los compuestos que actúan como inhibidores de la colinesterasa muestran un efecto sinérgico en sus actividades farmacológicas. De manera consecuente, la dosis de los compuestos correspondientes puede reducirse en comparación con la dosis necesaria para una administración individual de dichos compuestos. En particular, la combinación de una cantidad del compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ y una cantidad del inhibidor de la colinesterasa que ninguno de los dos muestra básicamente ninguna actividad farmacológica en estas cantidades, conduce a una combinación de principios activos de estos compuestos que muestra una actividad farmacológica cuando estas cantidades se administran en combinación.

Según la invención, se ha encontrado también que la acción de un inhibidor de la acetilcolinesterasa potencia la acción del compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ de manera que la combinación de un inhibidor de la colinesterasa y un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ para su uso en el tratamiento de trastornos que están relacionados con la acetilcolinesterasa y con los receptores de 5-HT₆ puede dar como resultado una aparición más rápida de la acción y una tasa de éxito incrementada. La invención, por lo tanto, se refiere a la acción combinada de un inhibidor de la colinesterasa y un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ o la acción dual de una sustancia que posea tanto una actividad inhibidora de la colinesterasa como una afinidad por el receptor 5-HT₆, para el tratamiento de trastornos que están relacionados con la acetilcolinesterasa y con los receptores 5-HT₆.

El compuesto 6-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida [1140] (también conocido como E-6801) se puede preparar de acuerdo con lo divulgado en WO 2003/042175, WO 2005/013977 y WO 2006/024535. Las partes respectivas de la literatura se incorporan de este modo como referencia y forman parte de la presente divulgación.



1140

Preferentemente el clorhidrato de donepezilo está presente como componente (B).

La "obesidad" es un estado en el que hay un exceso de grasa corporal. La definición operacional de la obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC) que se calcula como el peso corporal por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). La "obesidad" se refiere a un estado en el que un sujeto sano en otros aspectos tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m^2 , o un estado en el que un sujeto con al menos una co-morbilidad tiene un IMC mayor o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto obeso" es un sujeto sano en otros aspectos con un índice de masa corporal (IMC) mayor o igual a 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC mayor o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto con riesgo de obesidad" es un sujeto sano en otros aspectos que tiene un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una co-morbilidad con un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 27 kg/m^2 .

En los asiáticos, los riesgos aumentados asociados con la obesidad se producen con un índice de masa corporal (IMC) menor. En los países asiáticos, incluyendo Japón, "obesidad" se refiere a un estado en el que un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad inducida o una relacionada con la obesidad, que requiere una reducción de peso o que requeriría un aumento en la reducción del peso, tiene un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2 . En los países asiáticos, incluyendo Japón, "sujeto obeso" se refiere a un estado en el que un sujeto con al menos una co-morbilidad inducida por la obesidad inducida o una relacionada con la obesidad, que requiere una reducción de peso o que requeriría un aumento en la reducción del peso, con un IMC mayor o igual a 25 kg/m^2 . En el Pacífico asiático, un "sujeto con riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC de mayor de 23 kg/m^2 hasta menos de 25 kg/m^2 .

Según se usa en el presente documento, el término "obesidad" significa que abarca todas las definiciones anteriores de obesidad.

La co-morbilidad inducida por la obesidad inducida o relacionada con la obesidad, incluye pero no se limita a diabetes, diabetes mellitus tipo II no insulino dependiente (2), tolerancia a la glucosa reducida, glucosa en ayunas reducida, síndrome de resistencia a insulina, dislipemia, hipertensión, hiperuricacidemia, gota, enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, hígado graso, infarto cerebral, trombosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, deformaciones artríticas, lumbodinia, emmeniopatía y esterilidad.

En particular, co-morbididades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, diabetes mellitus y otros estados relacionados con la obesidad.

El término "trastorno cognitivo" indica los trastornos en las ejecuciones que incluyen uno o más de los siguientes signos:

1) deficiencias de memoria (capacidad disminuida para aprender nueva información o recapitular información aprendida previamente;

2) uno (o más) de los siguientes trastornos:

a) afasia (trastorno en el lenguaje);

b) apraxia (capacidad disminuida para llevar a cabo actividades motoras a pesar de una función motora intacta);

c) agnosia (fallo en reconocer o identificar objetos a pesar de una función sensorial intacta);

d) trastornos en ejecutar funciones (es decir, planear, organizar, secuenciar, resumir);

3) trastornos de la memoria que producen una disminución significativa en la función social u ocupacional, y que representa un declive significativo desde un nivel previo de funcionamiento; y

4) lesiones en la función cognitiva evidenciado por pruebas neurofisiológicas o evaluación clínica cuantificada acompañado por la prueba objetiva de un estado médico sistémico general o una disfunción del sistema nervioso central.

Los trastornos cognitivos pueden incluir enfermedad de Alzheimer, discapacidades del aprendizaje causadas por trastornos degenerativos, discapacidades del aprendizaje causadas por trastornos no degenerativos, disfunciones de la memoria o cognitivas tal como lesión cognitiva media, declive cognitivo relacionado con la edad, senilidad cerebral, demencia vascular, demencia asociada con el SIDA, amnesia inducida por electroshock, daño en la memoria asociado con la depresión o con la ansiedad, defectos cognitivos de la enfermedad de Parkinson, síndrome de Down, ictus, lesión cerebral traumática, enfermedad de Huntington y trastorno de déficit de atención.

El "tratamiento" (de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad) se refiere a la administración de los compuestos o combinaciones de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal en un sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser el reducir el peso corporal de un sujeto obeso relativo al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos o combinaciones de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser prevenir volver a coger el peso corporal perdido previamente como resultado de una dieta, ejercicio, o farmacoterapia.

Otro resultado del tratamiento puede ser disminuir la aparición de y/o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad. Otro resultado del tratamiento puede ser mantener una pérdida de peso. El tratamiento puede dar como resultado de forma adecuada una reducción en la ingesta de alimentos o calorías por el sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta alimenticia total, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tales

como hidratos de carbono o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y una reducción en el peso en los pacientes que lo necesiten. El tratamiento puede dar como resultado una alteración de la tasa metabólica, tal como un incremento en la tasa metabólica, mejor que o en adición a una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o en la minimización de la resistencia metabólica que normalmente se produce a partir de la pérdida de peso.

El término "síndrome metabólico" también conocido como síndrome X, se define en el tercer informe del Consejo de expertos del programa de educación nacional del colesterol para la detección, evaluación y el tratamiento del colesterol sanguíneo alto en adultos (Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP-E)). E. S. Ford et al., JAMA, Vol. 287 (3), 16 de enero de 2002, págs. 356-359. De manera breve, se define que una persona tiene síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los síntomas siguientes: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, tensión arterial alta y glucosa en ayunas en plasma alta.

Los términos "administración de" y "administrar" un compuesto deben entenderse como un medio de proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a un sujeto que necesite un tratamiento.

La composición farmacéutica instantánea incluye la administración de una dosis de formulación farmacéutica única que contiene tanto el compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, y al menos un inhibidor de la colinesterasa, así como la administración de cada principio activo en sí mismo en una dosis de formulación farmacéutica independiente. Cuando las formulaciones de dosis individuales separadas se usan, los componentes individuales de la composición pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, de manera concurrente, o a tiempos escalonados separados, es decir, secuencialmente antes o de forma subsiguiente a la administración de otro componente de la composición. La composición farmacéutica instantánea se entiende por lo tanto que incluye todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo, y los términos "administración" y "administrar" se tienen que interpretar en consecuencia.

La administración en estas formas diversas es adecuada para las presentes composiciones siempre que produzca el efecto farmacéutico en el paciente beneficioso de la combinación del compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, y al menos un inhibidor de la colinesterasa, sustancialmente al mismo tiempo.

Tal efecto beneficioso se logra preferiblemente cuando se mantiene el nivel de las concentraciones en sangre objetivos de cada sustancia activa sustancialmente el mismo tiempo. Se prefiere que la combinación del compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, y al menos un inhibidor de la colinesterasa, se co-administre de forma concurrente en un calendario de dosificación de una vez al día; sin embargo, también se abarca dentro del presente documento variar los calendarios de dosificación, tal como el compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ una vez al día y el inhibidor de la colinesterasa una, dos o más veces al día. Se prefiere una formulación de dosis única oral que comprenda tanto el compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ y un inhibidor de la colinesterasa. Una formulación de dosis única da una comodidad al paciente, lo que es una consideración importante especialmente para pacientes con diabetes o pacientes obesos que tienen necesidad de múltiples medicamentos.

El término "sujeto" según se usa en el presente documento se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

La administración de la composición de la presente invención para practicar los presentes métodos de tratamiento se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos en la composición a un sujeto que necesite tal tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica según los métodos de la presente invención se determina por el uso de factores de riesgo bien conocidos. Se determina la cantidad eficaz de un compuesto individual, en el análisis final, por el médico a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad, y otras enfermedades o estados que padezca el paciente, de la vía de administración elegida, otros fármacos y tratamientos que el paciente pueda requerir de forma concomitante y otros factores a juicio del médico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" según se usa en el presente documento significa la cantidad de principios activos en la composición que provocarán la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o humano que está observado por el investigador, veterinario, doctor (médico) u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que está siendo tratado. Los métodos novedosos de tratamiento de esta invención son los trastornos conocidos por los expertos en la técnica.

El término "sal" tal como se usa en el presente documento se entiende que significa cualquier forma de los compuestos en los que asumen una forma iónica, o se cargan y se acoplan con un contraión, (un catión o un anión) o están en disolución. Por esto, también se entiende los complejos del principio activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se acomplejan a través de interacciones iónicas.

El término “sal fisiológicamente aceptable”, se entiende, en particular en el contexto de esta invención, como una sal (según se ha definido anteriormente) formada bien con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales del principio activo particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que se toleran fisiológicamente – especialmente si se usa en humanos y/o mamíferos- con al menos un catión, preferiblemente inorgánico, que se toleran fisiológicamente - especialmente si se usa en humanos y/o mamíferos. Los ejemplos de sales toleradas fisiológicamente son sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, bromhidrato, monobromhidrato, monoclóridato o clorhidrato, ácido salicílico, metyoduro, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido hipúrico, ácido pícrico y/o ácido aspártico. Ejemplos de sales toleradas fisiológicamente de las bases particulares son sales de metales alcalinos y alcalinotérreos y con NH_4 .

Los solvatos, preferiblemente los hidratos de los compuestos de la presente invención y en cada caso los estereoisómeros correspondientes pueden también obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

El término “solvato” según esta invención se entiende que significa cualquier forma de los compuestos en los que tienen unidos a ellos otra molécula a través de una unión no covalente (más probablemente un disolvente polar) especialmente incluyendo hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.

La combinación de principio activo según esta invención comprende preferiblemente el 1 – 99% en peso de componente (A) y el 99 – 1% en peso de componente (B), más preferiblemente del 70 al 95% en peso de componente (A) y del 30 al 5% en peso de componente (B), incluso más preferiblemente del 85 al 95% en peso de componente (A) y del 15 al 5% en peso de componente (B), refiriéndose en cada caso al peso total de ambos componentes (A) y (B).

Otro aspecto de la presente invención es la combinación de principios activos de la invención para su uso como medicamento.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de una combinación de un principio activo de la invención para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la acetilcolinesterasa y la regulación del receptor 5-HT₆ simultánea.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de una combinación de principios activos de la invención para la fabricación de un medicamento para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de intestino irritable, para la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome metabólico, trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, preferentemente trastorno bipolar trastornos cognitivos, trastornos de memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson, enfermedad de Huntington y/o esclerosis múltiple, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de atención / trastorno de hiperactividad), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunológicas o para la mejora de la cognición.

Se prefiere particularmente el uso de una combinación de principios activos de la invención para la fabricación de un medicamento para la regulación de apetito, para mantener, incrementar o reducir el peso corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la ingestión de alimentos, preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes, preferiblemente diabetes de tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente) o para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de intestino irritable.

También se prefiere particularmente el uso de una combinación de principios activos de la invención para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de memoria, enfermedades cardiovasculares, o procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington.

Se prefiere más particularmente el uso de una combinación de principios activos de la invención para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos cognitivos, trastornos de memoria, o procesos de demencia senil, tales como enfermedad de Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington.

También es particularmente preferido el uso de la combinación de principios activos para la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad tales como insulina plasmática elevada y resistencia a insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, osteoartritis, apnea obstructiva del sueño, colelitiasis, cálculos biliares, enfermedad cardíaca, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, fallo cardíaco congestivo, trastorno cardíaco coronario, muerte repentina,

ictus, trastorno ovárico poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi y síndrome de Frohlich. Ejemplos adicionales de los trastornos relacionados con la obesidad son anomalías hormonales reproductivas, disfunciones sexuales y reproductivas, tales como disminución de la fertilidad, esterilidad, hipogonadismo en machos e hirsutismo en hembras, defectos fetales asociados con la obesidad maternal, trastornos de la motilidad gastrointestinal, tal como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad, (síndrome de Pickwickian), dificultad respiratoria, trastornos cardiovasculares, inflamación, tales como la inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricemia, dolor de la parte inferior de la espalda, trastorno de la vesícula biliar, gota, cáncer de riñón, y riesgo anestésico incrementado.

Los expertos en la técnica comprenderán que los componentes (A) y (B) de la combinación de principios activos según la presente invención pueden administrarse de forma simultánea o de forma secuencial uno tras de otro, en los que en cada caso los componentes (A) y (B) se administran a través de la misma o diferentes vías de administración, por ejemplo por vía oral o parenteral, preferiblemente ambos componentes (A) y (B) se administran simultáneamente en una y la misma forma de administración.

Todavía otro aspecto de la presente invención son formulaciones farmacéuticas en diferente forma farmacéutica que comprende una combinación de principios activos de la invención y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables.

Como ya saben los expertos en la técnica las formulaciones farmacéuticas pueden, en función de su vía de administración, contener también uno o más sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención pueden producirse según procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir de los índices de "Pharmaceutics: the Science of Dosage Forms", Segunda Edición, Aulton, M.E. (Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh (2002); "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", Segunda Edición, Swarbrick, J. y Boilan J.C. (Eds.), Marcel Dekker, Inc. New York (2002); "Modern Pharmaceutics", Cuarta Edición, Banker G.S. y Rhodes C.T. (Eds.) Marcel Dekker, Inc. New York 2002 y "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lachman L., Lieberman H. y Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Filadelfia (1986). Las descripciones respectivas se incorporan como referencia y son parte de la descripción.

Las formulaciones farmacéuticas preferidas son formas farmacéuticas sólidas, preferiblemente comprimidos, comprimidos masticables, chicles masticables, grageas, cápsulas, supositorios, preparaciones en polvo, sistemas terapéuticos transdérmicos, sistemas terapéuticos transmucosos, preferiblemente comprimidos o cápsulas.

Las formulaciones farmacéuticas preferidas son también formas farmacéuticas líquidas y semi-líquidas tales como gotas o tales como zumo, jarabe, disolución, emulsión, suspensión, preferiblemente gotas o disoluciones.

En una realización preferida adicional, las formulaciones farmacéuticas están en forma de multipartículas, preferiblemente microcomprimidos, microcápsulas, microesferas, gránulos, cristales, o granulados, opcionalmente compactadas en un comprimido, relleno en una cápsula o suspendido en un líquido adecuado.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención son particularmente preferiblemente adecuadas para la aplicación oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural, bucal, sublingual, pulmonar, rectal, transdérmica, nasal o intracerebroventricular, más particularmente para aplicación oral, intravenosa o intraperitoneal.

En una realización de la presente invención la formulación farmacéutica comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) de la combinación de principios activos en forma de liberación sostenida al menos parcialmente.

Por incorporación de uno o ambos de estos componentes (A) y (B) al menos parcialmente o completamente en forma de liberación sostenida es posible una extensión de la duración de su efecto, permitiendo para los efectos beneficiosos de tales formas de liberación sostenida, por ejemplo, el mantenimiento de incluso concentraciones en sangre.

Las formas de liberación sostenida adecuadas así como los materiales y métodos para su preparación los conocen los expertos en la técnica, por ejemplo, a partir de los índices de "Modified-Release Drug Delivery Technology", Rathbona, M.J. Hadgraft, J. y Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); "Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology", Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); "Controlled Drug Delivery", Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. e Yoshikawa, H., "Oral Drug delivery", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., "Oral drug delivery, small intestine y colon", Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Matiwitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 698-728. Las descripciones respectivas se incorporan como referencia y son parte de la descripción.

Si la formulación farmacéutica según la presente invención comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) al menos parcialmente en forma de liberación sostenida, puede preferiblemente lograrse dicha liberación sostenida en al menos un recubrimiento o provisión de una matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

El material de liberación sostenida se basa preferiblemente en un polímero opcionalmente modificado, insoluble en agua, natural, semisintética, o sintético, o una cera natural, semisintética o sintética o grasa o alcohol graso o ácido graso, o en una mezcla de al menos dos de estos componentes antes mencionados.

Los polímeros insolubles en agua utilizados para producir material de liberación sostenida se basan preferiblemente en una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente del grupo de poli(met)acrilatos, en particular preferiblemente (met)acrilatos de polialquilo(C₁₋₄), (met)acrilatos de polidialquilo(C₁₋₄)aminoalquilo(C₁₋₄) y/o copolímeros o mezclas de los mismos, y preferiblemente de manera muy particular copolímeros de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una razón molar de monómero de 2:1 (Eudragit NE30D[®]), copolímeros de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de etilo – cloruro de trimetilamonio con una razón molar de monómero de 1:2:0,1 (Eudragit RS[®]), copolímeros acrilato de etilo, metacrilato de metilo y metacrilato de etilo – cloruro de trimetilamonio con una razón molar de monómero de 1:2:0,2 (Eudragit RL[®]), o una mezcla de al menos dos de los copolímeros anteriormente mencionados. Estos materiales de recubrimiento están comercialmente disponibles como dispersiones acuosas de látex con un 30% en peso, es decir, como Eudragit RS30D[®], Eudragit NE30D[®] o Eudragit RL30D[®], y también pueden utilizarse como tales para propósitos de recubrimiento.

En otra realización, el material de liberación continua se basa en derivados de celulosa insolubles en agua, preferiblemente alquilcelulosas, en particular preferiblemente etilcelulosa o ésteres de celulosa, por ejemplo, acetato de celulosa. Las dispersiones acuosas de etilcelulosa están comercialmente disponibles, por ejemplo, bajo las marcas comerciales Aquacoat[®] o Surelease[®].

Como ceras, grasas o alcoholes grasos, naturales, semisintéticos o sintéticos, el material de liberación sostenida puede basarse en cera de carnauba, cera de abeja, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, ditripalmitoestearato de glicerol, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

Los polímeros mencionados anteriormente del material de liberación sostenida también pueden comprender un plastificante fisiológicamente aceptable en cantidades conocidas por los expertos en la técnica.

Ejemplos de plastificantes adecuados son diésteres lipófilos de un ácido dicarboxílico aromático o alifático C₆-C₄₀ y un alcohol alifático C₁-C₈, por ejemplo, dibutilftalato, dietilftalato, dibutilsebacato o dietilsebacato, ésteres de ácido cítrico hidrófilos o lipófilos, por ejemplo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo o citrato de acetiltriethyl, polietilenglicoles, propilenglicol, ésteres de glicerol, por ejemplo, triacetina, Myvacet[®] (mono y diglicéridos acetilados, C₂₃H₄₄O₅ a C₂₅H₄₇O₇), triglicéridos de cadena media (Miglyol[®]), ácido oleico o mezclas de al menos dos de dichos plastificantes.

Las dispersiones acuosas de Eudragit RS[®] y opcionalmente Eudragit RL[®] contienen preferiblemente citrato de trietilo. El material de liberación sostenida puede comprender uno o más plastificantes en cantidades de, por ejemplo, del 5 al 50% en peso, basado en la cantidad de polímero(s) utilizado(s).

El material de liberación sostenida también puede comprender otras sustancias auxiliares conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados o tensioactivos.

La formulación farmacéutica de la presente invención también puede comprender al menos uno de los componentes (A) y (B) recubiertos por un recubrimiento entérico, que se disuelve en función del pH. Debido a este recubrimiento, parte o toda la formulación farmacéutica puede pasar a través del estómago sin disolverse y los componentes (A) y/o (B) sólo se liberan en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferiblemente a un pH de entre 5 y 7,5.

El recubrimiento entérico puede basarse en cualquier material entérico conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, en copolímeros de ácido metacrílico / metacrilato de metilo con una razón molar de monómero de 1:1 (Eudragit L[®]), copolímeros de ácido metacrílico / metacrilato de metilo con una razón molar de monómero de 1:2 (Eudragit S[®]), copolímeros de ácido metacrílico / acrilato de etilo con una razón molar de monómero de 1:1 (Eudragit L30D-55[®]), copolímeros de ácido metacrílico / acrilato de metilo / metacrilato de metilo con una razón molar de monómero de 7:3:1 (Eudragit FS[®]), goma laca, succinatos – acetato de hipromelosa, ftalatos – acetato de celulosa o una mezcla de al menos dos de estos componentes, que también pueden utilizarse opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos insolubles en agua mencionados anteriormente, preferiblemente en combinación con Eudragit NE30D[®] y/o Eudragit RL[®] y/o Eudragit RS[®].

Los recubrimientos de las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden aplicarse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, de Johnson, J.L.,

“Pharmaceutical tablet coating”, Coatings Technology Handbook (Segunda Edición), Satas, D. y Tracton, A.A. (Eds), Marcel Dekker, Inc. Nueva York, (2001), 863-866; Carstensen, T., “Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids”, Swarbrick, J. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. Nueva York (2001), 455-468; Leopold, C.S., “Coated dosage forms for colon-specific drug delivery”, Pharmaceutical Science & Technology Today, 2(5), 197-204 (1999), Rhodes, C.T. y Porter, S.C., Coatings, en Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999), Vol. 1, 299-311. Las descripciones respectivas se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

En otra realización, la formulación farmacéutica de la presente invención contiene uno o más de los componentes (A) y (B) no sólo en la forma de liberación sostenida, sino también en su forma no retardada. Mediante la combinación con la forma de liberación inmediata, puede lograrse una dosis inicial elevada para el comienzo rápido del efecto beneficioso. La liberación lenta de la forma de liberación sostenida evita entonces que disminuya el efecto beneficioso. Tal formulación farmacéutica es particularmente útil para el tratamiento de problemas de salud agudos.

Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante una formulación farmacéutica que tiene al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprende al menos uno de los componentes (A) y (B) para proporcionar un rápido comienzo del efecto beneficioso tras la administración al paciente.

Las dosis administradas para los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ están en consonancia con regímenes de programación practicados por los expertos en la técnica. La guía general para las dosis apropiadas de todos los agentes farmacológicos usados en los presentes métodos se dan en Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., Hardman, Limbird y Goodman-Gilman, Eds., McGraw-Hill (2001) and in a Physicians' Desk Reference (PDR), por ejemplo, en la 57^a o 58^a Eds., Tomson PDR (2003 o 2004). Las dosis publicadas de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ son para indicaciones distintas del tratamiento de la obesidad. Normalmente, las dosis eficaces de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ para practicar la presente invención pueden ser iguales o menores que (por ejemplo, aproximadamente 25, 50, 75 o 100%) las dosis publicadas para otras indicaciones, tales como la enfermedad de Alzheimer y la depresión respectivamente.

La presente invención también se refiere al tratamiento de los trastornos antes mencionados y/o enfermedades en combinación con al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆ y al menos un inhibidor de la colinesterasa que puede administrarse de forma separada, por lo tanto, la invención se refiere también a combinar composiciones farmacéuticas de forma separada en forma de kit. El kit, según esta invención, comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: una primera forma de dosis unitaria que comprende una cantidad eficaz profiláctica o terapéuticamente de al menos un inhibidor de la colinesterasa, o una sal aceptable farmacéuticamente o un éster de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria, y en una segunda forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad eficaz profiláctica o terapéuticamente de al menos un compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, o una sal aceptable farmacéuticamente o un éster de la misma, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria. El kit comprende adicionalmente un container. Tales kits son especialmente adecuados para la liberación de formas orales sólidas tales como comprimidos o cápsulas. Un kit tal que incluye preferiblemente un número de dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una carta que tiene las dosis orientadas en el orden del uso pretendido. Un ejemplo de tal kit es un “paquete blister”. Los blisters son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para envasar formas farmacéuticas de dosificación unitaria. Si se desea, puede proporcionarse una ayuda para la memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas, o con un calendario insertado, que designe los días o el tiempo en el calendario del tratamiento en el que pueden administrarse las dosis.

EJEMPLOS

Métodos farmacológicos:

I) Unión al receptor de la serotonina 5-HT₆

La membranas celulares de células HEK-293 que expresan el receptor recombinante humano 5HT₆ fueron suministradas por Receptor Biology. En dichas membranas la concentración de receptor es 2,18 pmol/mg proteína y la concentración de proteína es 9,17 mg/ml. El protocolo experimental sigue el método de B. L. Roth et al. [B. L. Roth, S. C. Craigo, M. S. Choudhary, A. Uluer, F. J. Monsma, Y. Shen, H. Y. Meltzer, D. R. Sibley: Binding of Typical and Atypical Antipsychotic Agents a 5-Hidroxitriptamina-6 y Hidroxitriptamina-7 Receptors. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1994, 268, 1403] con los siguientes cambios pequeños. La parte respectiva de la descripción de la bibliografía se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

Se diluye la membrana comercial (dilución 1:40) con el tampón de unión: Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, EDTA 0,5 mM (pH 7,4). El radioligando usado es [³H]-LSD a una concentración de 2,7 nM con un volumen final de 200 µl. Se inicia la incubación añadiendo 100 µl de suspensión de membrana, (≈ 22,9 µg de proteína de membrana), y se

prolonga durante 60 minutos a una temperatura de 37°C. Se finaliza la incubación por filtración rápida en un aparato de cultivo celular de Brandel a través de filtros de fibra de vidrio fabricados por Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una disolución de polietilenimina al 0,5%. Se lavan los filtros tres veces con tres mililitros de tampón Tris-HCl 50 mM pH 7,4. Se transfieren los filtros a matraces y se añade a cada matraz 5 ml de la mezcla de centelleo líquido Ecoscint H. Se deja que los matraces alcancen el equilibrio durante varias horas antes del recuento con un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. Se determina la unión no específica en presencia de serotonina 100 µM. Se realizan las pruebas por triplicado. Se calcularon las constantes de inhibición (K_i , nM) por un análisis de regresión no lineal usando el programa EBDA/LIGAND descrito en Munson y Rodbard, *Analytical Biochemistry*, 1980, 107, 220, cuya parte respectiva se incorpora en el presente documento como referencia y forma parte de la descripción.

II) Evaluación del comportamiento de los efectos cognitivos de los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆: Discriminación de objetos novedosos (DON)

Se prueban dos grupos separados de 12 ratas Lister hooded macho adultos en el paradigma DON usando un intervalo de retraso entre ensayos (IEE) de 4 h entre la familiarización y la elección de ensayos que deben asegurar la discriminación disminuida y permiten los efectos pro-cognitivos de los compuestos a evaluar.

En dos grupos separados de animales se administraron los compuestos [1140] (6-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida) y HCl donepezilo (o vehículo) en cuatro ocasiones separadas, en intervalos de siete días. El diseño semialeatorizado de la administración del fármaco asegura que para cada grupo, cada animal recibe una de las cuatro combinaciones de tratamiento una vez durante el estudio: compuesto [1140] y HCl donepezilo, compuesto [1140] y vehículo, donepezilo HCl y vehículo, vehículo y vehículo. Por lo tanto, cada animal sirve como su propio control dentro de cada grupo para minimizar la variabilidad entre individuos. El fármaco de pretratamiento se produce 20 min antes del primer ensayo DON para asegurar niveles plasmáticos de fármaco óptimos durante la fase de adquisición y consolidación.

Para maximizar la oportunidad de ver un efecto sinérgico, los animales recibieron una dosis de HCl donepezilo i.p. (0.05 mg/kg para el grupo 1 y 0.1 mg/kg para el grupo 2) en combinación con las dosis seleccionadas del compuesto [1140] (1 mg/kg) o el vehículo (suero salino que contiene metilcelulosa al 0,5, 2 ml/kg). Se estudio el sinergismo entre el compuesto [1140] y el HCl donepezilo tanto a 0,05 y a 0,1 mg/kg i.p. Al final del estudio, se le dio HCl donepezilo a todas las ratas siete días tras la administración del fármaco a 0,3 mg/kg i.p. para confirmar que se revierte el olvido natural, y por lo tanto se probaron los animales en el paradigma DON en cinco ocasiones.

El protocolo experimental exacto se señala en detalle en:

M. V. King et al, 5-HT₆ receptor antagonist reverse delay-dependent deficits in novel object discrimination by enhancing consolidation – an effect sensitive to NMDA receptor antagonism, *Neuropharmacology* 2004, 47, 195-204 y Woolley et al. Reversal of cholinergic-induced deficit in a rodent model of recognition memory by the selective 5-HT₆ receptor antagonist, Ro 04-6790; *Psychopharmacology* 2003, 170, 358-367.

Las partes respectivas de la bibliografía se incorporan como referencia en el presente documento y forman parte de la presente descripción.

Datos farmacológicos:

La evaluación del comportamiento de los efectos cognitivos de los compuestos con afinidad por el receptor 5-HT₆ con la prueba de la discriminación de objetos novedosos (DON) se llevó al cabo según se describe a continuación.

Los resultados se muestran en la figura 1. A es familiar y B es objeto novedoso en la figura.

La figura 1 muestra que el inhibidor de la acetilcolinesterasa, donepezilo potencia la acción del compuesto con afinidad por el receptor 5-HT₆, el compuesto [1140]. Por lo tanto, la tasa de discriminación es significativamente mayor cuando el compuesto [1140] (1 mg/kg) se administra en combinación con clorhidrato de donepezilo [compuesto [1140](1 mg/kg) + clorhidrato de donepezilo (0,1 mg/kg)]. La figura 1 muestra también que la combinación de una cantidad de clorhidrato de donepezilo que no tiene ningún efecto en la prueba DON por si misma, y una cantidad de compuesto [1140] que no tiene ningún efecto en la prueba DON por si misma, pueden combinarse para dar una combinación de principios activos que muestra un efecto significativo en la prueba DON.

REIVINDICACIONES

1. Combinación de sustancias activas que comprende
 5 (A) 6-cloro-N-(3-(2-(dimetilamino)etil)-1H-indol-5-il)imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfonamida
 y
 (B) donepezilo o una sal, racemato o enantiómero de los anteriores
2. Combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el componente (B) es clorhidrato de
 10 donepezilo.
3. Combinación según una o más de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque comprende el 1 – 99%
 en peso de componente (A) y el 99 – 1% en peso de componente (B), preferiblemente del 70 al 95% en
 peso de componente (A) y del 30 al 5% en peso de componente (B), más preferiblemente del 85 al 95% en
 15 peso de componente (A) y del 15 al 5% en peso de componente (B), refiriéndose en cada caso al peso total
 de ambos componentes (A) y (B).
4. Combinación de sustancias activas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso
 como medicamento.
- 20 5. Combinación de sustancias activas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso
 como medicamento para la inhibición de la acetilcolinesterasa y la regulación del receptor 5-HT₆ simultánea.
6. Combinación de sustancias activas según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso
 25 como medicamento para la regulación del apetito, para el mantenimiento, incremento o reducción del peso
 corporal, para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos relacionados con la ingestión de alimentos,
 preferiblemente para la profilaxis y/o el tratamiento de la obesidad, anorexia, caquexia, bulimia, diabetes,
 preferiblemente diabetes tipo II (diabetes mellitus no insulino dependiente), o para la profilaxis y/o el
 30 tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal, preferiblemente del síndrome de intestino irritable, para
 la profilaxis y/o el tratamiento del síndrome metabólico, trastornos del sistema nervioso periférico, trastornos
 del sistema nervioso central, artritis, epilepsia, ansiedad, pánico, depresión, trastornos cognitivos, trastornos
 de memoria, enfermedades cardiovasculares, procesos de demencia senil, tales como enfermedad de
 Alzheimer, de Parkinson y/o de Huntington, esquizofrenia, psicosis, hiperquinesia infantil (ADHD, déficit de
 35 atención / trastorno de hiperactividad), dolor, síndrome hipertensivo, enfermedades inflamatorias,
 enfermedades inmunológicas o para la mejora de la cognición.
7. Formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende una combinación de sustancias activas según
 una o más de las reivindicaciones 1 a 3 y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacológicamente
 aceptables.
- 40 8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque se presenta en formas
 farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, comprimidos masticables, chicles masticables, grageas,
 cápsulas, supositorios, preparaciones en polvo, sistemas terapéuticos transdérmicos, sistemas terapéuticos
 transmucosos, o en formas farmacéuticas líquidas y semi-líquidas tales como gotas o tales como zumo,
 45 jarabe, disolución, emulsión, suspensión, preferiblemente en forma de comprimidos, cápsulas, gotas o
 disolución; o en forma de multipartículas, preferiblemente microcomprimidos, microcápsulas, microesferas,
 gránulos, cristales o pellets, opcionalmente compactados en un comprimido, rellenos en una cápsula o
 suspendidos en un líquido adecuado..
9. Formulación farmacéutica según las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque es para aplicación oral,
 50 intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, epidural, bucal, sublingual, pulmonar, rectal,
 transdérmica, nasal o intracerebroventricular, preferiblemente oral o intravenosa.
10. Formulación farmacéutica según las reivindicaciones 7 u 8, caracterizada porque al menos uno de los
 55 componentes de la combinación de principios activos (A) o (B) se presenta en forma de liberación sostenida
 al menos parcialmente.
11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque el medicamento tiene al menos
 un recubrimiento o al menos una matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida,
 60 preferentemente el material de liberación sostenida se basa en un polímero opcionalmente modificado,
 insoluble en agua, natural, semisintético o sintético, o una cera natural o grasa o alcohol graso o ácido
 graso semisintético o sintético o en una mezcla de al menos dos de los componentes antes mencionados, .
12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 11, caracterizada porque el polímero insoluble en agua se
 65 basa en una resina acrílica, que se selecciona preferiblemente del grupo de poli(met)acrilatos,
 (met)acrilatos de polidialquilo(C₁₋₄)aminoalquilo(C₁₋₄) y/o copolímeros de los mismos o una mezcla de al
 menos dos de los polímeros antes mencionados y/o los polímeros insolubles en agua son derivados de

celulosa, preferiblemente alquilcelulosa e incluso más preferiblemente etilcelulosa o ésteres de celulosa y/o la cera es cera carnauba, cera de abeja, monoestearato de glicerol, monobehenato de glicerol, ditripalmitoesterato de glicerol, cera microcristalina, o una mezcla de al menos dos de estos componentes.

- 5 13. Formulación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 11 a 12, caracterizada porque se han
usado los polímeros en combinación con uno o más plastificantes.
- 10 14. Formulación farmacéutica según una o más de las reivindicaciones 10 a 13, caracterizada porque además
de las formas de liberación sostenida, al menos uno de los componentes de los principios activos (A) o (B)
se presenta en una forma de liberación no sostenida.

