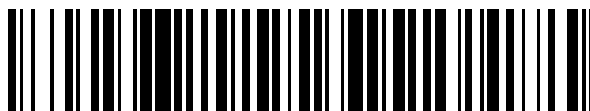


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 570**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2007** **E 07727980 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013** **EP 2004183**

54 Título: **Asociación del mazindol en el tratamiento de déficit de atención/hiperactividad**

30 Prioridad:

11.04.2006 FR 0603197

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

31.10.2013

73 Titular/es:

**ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS
(100.0%)**

**3 AVENUE VICTORIA
75004 PARIS, FR**

72 Inventor/es:

KONOFAL, ERIC

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 427 570 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

Asociación del mazindol en el tratamiento de déficit de atención/hiperactividad.

5 La presente invención se refiere al campo de la salud humana y más particularmente al tratamiento del trastorno del déficit de atención/hiperactividad (TDAH) por el mazindol. Este último se puede administrar en monoterapia o en asociación con uno o varios compuestos, incluyendo unos psico-estimulantes, para la indicación de TDAH y de los síntomas asociados o comórbidos.

10 El TDAH es un trastorno del comportamiento que constituye uno de los motivos encontrados más frecuentemente en psicopatología del niño y del adolescente. Su frecuencia se estima entre 2 y 5% en la población general de los niños en edad escolar.

15 En el plano clínico, este trastorno asocia una inatención, una impulsividad y una hiperactividad motora inadaptada al entorno del niño. Mal organizados y despistados, estos niños terminan a veces por no seguir en clase. La agitación motora excesiva, incompatible con las relaciones sociales y que pueden a veces incluso conducir a una desescolarización prematura, es probablemente el síntoma que lleva a los padres consultar a un especialista.

20 Las sustancias despertadoras utilizadas, y admitidas habitualmente en el tratamiento farmacológico del TDAH, en particular en el niño, pertenecen a varias clases farmacológicas: los psico-estimulantes (anfetamina, metilfenidato, bupropión), los eugregóricos (modafinil, adrafinil), y los inhibidores de la mono-amina oxidasa B (selegilina).

Los más utilizados y mejor conocidos son:

25 - el metilfenidato (MPH) es el tratamiento de referencia del TDAH en el niño, el adolescente y el adulto. Es sobre todo un psico-estimulante conocido por sus propiedades despertadoras. Además de su acción estimulante dopaminérgica sobre la liberación de la noradrenalina y de la dopamina, mediante la inhibición de la recaptura, el MPH está desprovisto de efecto sobre los receptores alfa-1 noradrenérgicos postsinápticos (modificación de la sensibilidad).

30 - La anfetamina (d/l-anfetamina) tiene una acción sobre la liberación extravesicular de la noradrenalina y de la dopamina y por lo tanto inhibe cualquier forma de almacenamiento. Debido a un mal uso potencial, y a efectos indeseables periféricos (taquicardia, HTA, agitación, insomnio) su medicación sigue siendo muy limitada, y no está permitida en la mayoría de los países europeos.

35 - El modafinil, cuya autorización para el tratamiento del TDAH en el niño acaba de ser acordado recientemente en los Estados Unidos (2005) es un medicamento despertador (eugregórico) cuyo mecanismo de acción, complejo, no se conoce perfectamente. Al contrario del MPH y de las anfetaminas, el modafinil no induce ninguna dependencia ni hábito. Su prescripción está limitada actualmente en Francia al tratamiento de la narcolepsia y la hipersomnia idiopática.

40 - La atomoxetina, inhibidor selectivo de la recaptura de la noradrenalina, y estimulante dopaminérgico (por inhibición de la recaptura a nivel de la corteza prefrontal), ha mostrado una eficacia y una buena tolerancia en el TDAH del niño y del adulto (Spencer *et al.*, 1998; Popper, 2000; Biederman *et al.*, 2002). Su autorización de comercialización en los Estados Unidos es reciente (FDA, noviembre de 2002).

45 - Otros: el bupropión, la cafeína, la selegilina, etc.

50 El bupropión, inhibidor de recaptura de las catecolaminas, antidepresivo, es asimismo un competidor potencial en el tratamiento del TDAH.

55 La selegilina, inhibidora de recaptura de la mono-oxidasa, posee asimismo unas propiedades farmacológicas parecidas a las de las anfetaminas. Su acción despertadora en el tratamiento del TDAH es conocida, y su interés para este uso es posible.

Así, la mejora de la hiperactividad motora por los psico-estimulantes dopaminérgicos es frecuentemente muy significativa, pero sin embargo insuficiente.

60 En efecto, las sustancias despertadoras utilizadas o que podrían ser utilizadas en el tratamiento del TDAH, en particular los psico-estimulantes tales como el metilfenidato o las anfetaminas, tienen frecuentemente una duración de semi-vida plasmática corta, lo cual implica la aparición de efectos "on-off", es decir un efecto de abstinencia que está acompañado de un efecto "rebote de síntomas" después de algunas horas y es responsable de un recrudecimiento de los síntomas en la última parte de la noche, y perjudicial para la calidad del sueño.

65 Además, ciertas de estas sustancias se metabolizan en el organismo y presentan por lo tanto un riesgo tóxico para el paciente.

Además, ciertos de los medicamentos administrados en el tratamiento del TDAH no están adaptados para una administración particular para los niños, en particular a causa de un tamaño demasiado importante de los comprimidos o de una administración pluri-diaria de los medicamentos.

Además, ciertos síntomas particulares tales como los insomnios, las dificultades de conseguir el sueño, los despertares durante la noche, eventualmente debidos a una agitación motora nocturna excesiva, así como los trastornos de la atención, tales como la falta de atención, la impaciencia y la impulsividad parecen escapar a cualquier forma de tratamiento [Chervin *et al.*, Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 2002 15; 25(2):213-8; Gruber *et al.*, instability of sleep patterns in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000; 39(4):495-501].

Por lo tanto, existe una necesidad real de desarrollar nuevos tratamientos del TDAH que permiten obtener unos resultados superiores a los obtenidos con los tratamientos actuales a base de psico-estimulantes y en particular poder tratar los síntomas que escapan a los tratamientos actuales, sin efecto de abstinencia ni rebote de los síntomas y que presentan un riesgo tóxico limitado. Se investigan ventajosamente unos tratamientos destinados más particularmente a los niños son. Es el objetivo de la presente invención.

La solicitud WO 2004/105744 se refiere a la utilización del hierro para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del TDAH o de por lo menos uno de sus síntomas.

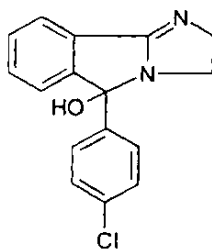
El documento Vazquez-Alvarez *et al.* (2002) "Mazindol effects on lead-induced locomotor hyperactivity in mice" (32^o annual meeting of the society for neuroscience) resume una presentación que se refiere al tratamiento de la hiperquinesia inducida por una intoxicación con plomo en ratones por el mazindol.

La solicitud WO 2004/091546 se refiere al tratamiento del trastorno del déficit de atención (TDA), del TDAH, de la narcolepsia, de la adicción a la cocaína, de la supresión del apetito y de la depresión por una combinación de un estimulante nervioso central y de un antagonista de opioide.

De manera totalmente fortuita, unos estudios han demostrado ahora que el mazindol podía ser utilizado para el tratamiento preventivo y curativo del TDAH con unos resultados significativos, sin los inconvenientes citados anteriormente de las otras sustancias, en particular de ciertos psico-estimulantes.

El mazindol presenta la fórmula química siguiente:

5-(4-clorofenil)-2,5-dihidro-3H-imidazo[2.1-a]isoindol-5-ol



El madinzol está considerado, en las clasificaciones medicamentosas actuales, como un medicamento psicoanaléptico y anorexígeno, pero también como un proveedor de estimulación, actualmente autorizado en Francia, o solamente autorizado por ATU (autorización temporal de utilización) en la obesidad y la narcolepsia. Es un compuesto químico interesante para encargarse de disfunciones de los mecanismos de la estimulación.

La acción farmacológica esencial del mazindol, en el conjunto de las especies estudiadas, en el animal sano como en el ser humano, es hipotalámico, sobre los centros dopaminérgicos reguladores del apetito (Hadler, 1972). Su metabolismo principal es urinario (3/4 orina, 1/4 heces).

El mazindol es un compuesto no anfetamínico debido a su estructura química tricíclica. Ofrece un perfil farmacológico muy parecido al de las anfetaminas sin reproducir sus efectos secundarios. Así, al contrario de las moléculas anfetamínicas, el mazindol incrementa la actividad motora únicamente en relación con el alargamiento de la duración de la estimulación y no induce ninguna estereotipia ni modificaciones cardio-vasculares (Hadler, 1972).

Además, en los estudios de toxicología animal, el potencial tóxico del mazindol ha resultado ser muy bajo. En efecto, el mazindol presenta un riesgo tóxico limitado ya que los metabolitos del mazindol son excretados en la orina. En particular, no se ha observado:

- ningún efecto carcinógeno;
- ningún efecto mutágeno;
- ningún efecto en toxicología de la reproducción.

5 Además, el mazindol posee un tiempo de semi-vida plasmática largo, superior a un día, lo cual evita la aparición de efectos de abstinencia, y por lo tanto de un efecto "rebote de síntomas" al final del día.

En efecto, después de la administración oral única o repetida, el mazindol es absorbido con un tmax de 2-4 horas. La ingesta concomitante de alimentación es susceptible de retrasar (en aproximadamente 1h) la absorción pero no
10 modifica la cantidad total absorbida. El tiempo de semi-vida plasmática se alcanza después de 33-55 horas.

La farmacocinética es lineal (independiente de la dosis) para unas dosis comprendidas entre 1 mg/d y 4 mg/d, y el 75% de la dosis restante es todavía "plasmáticamente" eficaz 24 horas después de la toma.

15 Además, los comprimidos de mazindol (Teronac®) son pequeños, y no plantean por lo tanto ningún problema de administración. Por razones farmacocinéticas, ya citadas, el mazindol se administra únicamente una vez al día, lo cual limita las obligaciones para el paciente, y en particular en el caso particular de los niños en la escuela que está frecuentemente solicitada para la dispensación de mediodía.

20 El mazindol ha constituido el objeto desde hace más de 30 años de numerosos estudios controlados en doble ciego contra placebo sobre el tratamiento de la obesidad en el adulto. Los estudios en el tratamiento de la narcolepsia, de la hipersomnia son limitados. Por el contrario, la seguridad de uso a corto, medio y largo plazo en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva asociada a la narcolepsia y a la hipersomnia idiopática está relativamente bien documentada para la época (Shindler *et al.*, 1985).

25 El mazindol se ha convertido para estas dos afecciones (narcolepsia e hipersomnia) en un tratamiento en ATU (Autorización Temporal de Uso) de tercera intención que permite mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes que presentan un trastorno del mantenimiento de la estimulación.

30 La presente invención tiene por lo tanto por objeto la utilización del mazindol para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del trastorno del déficit de atención/hiperactividad (TDAH) según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición (DSM/IV), en un paciente que necesita dicho tratamiento, correspondiendo la posología a una toma diaria de mazindol de entre 1 y 2 mg.

35 En el marco de la presente invención, el diagnóstico del trastorno de déficit de la atención/hiperactividad /TDAH) se basa en las características definidas por la clasificación internacional, el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM/IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4ª ed., 1994),

40 Los criterios del DSM-IV incluyen tres dimensiones (inatención, impulsividad e hiperactividad), una eficiencia intelectual normal (QI>80, de edad comprendida entre 5 y 12 años), y que presenta una carencia marcial aislada pero no anemia, es decir que presenta una tasa de hemoglobina normal. Por la expresión "carencia marcial" se entiende una hipoferritinemia sin modificación significativa de la concentración sérica en receptores solubles de la transferrina.

45 El paciente según la invención se selecciona de entre un recién nacido, un niño, un adolescente, un adulto. Según un modo preferido de realización, se trata de un niño de aproximadamente 5 a 12 años de edad, y/o un adolescente. El paciente según la invención está ventajosamente afectado de una carencia marcial pero no de anemia. La carencia en ferritina se puede medir en el suero, pero también en cualquier otro líquido biológico tal como el líquido cefalorraquídeo.

50 Una carencia en ferritina corresponde a una concentración sérica en ferritina del paciente adulto inferior a aproximadamente 50 µg/litro. Esta hipoferritinemia puede alcanzar unas concentraciones en ferritina inferiores a aproximadamente 40 µg/l, incluso inferiores a aproximadamente 25 µg/l, inferiores a 30 µg/l, inferiores a 20 µg/l, inferiores a 15 µg/l, incluso inferiores a aproximadamente 10 µg/l. Las técnicas de dosificación de la ferritina sérica son bien conocidas por el experto en la materia. Se puede citar el método inmunoenzimático (kit IMX ferritine, Abott Laboratories).

El paciente según la invención presenta además una concentración sérica normal de receptores solubles a la transferrina. La transferrina está implicada en la adquisición del hierro por las células del organismo: esta adquisición
60 está controlada por el número de receptores a la transferrina que existen en la superficie celular. La concentración de estos receptores se puede evaluar mediante unas técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como la nefelometría (Ruivard *et al.* 2000 Rev. Méd. Interne 21: 837-843). Un intervalo de concentración normal de los receptores solubles a la transferrina es de 2,0-4,50 mg/l para los hombres y de 1,80-4,70 mg/l para las mujeres (véase Kit RsTF Ref. 2148315 de Roche).

65 Los compuestos o composiciones según la invención se pueden administrar de diferentes maneras y en diferentes

formas. Así, se pueden administrar de manera sistémica, por vía oral, por vía anal o por vía parenteral, en particular por inhalación o por inyección, como por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, transdérmica, e intraarterial. Preferentemente, se trata de la vía oral.

5 Para las inyecciones, los compuestos están acondicionados generalmente en forma de suspensiones líquidas, que pueden ser inyectadas por medio de jeringas o de perfusiones, por ejemplo. A este respecto, los compuestos están disueltos generalmente en unas soluciones salinas, fisiológicas, isotónicas, tamponadas, etc., compatibles con un uso farmacéutico y conocido por el experto en la materia. Así, las composiciones pueden contener uno o varios
10 agentes o vehículos seleccionados de entre los dispersantes, solubilizantes, estabilizantes, conservantes, etc. Unos agentes o vehículos que se pueden utilizar en unas formulaciones líquidas y/o inyectables son en particular la metilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el polisorbato 80, el manitol, la gelatina, la lactosa, unos aceites vegetales, la acacia, etc.

15 Los compuestos también pueden ser administrados en forma de geles, aceites, comprimidos, supositorios, polvos, cápsulas blandas, cápsulas blandas, aerosoles, etc., eventualmente por medio de formas galénicas o de dispositivos que aseguran una liberación prolongada y/o retardada. Para este tipo de formulación, se utiliza ventajosamente un agente tal como la celulosa, unos carbonatos o unos almidones.

20 Por "síntoma del TDAH" se entiende designar en particular los trastornos de la atención tales como la inatención, la impulsividad, la impaciencia, los trastornos oposicionales, pero también la hiperactividad diurna o nocturna, el síndrome de las piernas sin reposo, y los insomnios.

Por insomnio se entiende designar:

- 25 a. el insomnio por adormecimiento que se caracteriza por dificultades para conseguir el sueño;
- b. el insomnio de mantenimiento, que se caracteriza por una hiperactividad motora nocturna y unos despertares durante la noche; y
- 30 c. el insomnio psicopatológico, generalmente crónico y generalmente relacionado con una ansiedad, con el estrés y con episodios depresivos.

Según otro aspecto de la presente invención, el mazindol se utiliza en asociación con hierro como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

35 Según un modo preferido de utilización, el hierro se utiliza como suplemento en el paciente antes de la administración del mazindol.

40 En el sentido de la presente invención, se entiende por "hierro", el hierro en forma de un átomo de hierro, de sal de hierro, o de hierro orgánico, o de cualquier formulación que contiene hierro que sea farmacéuticamente aceptable. A título de lista no exhaustiva, la sal de hierro farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre las sales ferrosas y las sales férricas, preferentemente de entre el amonio citrato férrico, el pirofosfato férrico, el ferrocolinato, el
45 ascorbato ferroso, el aspartato ferroso, el cloruro ferroso, el sulfato ferroso, el tartrato ferroso, el fumarato ferroso, el gluconato ferroso, el gluceptato ferroso, el sulfato de glicina ferroso, el lactato ferroso, el oxalato ferroso, el succinato ferroso.

Según otro modo preferido de la invención, la sal de hierro es el sulfato ferroso, y preferentemente sulfato ferroso gastro-protégido.

50 Alternativamente, el hierro farmacéuticamente aceptable está en forma de hierro dextrano, de hierro sacarosa, de hierro poli-maltosa, de hierro sorbitol. Cuando el hierro está en forma de hierro orgánico farmacéuticamente aceptable, se trata preferentemente de biglicinato de hierro, de glicinato de hierro o de hierro proteína succinilato.

55 Según un modo preferido de realización, la utilización del mazindol eventualmente en asociación con el hierro según la invención, se realiza en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psico-estimulantes, como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

Por compuestos psico-estimulantes, se entiende designar los inhibidores de la recaptura de la dopamina y/o de la noradrenalina, y los agonistas de las catecolaminas. Entre éstos, conviene citar a título no exhaustivo

- 60 1) los compuestos psico-estimulantes: el metilfenidato (especialidad Ritaline, Concerta, Equasym), el modafinilo (Sparlon, Modiodal, Provigil), la atomoxetina (Strattera), y las anfetaminas, tales como la d-anfetamina, la dexedrina, la dexanfetamina.
- 65 2) L-Dopa: Modopar, Sinemet

- 3) los agonistas selectivos de la dopamina: pramipexol (Sifrol, Mirapex), ropinirol (Requip, Adertrel), lisurida, pergolida, cabergolina, etc.

El papel del hierro a nivel del sistema nervioso central se evoca frecuentemente en neurofisiopatología fundamental como clínico. Una astenia funcional intelectual, un síndrome de fatiga crónica, o a la inversa, un inestabilidad psicomotora y una irritabilidad pueden ser la consecuencia de una carencia marcial (Lozoff, 1989 Adv Pediatr 1989: 6:331-59). El papel del hierro en la psicopatología de enfermedades neurológicas, y en particular en la enfermedad de Parkinson idiopática se conoce desde hace más de treinta años. La evidencia de un aumento marcial, en particular en algunas estructuras cerebrales (por ejemplo núcleo dentado) en unas patologías neurodegenerativas raras (por ejemplo ataxia de Friedrich) es asimismo conocida. Más recientemente, el papel de los receptores de la transferrina en algunos procesos neuropsicopatológicos acaba de ser documentado (Marder F. *et al.* 1998 Neurology 50, 4:1138-40). Un aumento en número de los receptores de la transferrina de las células del endotelio de los capilares cerebrales podría ser responsable de la acumulación de ganglios de base (*globus pallidus*, *substantia nigra*, núcleo rojo, y núcleo dentado). Una disfunción de los receptores de la transferrina por hiperplasia (aumento del número de receptores) a nivel central explicaría la acumulación de hierro en ciertas estructuras implicadas en los fenómenos de neurodegenerescencia. Por el contrario, una disminución de estos receptores contribuiría a proteger los núcleos centrales del fenómeno. En la hipótesis de una disminución de la ferritina plasmática en la psicopatología del TDAH, un aumento fisiológico de los receptores de la transferrina debería producir, como se produce normalmente en caso de anemia, con el fin de no poner las estructuras cerebrales en carencia marcial. Por el contrario, una ausencia de respuesta (ausencia de aumento del número de los receptores de la transferrina) conduciría a una disminución marcial cerebral y sería compatible con una disfunción dopaminérgica por descenso de su síntesis y/o de la estimulación de los receptores dopaminérgicos. La presente invención se refiere por lo tanto asimismo a la utilización del mazindol, opcionalmente en asociación con hierro o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y/o un psico-estimulante para el tratamiento preventivo de paciente recién nacido, niño, adolescente, adulto joven, que desarrollará en la edad adulta una patología neurodegenerativa caracterizada porque dicho paciente recién nacido, niño, adolescente, adulto joven presenta por lo menos los síntomas siguientes:

- una carencia en ferritina, de manera que la concentración sérica en ferritina es inferior a 50 µg/l;
- una concentración sérica normal de los receptores solubles a transferrina;
- un trastorno del déficit de la atención/hiperactividad, según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición (DSM/IV).

Preferentemente, dicho paciente es un niño con un QI>80, de edad comprendida entre aproximadamente 5 y 12 años y no anémico.

Preferentemente, dicha patología neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson, las ataxias cerebrales, la ataxia de Friedrich, la enfermedad de Alzheimer, la corea de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica. Más particularmente, se trata de la enfermedad de Parkinson.

En particular, cuando se utiliza el mazindol en asociación con el sulfato ferroso, la cantidad de sulfato ferroso administrada al paciente de manera diaria está comprendida entre 0,1 mg y 10 g, preferentemente comprendida entre 100 mg y 2 g por día, preferentemente aproximadamente 500 mg, en una o varias tomas.

Más particularmente, según la presente invención, los pacientes reciben un suplemento en hierro, en particular en sulfato ferroso, durante 12 semanas y después un tratamiento con mazindol durante 12 semanas.

La posología corresponde a una toma diaria de mazindol comprendida entre 1 y 2 mg (dosis recomendadas en el tratamiento de la narcolepsia en el adulto).

Los criterios de evaluación de la eficacia del tratamiento del trastorno del déficit de la atención/hiperactividad por el mazindol de manera opcional en asociación con el hierro y/o un psico-estimulante en el tratamiento del trastorno del déficit de la atención/hiperactividad según la presente invención son la reducción (>30%) del resultado de severidad de la escala de evaluación de síntomas del déficit de la atención/hiperactividad AHD-RS (después de 12 semanas de tratamiento, así como una mejora de los resultados de severidad en los cuestionarios de Conners padres (CPRS), el cuestionario de Conners profesores (CTRS) y la CGI (impresiones globales clínicas). La somnolencia subjetiva se aprecia con la ayuda de la escala ESEA (escala de somnolencia del niño y del adolescente). La calidad del adormecimiento se aprecia por medio de la escala de severidad del síndrome de las piernas sin reposo.

Por último, la presente invención se refiere asimismo a una composición farmacéutica que comprende unos excipientes farmacéuticamente aceptables, y mazindol, y que comprende además hierro o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Referencias

- 5 Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boeflner SW, Earl CQ, Jiang J, Greenhill L. Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics* 116: e777 2005
- 10 Biederman J, Heiligenstein JH, Fanes DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 110(6): 75; 2002
- 15 Busby K, Firestone P, Pivik RT - Sleep pattern in hyperkinetic and normal children. *Sleep*, 4, 366-83; 1981
- 20 Carskadon MA, Dement WC - Sleepiness in the normal adolescent. In: *Sleep and its disorders in children*. New York, Raven; 1987
- 25 Carskadon MA, Dement WC - The multiple sleep latency test: what does R measure? *Sleep*, 5, S67-72; 1982
- 30 Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S - Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9:519-24; 1986
- 35 Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, Guilleminault C. Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements. *Sleep* 15; 25(2):213-8; 2002.
- 40 Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson, Humphries T., Tannock R - Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of Subtype, comorbidity, and stimulant medication. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 38, 1285-93; 1999
- 45 Corkum P, Tannock R, Moldofsky H - Sleep disturbances in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 37, 6, 637-46; 1998
- 50 Cortese S, Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC, Darra F, Dalla Bernardina B. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. *Sleep*. 2005; 28(8):1007-13.
- 55 Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder. *Sleep*. 15; 27:261-6; 2004
- 60 Greenhill LL, Puig-Antich J, Goetz R, Hanlon C - Sleep architecture and REM sleep measure in prepubertal children with attention deficit disorder with hyperactivity. *Sleep* 6,91-101; 1983
- 65 Hadier AJ. Mazindol, a new non-amphetamine anorexigenic agent. *J Clin Pharmacol New Drugs*. 12:453-8. 1972
- 70 Kaplan BJ, McNicol J, Conte RA, Moghadam HK. Sleep disturbance in preschool aged hyperactive and nonhyperactive children. *Pediatrics* 80: 839-44; 1987
- 75 Konofal E, Lecendreux M, Bouvard M and Mouren-Siméoni M-C - High levels of nocturnal activity in children with ADHD : a video analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 55,2,97-103; 2001
- 80 Konofal E, Lecendreux M, Mouren-Simeoni M-C. Sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder: a restatement on sleep studies. *Ann Med Psychol* 160: 105-17; 2002
- 85 Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(12):1 113-5.
- 90 Konofal E, Cortese S, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren MC. Effectiveness of Iron supplementation in a young child With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 2005; 116 (5).
- 95 Konofal E, Cortese S. Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Neurol*. 2005; 58(2):341-2
- 100 Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Simeoni M-C - Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 41, 6, 803-12; 2000
- 105 Mick E, Biederman J, Jetton J, Faraone SV. Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder: the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol* Fall 10, 3:223-31; 2000

- Palm L, Persson E, Bjerre L, Elmqvist D - Sleep and wakefulness in preadolescent children with deficits in attention, motor control and perception. *Acta Paediatr* 81, 618-24; 1992
- 5 Picchietti DL, Walters AS - Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents: comorbidity with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc. Psychiatry Clin N Am* 5, 729-40; 1996
- 10 Platon MJR, Vela Bueno A, Espinar Sierra J, Kales S - Hypnopolygraphic alterations in attention deficit disorder (ADD) children. *Intern J Neurosci* 53, 87-101; 1990
- Popper CW - Pharmacologic alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 9, 3, 605-46; 2000
- 15 Rugino TA, Copley TC. Effects of modafinil in children with attention deficit/hyperactivity disorder: an open study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2) :230-5; 2001
- Shindler J, Schachter M, Brincat S, Parkes JD. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy. *Br Med J* 20; 1167-70; 1985
- 20 Trommer BL, Hoepfner JB, Rosenberg RS, Armstrong KJ, Rothstein JA. Sleep disturbance in children with attention deficit disorder. *Ann Neurology* 24: 322; 1988
- 25 Walters AS, Mandelbaum DE, Lewin DS, Kugler S, England SJ, Miller M - Dopaminergic therapy in children with restless legs/periodic limb movements in sleep and ADHD. Dopaminergic Therapy Study Group. *Pediatr Neurol* 22, 3, 182-6; 2000
- Weinberg WA, Brumback RA - Primary disorder of vigilance: a novel explanation of inattentiveness, daydreaming, boredom, restlessness, and sleepiness. *J Pediatr* 116, 720-5; 1992
- 30 Weinberg WA, Harper CR - Vigilance and its disorders. *Neurol Clin* 11, 59-78; 1993 Weiss M, Murray C, Weiss G. Adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: current concepts. *J Psychiatr Pract.* 28, 99-111; 2002

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización del mazindol para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento preventivo y/o curativo del trastorno del déficit de la atención/hiperactividad (TDAH) según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición (DSM/IV), en un paciente que necesita dicho tratamiento, caracterizada porque la posología corresponde a una toma diaria de mazindol comprendida entre 1 y 2 mg.
- 10 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho paciente se selecciona de entre un recién nacido, un niño, un adolescente, un adulto.
3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque dicho paciente es un niño que presenta una carencia marcial aislada pero no anemia.
- 15 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el medicamento está formulado para permitir la administración del mazindol por vía oral, anal, parenteral, intramuscular o intravenosa.
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en asociación con hierro como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.
- 20 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con por lo menos un compuesto seleccionado de entre los psico-estimulantes, en particular los inhibidores de la recaptura de la dopamina y/o de la noradrenalina como producto de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.
- 25 7. Utilización según la reivindicación 6, caracterizada porque dicho compuesto se selecciona de entre el metilfenidato, el modafinilo, la atomoxetina, y las anfetaminas, en particular la d-anfetamina, la dexedrina, la dexanfetamina, la L-Dopa, la dopamina, los agonistas de la dopamina.
- 30 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque dicho paciente está afectado de una carencia en ferritina, siendo dicha concentración sérica en ferritina de dicho paciente inferior a 50 µg/litro, inferior a aproximadamente 40 µg/l, inferior a aproximadamente 35 µg/l, inferior a aproximadamente 30 µg/l, inferior a aproximadamente 20 µg/l, a aproximadamente 15 µg/l, inferior a aproximadamente 10 µg/l, inferior a aproximadamente 5 µg/l.
- 35 9. Utilización según la reivindicación 8, caracterizada porque dicho paciente presenta además una concentración sérica normal de receptores solubles a la transferrina.
- 40 10. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento preventivo de paciente recién-nacido, adolescente, adulto joven, que desarrollará en la edad adulta una patología neurodegenerativa, caracterizada porque dicho recién-nacido, adolescente, adulto joven presenta por lo menos uno de los síntomas siguientes:
 - una carencia en ferritina, de manera que la concentración sérica en ferritina es inferior a 50 µg/l;
 - una concentración sérica normal de los receptores solubles a transferrina;
 - 45 - un trastorno del déficit de la atención/hiperactividad, según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 4ª edición (DSM/IV).
- 50 11. Utilización según la reivindicación 10, caracterizada porque dicha patología neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson.
12. Composición farmacéutica que comprende unos excipientes farmacéuticamente aceptables y mazindol, y que comprende además hierro o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como principios activos.