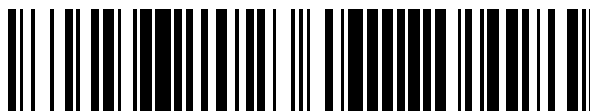


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 647**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/26 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2014 PCT/EP2014/065975**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011246**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2014 E 14742249 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 3024458**

54 Título: **Utilización de la flecainida como un agente anticonexina y procedimiento para potenciar los efectos de un fármaco psicotrópico**

30 Prioridad:

24.07.2013 EP 13306074

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.04.2018

73 Titular/es:

**COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET
AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (100.0%)
25, Rue Leblanc, Bâtiment "Le Ponant D"
75015 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**MOUTHON, FRANCK y
CHARVERIAT, MATHIEU**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 661 647 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

Utilización de la flecainida como un agente anticonexina y procedimiento para potenciar los efectos de un fármaco psicotrópico.

5

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la utilización de flecainida como un agente anticonexina, utilizada ventajosamente para potenciar el efecto terapéutico de varios fármacos psicotrópicos, más específicamente, el modafinilo.

10

Antecedentes de la invención

Las uniones de brecha están implicadas en la comunicación intercelular, lo que es importante para mantener la homeostasis de tejidos y órganos. Las uniones de brecha conectan el citoplasma celular, permitiendo el intercambio de iones (Ca^+ y K^+), segundos mensajeros (AMPc, GMPc, IP3), varios pequeños metabolitos (glucosa), y asegurando el acoplamiento eléctrico y metabólico entre las células. Las uniones de brecha son uniones con una permeabilidad selectiva, formadas por canales de proteína contenidas en la membrana plasmática, y formadas por hexámeros de conexina. Los hexámeros de conexina podrían formar asimismo hemicanales, enlazando el espacio intracelular con el extracelular.

15

20

Las conexinas son proteínas integrales de la membrana plasmática, que son sintetizadas por prácticamente cualquier tipo de célula, sin considerar la posición de un organismo multicelular en la filogénesis del mundo animal. En los vertebrados, las células ocasionales que no producen conexinas son las células del músculo estriado del adulto, los espermatozoides y las células sanguíneas circulantes. A diferencia de numerosas proteínas de la membrana, las conexinas tienen una vida media corta (entre 3 y 6 horas), no son glucosiladas y no presentan una actividad enzimática. En la actualidad, se han identificado por lo menos trece conexinas distintas en los mamíferos que corresponden, en humanos, a 21 isoformas. En la práctica, varios tipos de conexinas pueden estar presentes en una pluralidad de tejidos, y la mayoría de las células sintetizan una pluralidad de conexinas. Antes de que alcancen la membrana celular, las conexinas se ensamblan en grupos de seis moléculas para formar estructuras tubulares huecas denominadas conexones, que unen la membrana plasmática por medio de las vesículas del Golgi. Cuando se establece el contacto con la célula, los conexones de una célula se alinean de extremo a extremo con los de la célula vecina, estableciendo un canal hidrófilo continuo de aproximadamente 10 nm de longitud. Este canal de unión establece contacto directo entre los citoplasmas de las dos células en contacto, sobre el espacio intercelular.

25

30

35

Las conexinas están implicadas en un enorme número de procesos fisiológicos, y se han descrito varias aplicaciones de agentes que bloquean las conexinas (denominados asimismo en adelante como "agentes de bloqueo de conexinas" o "agentes anticonexina").

40

Por ejemplo, se han propuesto unos agentes anticonexina para tratar y/o prevenir las siguientes afecciones:

- cánceres (documentos WO2006/134494 y WO2006/049157),
- algunas enfermedades cardiovasculares (documento WO2006/134494),
- heridas (documentos WO2006/134494 y WO2009/097077),
- dolor (documento WO2009/148613),
- migrañas (Durham y Garrett, 2009),
- epilepsia (Juszczak y Swiergiel, 2009),
- afecciones neurológicas (documento WO2006/134494) y enfermedades neurodegenerativas (Takeuchi *et al.*, 2011),
- isquemia (Davidson *et al.*, 2013),
- lesión del hígado inducida por fármacos (Patel *et al.*, 2012)
- enfermedades infecciosas (documento WO2011/067607),
- citotoxicidad inducida por agentes quimioterápicos (Tong X. *et al.*, 2013) y
- trastornos inflamatorios (documento WO2006/134494).

50

55

60

65

Además, los presentes inventores describieron anteriormente que los agentes anticonexina pueden potenciar los efectos terapéuticos de fármacos psicotrópicos (ver el documento WO2010/029131). En particular, describieron que la administración de agentes anticonexina tales como el ácido meclufenámico (MFA) incrementa los efectos terapéuticos de varias moléculas psicotrópicas, permitiendo reducir las dosis activas y de esta manera los efectos no deseables de estas moléculas psicotrópicas. Estos efectos sinérgicos se han observado con una amplia gama de moléculas psicotrópicas (clozapina, paroxetina, modafinilo, diacepam, venlafaxina, escitalopram, bupropión y sertralina).

La identificación de los nuevos agentes anticonexina es por lo tanto de una importancia principal para destacar nuevas herramientas terapéuticas dirigidas a tratar varias enfermedades y trastornos, en particular, en combinación con fármacos psicotrópicos.

En el presente contexto, se ha demostrado que el agente antiarrítmico bien conocido flecainida, presenta una amplia actividad anticonexina. Este es un resultado muy sorprendente, puesto que se había descrito que la flecainida hasta el momento interfiere en los canales de sodio, en particular sobre las células del músculo cardiaco, y estos canales no están relacionados con las uniones de brecha del cerebro. Además, se ha demostrado que la flecainida no influye sobre la resistencia de la unión de pares de miocitos cardiacos (Daleau *et al.*, 1998).

Descripción detallada de la invención

En el contexto de la invención, "flecainida" designa un compuesto de fórmula *N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida. Como se utiliza en la presente memoria, este término designa cualquier forma de este compuesto, tal como una sal del mismo. Preferentemente, dicha sal es el acetato de flecainida. Este término puede comprender asimismo los precursores de flecainida, que pueden ser metabolizados en el cuerpo humano, y/o sus derivados (por ejemplo, derivados químicos que son resultado de una o varias sustituciones de halógenos y/o de la adición de grupos protectores).

Como se divulga en las estructuras moleculares A y B, la flecainida presenta un centro quiral que implica la existencia de enantiómeros R y S (*S*-(+)-flecainida y *R*-(-)-flecainida). En la figura 5 se representan las fórmulas de la *R*-flecainida (figura 5A, (*R*)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida) y la *S*-flecainida (figura 5B, (*S*)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida).

Como se utiliza en la presente memoria, el término "flecainida" designa la forma de racemato de la *N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, así como los enantiómeros R y S de la misma ((*R*)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida y (*S*)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida, respectivamente). En una forma de realización preferida de la invención, se utiliza el enantiómero R de la flecainida ((*R*)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida).

La flecainida se administra actualmente como un racemato (Kroemer *et al.*, 1989; Lie *et al.*, 1989). Los parámetros farmacocinéticos de los dos enantiómeros de flecainida se han descrito ampliamente, después de la administración en humanos y roedores, como se describe a continuación:

En 1989, Kroemer *et al.* publicaron un estudio en 13 pacientes que recibieron terapia oral a largo plazo con flecainida. Se determinaron los niveles de *S*-flecainida y *R*-flecainida en plasma, y las concentraciones de la *R*-flecainida en plasma fueron significativamente mayores que las del enantiómero de *S*-flecainida (relación R/S = 1,10), sugiriendo que el fármaco flecainida sufre una disposición enantioselectiva modesta [Kroemer *et al.*, 1989].

En 1989, Gross *et al.* compararon la disposición de los dos enantiómeros en dos poblaciones humanas: metabolizadores amplios (EM) y cinco metabolizadores deficientes (PM) de esparteína/debrisoquina después de la administración de 50 mg de acetato de flecainida racémico [Gross *et al.*, 1989]. Gross *et al.* presentaron unos datos que indican que la vida media de la *R*-flecainida (12,9 horas) fue mayor ($P < 0,03$) que la de la *S*-flecainida (9,8 horas). La depuración renal de los dos enantiómeros fue, sin embargo, comparable y similar a la observada en los sujetos EM. La recuperación urinaria de la *R*-flecainida ($15,6 \pm 3,7$ mg) fue mayor ($P < 0,03$) que la del enantiómero *S* ($12,0 \pm 3,7$ mg). La disposición enantioselectiva observada en los PM se debe por lo tanto al mayor deterioro en el metabolismo de la *R*-flecainida que la *S*-flecainida.

En 1991, Alessi-Severini *et al.* resumieron unos hallazgos clave sobre la farmacocinética, y concluyeron que no existe evidencia de disposición enantioselectiva de la flecainida en humanos [Alessi-Severini *et al.*, 1991], citando tres informes sobre la monitorización terapéutica estereoselectiva, que descubrió que la relación R/S está comprendida entre 0,67 y 1,39 (media $1,03 \pm 0,16$), 0,75 y 1,44 (media 1,04) y 0,89 y 1,32 (media $1,10 \pm 0,13$), y que el estudio de Gross *et al.* 1989 no fue relevante sobre la población total.

En 1998, Hanada *et al.* demostraron una ausencia de distribución enantioselectiva de los dos enantiómeros de flecainida en varios tejidos, después de la administración intravenosa de racemato de flecainida en ratas [Hanada

et al., 1998].

Como se analiza en [Mehvar *et al.*, 2002], parece ser que las depuraciones renales de los enantiómeros de flecainida no son estereoselectivas en voluntarios sanos y pacientes.

5 La literatura es de esta manera globalmente coherente sobre la ausencia de efectos estereoselectivos de la flecainida sobre la farmacocinética y el metabolismo.

10 Se han descrito también las propiedades fisicoquímicas de los dos enantiómeros de flecainida. En particular, Turgeon *et al.* describen un método analítico estereoselectivo para la determinación del agente antiarrítmico flecainida en plasma humano. La resolución de los enantiómeros se logra por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR) sobre una columna de sílice de fase normal después de derivación con el reactivo ópticamente activo cloroformiato de (-)-metilo [Turgeon *et al.*, 1990].

15 Además, Alessi-Severini *et al.* describen un método cromatográfico de líquidos de alto rendimiento estereoespecífico para la determinación del acetato de (R,S)-flecainida en plasma y orina humanos. Los diastereómeros de flecainida fueron separados después de i) extracción en una única etapa de unas muestras alcalinizadas realizada con éter dietílico destilado, ii) evaporación de la capa orgánica y derivación del fármaco con cloruro de 1-[(4-nitrofenil)sulfonyl]-L-propilo a 80°C durante 2 horas, y iii) por cromatografía de líquidos de alto rendimiento (CLAR) sobre una columna de fase invertida C18 con una fase móvil que consiste en acetoneitrilo:agua:triethylamina (45:55:0.2) a una magnitud de flujo de 1 mL/min [Alessi-Severini *et al.*, 1990].

25 El acetato de flecainida racémico es un agente antiarrítmico de clase 1c muy utilizado, que está indicado para tratar varios tipos de arritmias. Más específicamente, se usa para regular la frecuencia y el ritmo del corazón. La acción de bombeo del corazón es controlada por señales eléctricas que pasan a través del músculo cardiaco. Estas señales eléctricas hacen que los dos pares de cámaras del corazón (arterias y ventrículos derecho e izquierdo) se contraigan en una manera regular para producir latidos cardiacos regulares. Si la actividad eléctrica en el corazón es perturbada por cualquier razón, pueden resultar latidos cardiacos irregulares (arritmias) de varios tipos. La flecainida ayuda a tratar las arritmias disminuyendo la sensibilidad de las células del músculo cardiaco a los impulsos eléctricos. Esto regula la conducción eléctrica en el músculo cardiaco, y reduce las alteraciones en el ritmo cardiaco. Como un agente antiarrítmico de clase I, la flecainida interfiere en los canales de sodio.

35 De manera importante, varios estudios han demostrado que estos efectos cardiovasculares no son mediados por un sólo enantiómero, contribuyendo ambos a las funciones cardiovasculares.

40 Se evaluaron los efectos antiarrítmicos de la flecainida y sus enantiómeros en dos diferentes modelos animales, fibrilación ventricular inducida por cloroformo en ratones, y taquicardia ventricular inducida por ouabaina en perros. Estos dos enantiómeros fueron muy selectivos en la supresión de estas arritmias experimentales, y parecieron ser esencialmente equipotentes. No se encontraron diferencias significativas entre los dos enantiómeros o entre los enantiómeros y la flecainida racémica [Banitt *et al.*, 1986].

45 Se evaluaron los efectos de los enantiómeros sobre las características del potencial de acción en fibras cardiacas de Purkinje caninas, y se mostró que ejercen unos efectos electrofisiológicos similares [Kroemer *et al.*, 1989].

50 Se estudiaron los efectos del racemato de acetato de flecainida y sus dos enantiómeros sobre los canales de sodio y potasio accionados por voltaje y sobre la actividad de la bomba de sodio de fibras no mielinizadas del nervio vago de cobayas con el método de espacio intermedio de sacarosa. No existe una diferencia significativa en el efecto causado por los enantiómeros por separado [Lie *et al.*, 1989].

55 Se evaluaron los efectos de los enantiómeros en fibras de Purkinje de caninas aisladas utilizando técnicas estándares con microelectrodos. Los resultados sugieren que no existe una diferencia significativa entre los efectos de los enantiómeros de flecainida sobre los parámetros electrofisiológicos básicos de las fibras de Purkinje caninas [Smallwood *et al.*, 1989].

Para concluir, todos esos estudios no han proporcionado una evidencia que indique que la administración de un enantiómero individual, más que el fármaco racémico, ofrecería ventaja alguna.

60 La presente invención divulga por lo tanto la utilización de la flecainida, *in vitro* e *in vivo*, como un agente anticonexina. En particular, la presente invención se refiere a la flecainida para su utilización como un agente anticonexina o, en otras palabras, para el bloqueo de las uniones de brecha.

65 Existen 21 genes que codifican diferentes isoformas de conexina en humanos, y se describen diferentes combinaciones de monómeros de conexina implicados en la composición de las uniones de brecha. En particular, las conexinas 26 (Cx 26), 30 (Cx 30), 30.2 (Cx 30.2), 32 (Cx 32), 36 (Cx 36), 37 (Cx 37), 40 (Cx 40), 43

(Cx 43), 45 (Cx 45), 46 (Cx 46) y 47 (Cx 47), son expresadas en humanos en células del sistema nervioso central y periférico (Nakase y Naus, 2004).

5 En el contexto de la presente invención se aprecia que la flecainida resulta eficaz para inhibir las uniones de brecha realizadas a partir de todas las conexinas que se sometieron a prueba. En particular, y como se divulga en la parte experimental a continuación, la flecainida es efectiva para inhibir las uniones de brecha realizadas a partir de las conexinas Cx40, Cx26, Cx30, Cx32 y/o Cx43. De manera importante, este efecto anticonexina es similar al apreciado para los agentes anticonexina bien conocidos tales como la mefloquina y el ácido meclofenámico (MFA) (Juszczak y Swiergiel, 2009; Cruikshank *et al.*, 2004; Harks *et al.*, 2001). Se alcanzan
10 unos niveles de inhibición superiores incluso para las conexinas gliales Cx26, Cx30 y Cx43 (ver la figura 1).

La presente invención se refiere por lo tanto a la utilización *in vitro* de la flecainida como un agente anticonexina. Preferentemente, este agente puede utilizarse para inhibir las uniones de brecha realizadas a partir de las conexinas seleccionadas de entre el grupo que consiste en: Cx23 (SEC ID N°: 1), Cx25 (SEC ID N°: 2), Cx26 (SEC ID N°: 3), Cx30 (SEC ID N°: 4), Cx30.2 (SEC ID N°: 5), Cx30.3 (SEC ID N°: 6), Cx31 (SEC ID N°: 7), Cx31.1 (SEC ID N°: 8), Cx31.9 (SEC ID N°: 9), Cx32 (SEC ID N°: 10), Cx36 (SEC ID N°: 11), Cx37 (SEC ID N°: 12), Cx40 (SEC ID N°: 13), Cx40.1 (SEC ID N°: 14), Cx43 (SEC ID N°: 15), Cx45 (SEC ID N°: 16), Cx46 (SEC ID N°: 17), Cx47 (SEC ID N°: 18), Cx50 (SEC ID N°: 19), Cx59 (SEC ID N°: 20) y Cx62 (SEC ID N°: 21).
15

20 La flecainida se utiliza para el bloqueo de una o más de las conexinas expresadas en células humanas del sistema nervioso central o periférico, que se seleccionan de entre el grupo que consiste en: Cx26 (SEC ID N°: 3), Cx30 (SEC ID N°: 4), Cx30.2 (SEC ID N°: 5), Cx32 (SEC ID N°: 10), Cx36 (SEC ID N°: 11), Cx37 (SEC ID N°: 12), Cx40 (SEC ID N°: 13), Cx43 (SEC ID N°: 15), Cx45 (SEC ID N°: 16), Cx46 (SEC ID N°: 17) y Cx47 (SEC ID N°: 18).
25

La flecainida se utiliza para el bloqueo de una o más de las conexinas seleccionadas de entre el grupo que consiste en: Cx40 (SEC ID N°: 13), Cx26 (SEC ID N°: 3), Cx30 (SEC ID N°: 4), Cx32 (SEC ID N°: 10) y Cx43 (SEC ID N°: 15).
30

La flecainida se utiliza para el bloqueo de una o más de las conexinas seleccionadas de entre el grupo que consiste en: Cx26 (SEC ID N°: 3), Cx30 (SEC ID N°: 4) y Cx43 (SEC ID N°: 15).
35

Debido a su actividad anticonexina, la flecainida puede utilizarse para el tratamiento de muchos trastornos y afecciones que es conocido que se benefician del tratamiento mediante unas moléculas anticonexina.
40

Estos trastornos y afecciones incluyen de manera no limitativa cánceres, enfermedades cardiovasculares, heridas, dolor, migrañas, epilepsia, afecciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas, enfermedades infecciosas, lesión del hígado inducida por fármacos, citotoxicidad inducida por agentes quimioterápicos, isquemia y trastornos inflamatorios.
45

La flecainida puede utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de cánceres, heridas, migrañas, epilepsia, enfermedades infecciosas, lesión del hígado inducida por fármacos, citotoxicidad inducida por agentes quimioterápicos, isquemia y trastornos inflamatorios.
50

La flecainida puede utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de heridas, migrañas, enfermedades infecciosas, lesión del hígado inducida por fármacos, citotoxicidad inducida por agentes quimioterápicos e isquemia.
55

La flecainida puede utilizarse para la prevención y/o el tratamiento de lesión del hígado inducida por fármacos, citotoxicidad inducida por agentes quimioterápicos e isquemia.
60

La flecainida se utiliza como un agente para potenciar los efectos de un fármaco psicotrópico. Estos efectos de potenciación son ilustrados a continuación mediante unos experimentos realizados con modafinilo (ver las figuras 2A a 4). Como un agente anticonexina, la flecainida puede potenciar los efectos de cualquier fármaco psicotrópico (como se muestra en los documentos WO 2010/029131 y US 2011/172188, incorporados a la presente memoria como referencia).
65

El término "potenciar" significa en este caso que la flecainida incrementa significativamente los efectos terapéuticos del fármaco psicotrópico administrado al mismo paciente. De esta manera, la combinación del fármaco psicotrópico con la flecainida posibilita reducir las dosis de dicho fármaco psicotrópico y por lo tanto limitar los efectos adversos de dicho fármaco psicotrópico, y/u obtener un efecto terapéutico más fuerte sin que se incremente la dosis de dicho fármaco psicotrópico.
70

En la presente memoria, un "fármaco psicotrópico" o "agente psicotrópico" se refiere a cualquier sustancia que actúa principalmente sobre el estado del sistema nervioso central modificando ciertos procesos bioquímicos y fisiológicos cerebrales. Los ejemplos de fármacos psicotrópicos que pueden utilizarse en el contexto de la
75

5 presente invención, incluyen anestésicos, analgésicos tales como opioides, antipiréticos y preparaciones antimigraña, antiepilépticos, fármacos antiParkinson tales como agentes antiParkinson anticolinérgicos y dopaminérgicos, psicodélicos tales como antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos y sedantes, psicoanalépticos tales como antidepresivos, psicoestimulantes y fármacos antidecencia, así como parasimpaticomiméticos, fármacos antiadicción, preparaciones antivértigo, etc.. Unos ejemplos no limitativos de moléculas específicas que pueden utilizarse ventajosamente como fármacos psicotrópicos según la invención, se presentan en la tabla 1 siguiente.

10 Tabla 1: Moléculas psicotrópicas

Categoría terapéutica	Subclase farmacológica	Subclase química	Agente activo
Anestésicos	1. Anestésicos generales	2. Éteres	3. éter dietílico; éter de vinilo
		4. Hidrocarburos halogenados	5. halotano; cloroformo; enflurano; tricloroetileno; isoflurano; desflurano; sevoflurano
		6. barbitúricos, simples	7. metohexital; hexobarbital
		8. barbitúricos en combinación con otros fármacos	9. narcobarbital
		10. Anestésicos opioides	11. fentanilo; alfentanilo; sufentanilo; fenoperidina; anileridina; remifentanilo
		12. Otros anestésicos generales	13. droperidol; cetamina; propanidid; alfaxalona; etomidato; propofol; oxibato de sodio; óxido nitroso; escetamina; xenón
	14. Anestésicos locales	15. Ésteres de ácido aminobenzoico	16. metabutetamina; procaína; tetracaína; cloroprocaína; benzocaína
		17. Amidas	18. bupivacaína; lidocaína; mepivacaína; prilocaína; butanilcaína; cincocaína; etidocaína; articaína; ropivacaína; levobupivacaína;
		19. Ésteres de ácido benzoico	20. cocaína
		21. Otros anestésicos locales	22. cloruro de etilo; diclonina; fenol; capsaicina
Analgésicos	23. Opioides	24. Alcaloides de opio naturales	25. opio; hidromorfona; nicomorfina; oxicodona; dihidrocodeína; diamorfina; papaveretum; morfina; codeína
		26. Derivados de fenilpiperidina	27. cetobemidona; petidina
		28. Derivados de difenilpropilamina	29. dextromoramida; piritramida; dextropropoxifeno; becitramida; metadona
		30. Derivados de benzomorfan	31. pentazocina; fenazocina
		32. Derivados de morfina	33. butorfanol; nalbufina
		34. Otros opioides	35. tilidina; tramadol; dezocina; meptacino; tapentadol
	36. Otros analgésicos y antipiréticos	37. Ácido salicílico y derivados	38. ácido acetilsalicílico; aloxiprina; salicilato de colina; salicilato de sodio; salicilamida; salsalato; etenzamida; salicilato de morfina; dipirocetilo; benorilato; diflunisal; salicilato de potasio; guacetisal; carbasalato de calcio; salicilato de imidazol
		39. Pirazolonas	40. fenazona; metamizol sódico; aminofenazona; propifenazona; nifenazona

Categoría terapéutica	Subclase farmacológica	Subclase química	Agente activo
		41. Anilidas	42. paracetamol; fenacetina; bucetina; propacetamol
		43. Otros analgésicos y antipiréticos	44. rimazolio; glafenina; floctafenina; viminol; nefopam; ciconotida; metoxiflurano; nabiximoles
	45. Preparaciones antimigraña	46. Alcaloides del cornezuelo	47. dihidroergotamina; ergotamina; metisergida; lisurida
		48. Derivados de corticosteroides	49. flumedroxona
		50. Agonistas selectivos de serotonina (5HT1)	51. sumatriptán; naratriptán; zolmitriptán; rizatriptán; almotriptán; eletriptán; frovatriptán
		52. Otras preparaciones antimigraña	53. pizotifeno; clonidina; ipرازocromo; dimetotiacina; oxetorona
Antiepilépticos	54. Antiepilépticos	55. barbitúricos y derivados	56. metilfenobarbital; fenobarbital; primidona; barbexaclona; metarbital
		57. Derivados de hidantoína	58. etotoína; fenitoína; ácido amino(difenilhidantoin) valérico; mefenitoína; fosfenitoína
		59. Derivados de oxazolidina	60. parametadiona; trimetadiona; etadiona
		61. Derivados de succinimida	62. Etosuximida; fensuximida; mesuximida
		63. Derivados de benzodiacepina	64. clonacepam
		65. Derivados de carboxamida	66. carbamacepina; oxcarbacepina; rufinamida; eslicarbacepina
		67. Derivados de ácidos grasos	68. ácido valproico; valpromida; ácido aminobutírico; vigabatrina; progabida; tiagabina
		69. Otros antiepilépticos	70. sultiame; fenacemida; lamotrigina; felbamato; topiramato; gabapentina; feneturida; levetiracetam; zonisamida; pregabalina; estiripentol; lacosamida; carisbamato; retigabina; beclamida
Fármacos antiParkinson	71. Agentes anticolinérgicos	72. Aminas terciarias	73. trihexifenidilo; biperideno; metixeno; prociclidina; profenamina; dextimida; fenglutarimida; mazaticol; bornaprina; tropatepina
		74. Éteres químicamente relacionados con los antihistamínicos	75. etanautina; orfenadrina
		76. Éteres de tropina o derivados de tropina	77. benzatropina; etibenzatropina
	78. Agentes dopaminérgicos	79. Dopa y derivados de dopa	80. levodopa; inhibidor de descarboxilasa; inhibidor de COMT; melevodopa; etilevodopa
		81. Derivados de adamantano	82. amantadina
		83. Agonistas de dopamina	84. bromocriptina; pergolida; dihidroergocriptina; esilato; ropinirol; pramipexol; cabergolina; apomorfina; piribedilo; rotigotina
		85. Inhibidores de monoamina oxidasa B	86. selegilina; rasagilina
		87. Otros agentes dopaminérgicos	88. olcapona; entacapona; budipina

Categoría terapéutica	Subclase farmacológica	Subclase química	Agente activo
Psicolépticos	89. Antipsicóticos	90. Fenotiacinas con cadena lateral alifática	91. clorpromacina; levomepromacina; promacina; acepromacina; triflupromacina; ciamemacina; clorproetacina
		92. Fenotiacinas con estructura de piperacina	93. dixiracina; flufenacina; perfenacina; proclorperacina; tiopropazato; trifluoperacina; acetofenacina; tioproperacina; butaperacina; peracina
		94. Fenotiacinas con estructura de piperidina	95. periciacina; tioridacina; mesoridacina; pipotiaccina
		96. Derivados de butirofenona	97. haloperidol; trifluperidol; melperona; moperona; pipamperona; bromperidol; benperidol; droperidol; fluanisona
		98. Derivados de indol	99. oxipertina; molindona; sertindol; ciprasidona
		100. Derivados de tioxanteno	101. flupentixol; clopentixol; clorprotixeno; tiotixeno; zuclopentixol
		102. Derivados de difenilbutilpiperidina	103. fluspirileno; pimocida; penfluridol
		104. Diacepinas, oxacepinas, tiacepinas y oxepinas	105. loxapina; clozapina; olanzapina; quetiapina; asenapina; clotiapina
		106. Benzamidas	107. sulpirida; sultoprida; tiaprida; remoxiprida; amisulprida; veraliprida; levosulpirida
		108. Litio	109. litio
	110. Otros antipsicóticos	111. protipendilo; risperidona; mosapramina; zotepina; aripiprazol; paliperidona	
	112. Ansiolíticos	113. Derivados de benzodiazepina	114. clordiazepóxido; medacepam; oxacepam; cloracepato de potasio; loracepam; adinazolam; bromacepam; clobazam; ketazolam; pracepam; alprazolam; halacepam; pinacepam; camacepam; nordacepam; fludiazepam; loflacepato de etilo; etizolam; clotiacepam; cloxazolam; tofisopam
		115. Derivados de difenilmetano	116. hidroxicina; captodiamio
		117. Carbamatos	118. meprobamato; emilcamato; mebutamato
		119. Derivados de dibenzobiciclo-octadieno	120. benzoctamina
		121. Derivados de azaespirodecanodiona	122. buspirona
		123. Otros ansiolíticos	124. mefenoxalona; gedocarnil; etifoxina
	125. Hipnóticos y sedantes	126. barbitúricos, simples	127. pentobarbital; amobarbital; butobarbital; barbital; aprobarbital; secobarbital; talbutal; vinilbital; vinbarbital; ciclobarbital; heptabarbital; reposal; metohexital; tiopental; etalobarbital; alobarbital; proxibarbal
		128. Aldehídos y derivados	129. hidrato de cloral; cloralodol; acetilglicinamida; dicloralfenazona; paraldehído

Categoría terapéutica	Subclase farmacológica	Subclase química	Agente activo
		130. Derivados de benzodiazepina	131. fluracepam; nitracepam; flunitracepam; estazolam; triazolam; lormetacepam; temacepam; midazolam; brotizolam; quacepam; loprazolam; doxefacepam; cinolacepam
		132. Derivados de piperidinodiona	133. glutetimida; metiprilón; piritildiona
		134. Fármacos relacionados con benzodiazepina	135. zopiclona; zolpidem; zaleplón; eszopiclona
		136. Agonistas de receptores de melatonina	137. melatonina; ramelteón
		138. Otros hipnóticos y sedantes	139. metacualona; clometiazol; bromisoval; carbromal; escopolamina; propiomacina; triclofos etclorvinol; valeriana; hexapropimato; bromuros; apronal; valnoctamida; metilpentinol; niapracina; dexmedetomidina
		140. Hipnóticos y sedantes en combinación, excluyendo barbitúricos	141. emepronio; dipiperonilaminoetanol
Psicoanalépticos	142. Antidepresivos	143. Inhibidores no selectivos de la reabsorción de monoamina	144. desipramina; imipramina; óxido de imipramina; clomipramina; opipramol; trimipramina; lofepramina; dibencepina; amitriptilina; nortriptilina; protriptilina; doxepina; iprindol; melitracén; butriptilina; dosulepina; amoxapina; dimetacrina; amineptina; maprotalina; quinupramina
		145. Inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina	146. cimeldina; fluoxetina; citalopram; paroxetina; sertralina; alaproclato; fluvoxamina; etoperidona; escitalopram
		147. Inhibidores no selectivos de monoamina oxidasa	148. isocarboxacida; nialamida; fenelcina; tranilcipromina; iproniacida; iproclocida
		149. Inhibidores de monoamina oxidasa A	150. moclobemida; toloxatona
		151. Otros antidepresivos	152. oxitriptán; triptófano; mianserina; nomifensina; trazodona; nefazodona; minaprina; bifemelano; viloxacina; oxaflozano; mirtazapina; bupropión; medifoxamina; tianeptina; pivagabina; venlafaxina; milnacipran; reboxetina; gepirona; duloxetina; agomelatina; desvenlafaxina
		153. Psicoestimulantes, agentes utilizados para ADHD y nootrópicos	154. Simpaticomiméticos de acción central
		156. Derivados de xantina	157. cafeína; propentofilina

Categoría terapéutica	Subclase farmacológica	Subclase química	Agente activo
		158. Otros psicoestimulantes y nootrópicos	159. meclofenoxato; piritinol; piracetam; deanol; fipexida; citicolina; oxiracetam; pirisudanol; linopirdina; nizofenona; aniracetam; acetilcarnitina; idebenona; prolintano; pipradrol; pramiracetam; adrafinil; vinpocetina; pitolisant
	160. Fármacos antidecencia	161. Anticolinesterasas	162. tacrina; donepecilo; rivastigmina; galantamina
		163. Otros fármacos antidecencia	164. memantina; ginkgo biloba
Otros fármacos para el sistema nervioso	165. Parasimpaticomiméticos	166. Anticolinesterasas	167. neostigmina; piridostigmina; distigmina; ambenonio
		168. Ésteres de colina	169. carbacol; betanecol
		170. Otros parasimpaticomiméticos	171. pilocarpina; alfoscerato de colina; cevimelina
	172. Fármacos utilizados en trastornos adictivos	173. Fármacos utilizados en dependencia de nicotina	174. nicotina; vareniclina
		175. Fármacos utilizados en dependencia de alcohol	176. disulfiram; carbimida de calcio; acamprosato; naltrexona; baclofeno
		177. Fármacos utilizados en dependencia de opioides	178. buprenorfina; levacetilmetadol; lofexidina
	179. Preparaciones antivértigo	180. Preparaciones antivértigo	181. betahistina; cinaricina; flunaricina; acetileucina
182. Otros fármacos para el sistema nervioso	183. Otros fármacos para el sistema nervioso	184. tirilazad; riluzol; xaliprodeno; amifampridina; tetrabenacina; fampridina; macindol	

5 Preferentemente, dicho fármaco psicotrópico se selecciona de entre el grupo que consiste en: efectores dopaminérgicos, GABAérgicos, adrenérgicos, acetilcolinérgicos, serotoninérgicos, opioidérgicos, adenosinérgicos, ionotrópicos, histaminérgicos, IMAO, catecol-O-metil transferasa, DOPA descarboxilasa, noradrenérgicos y glutamatérgicos, así como moléculas que presentan un efecto sobre el sistema de hipocretina/orexina (incluyendo la hipocretina-1 y la hipocretina-2).

10 El término "efector" se refiere en la presente memoria a cualquier sustancia que activa o inhibe, directamente o indirectamente, uno o más neuroreceptores, así como cualquier sustancia que modifique la concentración de dicho neurotransmisor; por lo tanto, un efector según la presente invención puede ser un agonista o un antagonista de dichos receptores.

Se muestra en los ejemplos a continuación que dicho fármaco psicotrópico es ventajosamente el modafinilo.

15 De hecho, los presentes inventores han mostrado que la flecainida potencia los efectos de mejora de la memoria ("promnesiant") y/o del despertar del modafinilo (ver las figuras 2 y 3), y que la combinación de modafinilo/flecainida presenta unos efectos prometedores reduciendo los episodios de tipo catapléjicos en ratones. El mecanismo preciso de acción del modafinilo no ha sido completamente dilucidado aún. De hecho, es conocido que el modafinilo actúa sobre varios receptores moleculares, en particular sobre los receptores de dopamina, norepinefrina, serotonina, glutamato, orexina e histamina (Ishizuka *et al.*, 2012; Minzenberg *et al.*, 2008). Por lo tanto, el modafinilo actúa como un efector GABAérgico, dopaminérgico, norepinefrinérgico, serotoninérgico, histaminérgico y glutamatérgico, y presenta un efecto sobre el sistema de hipocretina/orexina (incluyendo la hipocretina-1 y la hipocretina-2).

25 Cualquier compuesto que module los mismos receptores moleculares que el modafinilo, puede utilizarse ventajosamente con la flecainida.

30 De esta manera, en una forma de realización preferida, el fármaco psicotrópico que está asociado con la flecainida actúa sobre los mismos receptores que el modafinilo. El fármaco psicotrópico asociado con la flecainida se selecciona por lo tanto preferentemente de entre el grupo que consiste en: efectores GABAérgicos, dopaminérgicos, norepinefrinérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos y glutamatérgicos. Asimismo, puede presentar un efecto sobre el sistema de hipocretina/orexina (incluyendo la hipocretina-1 y la hipocretina-2).

35 Dicho fármaco psicotrópico es un efector dopaminérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: ADX-N05 (anteriormente "YKP10A", que presenta la fórmula: monoclóhidrato de (R)-(beta-amino-bencenopropil)carbamato, anfetamina, loxapina, acepromacina, metilfenidato, pergolida, lisurida, bromocriptina,

dopamina, ropinirol, apomorfina, aripiprazol, sulpirida, amisulprida, sultoprida, tiaprida, pimocida, risperidona, haloperidol, penfluridol, zuclopentixol o bupropión.

5 Dicho fármaco psicotrópico es un efector GABAérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: tiagabina, topiramato, cloracepato, diacepam, clonacepam, oxacepam, loracepam, bromacepam, lormetacepam, nitracepam, clotiacepam, aiprozolam, estazolam, triazolam, lopraxolam, etifoxina, meprobamato, zopiclona, zolpidem, pregabalina, gabapentina, fenobarbital, felbamato y vigabatrina.

10 Dicho fármaco psicotrópico es un efector serotoninérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: clorpromacina, trimipramina, clozapina, olanzapina, ciamemacina, flupentixol, nefopam, fluvoxamina, clomipramina, sertralina, fluoxetina, citalopram, escitalopram, paroxetina, amitriptilina, duloxetina, venlafaxina, buspirona, carpipramina, zolmitriptán, sumatriptán, naratriptán, indoramina, ergotamina, tartrato de ergotamina, pizotifeno, pipamperona, metisergida, pizotilina, milnacipran, viloxacina, tianeptina, *Hypericum* y litio.

15 Dicho fármaco psicotrópico es un efector histaminérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: acrivastina, alimemacina, antazolina, astemizol, azatadina, acelastina, bronfeniramina, buclicina, carbinoxamina, carebastina, cetiricina, clorciclicina, clorfeniramina, cinaricina, clemastina, clemizol, clocinicina, clonidina, ciclicina, ciproheptadina, descarboetoxiloratidina, dexclorfeniramina, dimenhidrinato, dimetindeno, dimetotiacina, difenhidramina, difenilpiralina, doxilamina, ebastina, efletiricina, epinastina, fexofenadina, hidroxicina, ketotifeno, levocabastina, loratadina, meclizina, mequitacina, metdilacina, mianserina, mizolastina, niapracina, noberastina, norastemizol, oxatomida, oxomemacina, fenbenzamina, feniramina, picumast, prometacina, pirlamina, temelastina, terfenadina, trimepracina, tripelenamina, triprolidina, ranitidina, cimetidina, famotidina, nizatidina, tiotidina, zolantidina, ciproxifan, pitolisant y ritanserina.

25 Dicho fármaco psicotrópico es un modulador de hipocretina/orexina seleccionado de entre el grupo que consiste en: EMPA, SB-334867, SB-674042, SB-408124, GSK1059865, almorexant, suvorexant, MK-6096, DORA-1, DORA-22, DORA-12, SB-649868 y JNJ-1037049 (descrito en Gotter *et al.*, 2012).

30 Dicho fármaco psicotrópico es un efector norepinefrinérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: (R)-3-nitrobifenilina, 2-fluoronorepinefrina, 4-NEMD, 5-fluoronorepinefrina, 6-fluoronorepinefrina, abediterol, albuterol, amibegron, amidefrina, amitraz, anisodamina, anisodina, apraclonidina, arbutamina, arformoterol, arotinolol, bambuterol, befunolol, bitolterol, brimonidina, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, bufenina, canabivarina, carbuterol, cimaterol, cirazolina, clenbuterol, denopamina, deterenol, detomidina, dexmedetomidina, dihidroergotamina, dipivefrina, dobutamina, dopexamina, efedrina, epinefrina, esproquina, etafedrina, etilnorepinefrina, etilefrina, fenoterol, formoterol, guanabenz, guanfacina, guanoxabenz, hexoprenalina, higenamina, indacaterol, indanidina, isoetarina, isoprenalina, isoproterenol, isoxsuprina, labetalol, levonordefrina, levosalbutamol, lofexidina, mabuterol, medetomidina, metamaminol, metoxamina, metoxifenamina, metildopa, midodrina, mivacerol, n-isopropiloxitropamina, nafazolina, norepinefrina, octopamina, orciprenalina, oxifedrina, oximetazolina, fenilefrina, fenilpropanolamina, piperóxan, pirbuterol, prenalterol, procaterol, pseudoefedrina, ractopamina, reproterol, rilmenidina, rimeterol, ritodrina, romifidina, salbutamol, salmeterol, solabegrón, sinefrina, talipexol, terbutalina, tetrahidrozolina, tizanidina, tolonidina, tretoquinol, tulobuterol, urapidilo, xamoterol, xilacina, xilometazolina, cilpaterol y cinterol.

45 Dicho fármaco psicotrópico es un efector glutamatérgico seleccionado de entre el grupo que consiste en: memantina, amantadina, MK-801, cetamina, norcetamina, dextrometorfán, levometorfán, dextrorfán, levorfanol, fenciclidina, PCA, CNS-1102, remacemida, pentamidina y 9-aminoacridina (descrita en Traynelis *et al.*, 2010).

Dicho fármaco psicotrópico no es la flupirtina.

50 Los efectos de potenciación de la flecainida pueden lograrse administrando la misma a un paciente, ya sea antes, al mismo tiempo o después de la administración del fármaco psicotrópico a dicho paciente.

55 Por lo tanto, la presente invención describe un procedimiento para tratar a un paciente con trastornos psiquiátricos y/o neurodegenerativos, incluyendo la administración a dicho paciente de a) flecainida, y b) por lo menos un fármaco psicotrópico como se menciona anteriormente, en el que dichos compuestos a) y b) se administran simultáneamente, por separado o extendidos en el tiempo.

60 Los pacientes que necesitan este tratamiento pueden presentar unos trastornos psiquiátricos, neurológicos y/o neurodegenerativos incluidos en el grupo que consiste en: somnolencia diurna excesiva (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, somnolencia), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de estrés posttraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente con somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de

Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiazepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga notablemente debidas a cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a fibromialgia.

La somnolencia diurna excesiva (EDS) ocurre diariamente, recurriendo típicamente cada 2 horas, aunque esto puede variar ampliamente. La somnolencia es exacerbada cuando el paciente es físicamente inactivo. Los episodios de sueño presentan varias características (Dauvilliers I. *et al.*, 2007 y Boulos *et al.*, 2010):

- Son con frecuencia irresistibles, a pesar de que el individuo realiza esfuerzos desesperados por luchar contra el impulso por dormir;
- Son usualmente cortos, aunque su duración puede variar con los factores ambientales (por ejemplo, la duración puede incrementarse con actividades pasivas tales como ver televisión);
- Están asociados con frecuencia con el sueño;
- Restauran típicamente la vigilia normal hasta varias horas.

La EDS caracteriza varias afecciones o enfermedades: tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente (síndrome de Kleine-Levin), trastornos del ritmo circadiano (desfase horario), trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, somnolencia), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), afecciones neurológicas asociadas comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro), afecciones médicas asociadas comúnmente a somnolencia (trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia o somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiazepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...).

La cataplejía se caracteriza por una disminución repentina del tono muscular desencadenada por factores emocionales, más con frecuencia por emociones positivas tales como la risa, conversación ingeniosa, sorpresa agradable (por ejemplo, ver amigos en la calle o alcanzar una meta), o por la ira, pero casi nunca por estrés, temor o esfuerzo físico. Muchos estudios neurofisiológicos y farmacéuticos indican que la cataplejía comparte mecanismos neurofisiológicos comunes con la atonía del sueño de REM (movimientos oculares rápidos) (Dauvilliers I. *et al.*, 2007).

En el caso de uso simultáneo, los dos componentes del tratamiento se administran al paciente simultáneamente. Según esta forma de realización de la presente invención, los dos componentes pueden ser envasados juntos, en forma de una mezcla, o por separado, mezclados entonces espontáneamente antes de que sean administrados conjuntamente al paciente. Alternativamente, los dos componentes se administran simultáneamente, pero por separado. En particular, las vías de administración de los dos componentes pueden ser diferentes. La administración puede llevarse a cabo también en diferentes sitios. En otra forma de realización, los dos componentes se administran secuencialmente o espaciados en el tiempo, por ejemplo, en el mismo día o en un intervalo comprendido entre varios minutos y varios días.

Puesto que la flecainida potencia los efectos de los fármacos psicotrópicos, puede utilizarse ventajosamente para reducir las dosis de dicho fármaco psicotrópico, limitando de esta manera los efectos adversos de dicho fármaco psicotrópico, y/o reduciendo los riesgos de ineficacia y retirada.

La dosis equivalente eficaz de un fármaco psicotrópico, es decir, la dosis de fármaco psicotrópico que, cuando se administra en combinación con la flecainida, induce un efecto fisiológico o una firma farmacológica similar o idéntica a la del fármaco psicotrópico solo administrado a la dosis farmacológica activa, puede determinarse mediante los métodos divulgados en los documentos WO2010/029131 y US 2011/172188.

La presente invención divulga una composición, especialmente una composición farmacéutica, que comprende flecainida y por lo menos un fármaco psicotrópico. Esta composición se formula preferentemente para pacientes con trastornos psiquiátricos y/o neurodegenerativos, como se describe anteriormente. Además de la flecainida y dicho fármaco psicotrópico, la composición puede comprender cualquier vehículo, estabilizador, adyuvante farmacéuticos y similares como se utiliza con frecuencia en la técnica.

Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen de manera no limitativa agua; vehículos acuosos tales como, pero no limitados a, solución de cloruro de sodio, solución de cloruro sódico compuesta, solución de dextrosa, solución de dextrosa y cloruro de sodio y solución de lactato sódico compuesta; vehículos miscibles en agua tales como, pero no limitados a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero no limitados a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuate, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

Según una forma de realización preferida, esta composición se formula para la administración oral (incluyendo cavidad bucal o sublingualmente). Otras formulaciones interesantes incluyen las formulaciones para las administraciones intraperitoneal (i.p.), intravenosa (i.v.), subcutánea (s.c), intramuscular (i.m.), transcutánea, transdérmica, intratecal e intracraneal. Otras formulaciones se formulan para las vías de administración epidural, submucosa, intranasal, fondo de saco ocular y rectal, así como administración por inhalación pulmonar.

Puede utilizarse una variedad de medios de administración que incluyen, pero no están limitados a, cápsulas, comprimidos, jarabes, cremas y ungüentos, supositorios, parches o cualquier depósito que pueda contener y distribuir la flecainida y el fármaco psicotrópico, para formular las composiciones descritas anteriormente.

En estas composiciones, el fármaco psicotrópico es como se describe anteriormente.

Dicho fármaco psicotrópico puede utilizarse para tratar la narcolepsia, y se selecciona por lo tanto de entre el grupo que consiste en: cafeína, macindol, oxibato de sodio, pitolisant, anfetamina, metilfenidato, monoclóhidrato de (R)-(beta-amino-bencenopropil) carbamato, modafinilo y armodafinilo.

Dicha composición de la invención puede contener entre 1 y 1000 mg, preferentemente 5 y 800 mg del fármaco psicotrópico, dependiendo de su naturaleza. Una posología preferida sería administrar al paciente entre 1 y 1000 mg/día, más preferentemente entre 5 y 800 mg/día del fármaco psicotrópico.

Esta composición puede contener entre 1 y 200, preferentemente 1 y 100 mg de flecainida. Una posología preferida sería administrar al paciente entre 1 y 200, preferentemente 1 y 100 mg/día de flecainida.

Dicha flecainida puede ser el enantiómero R divulgado en la figura 5A.

En la composición de la invención, la flecainida está asociada con el fármaco psicotrópico modafinilo.

Por el término "modafinilo" se hace referencia en la presente memoria a la 2-[[difenilmetil]sulfinil]acetamida (Provigil, ver la figura 5C), así como sus precursores o profármacos, tales como adrafinilo (Dubey *et al.*, 2009), que pueden ser metabolizados en el cuerpo humano y sus derivados activos. Más precisamente, el término "modafinilo" hace referencia en la presente memoria a cualquier forma de modafinilo (racemato, R-modafinilo, S-modafinilo, etc.), así como sus precursores, que pueden ser metabolizados en el cuerpo humano, y sus derivados. La figura 5 representa las fórmulas del R-modafinilo (figura 5C) y el S-modafinilo (figura 5D).

El modafinilo es un fármaco analéptico prescrito esencialmente para el tratamiento de la narcolepsia, el trastorno del sueño por trabajo por turnos, y la somnolencia diurna excesiva asociada con apnea obstructiva del sueño. Además de estas propiedades que promueven el despertar, el modafinilo mejora también la memoria de trabajo y la memoria episódica, y otros procesos que dependen de la corteza prefrontal y el control cognitivo (Minzenberg MJ *et al.*, 2008).

En el contexto de la presente invención se ha demostrado que, de manera sorprendente, la flecainida potencia fuertemente los efectos del despertar *in vivo* del modafinilo, mientras que no presenta propiamente efecto alguno sobre la duración del despertar (ejemplo 2). Además, la flecainida potencia fuertemente *in vivo* la actividad cognitiva del modafinilo, mientras que no presenta propiamente efecto de mejora de la memoria (ejemplo 3). Esta actividad sinérgica podría explicarse por el hecho de que la flecainida extiende fuertemente la duración del tratamiento con modafinilo (ejemplo 4). Por otra parte, se describe en la presente memoria que la combinación de flecainida/modafinil presenta un efecto sinérgico sobre el fenotipo tipo catapléjico en ratones narcolépticos (ejemplo 5), y lo más sorprendente es que la flecainida o el modafinilo no presenta efecto alguno sobre este fenotipo (figura 6B). En una forma de realización preferida, la presente invención pertenece de esta manera a flecainida, para su utilización para potenciar los efectos de mejora de la memoria y/o del despertar del modafinilo, y/o para mejorar su seguridad, y/o para incrementar la duración de acción del modafinilo en pacientes que lo necesitan, especialmente en pacientes que padecen: somnolencia diurna excesiva (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, somnolencia), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de estrés posttraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente con somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de

Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiazepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maniaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a fibromialgia, que se ha propuesto serán tratados con modafinilo.

En una forma de realización más preferida, la presente invención se refiere particularmente a la flecainida, para su utilización para potenciar los efectos del despertar del modafinilo, y/o para mejorar su seguridad, y/o para incrementar la duración de acción del modafinilo en pacientes que padecen: somnolencia diurna excesiva (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, somnolencia), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de estrés posttraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente con somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiazepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maniaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga notablemente debidas a cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a fibromialgia, para los cuales el modafinilo ha sido propuesto o autorizado.

En una forma de realización preferida, la presente invención pertenece específicamente a flecainida, para su utilización para potenciar los efectos del despertar del modafinilo, y/o para mejorar su seguridad, y/o para incrementar la duración de acción del modafinilo en pacientes que padecen somnolencia diurna excesiva (EDS).

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a la flecainida, a su utilización para potenciar los efectos del despertar del modafinilo, y/o para mejorar su seguridad, y/o para incrementar la duración de acción del modafinilo en pacientes que padecen afecciones o enfermedades que implican EDS que son, por ejemplo: tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, hipersomnia recurrente (síndrome de Kleine-Levin), trastornos del ritmo circadiano (desfase horario), trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, somnolencia), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), afecciones neurológicas asociadas comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro), afecciones médicas asociadas comúnmente a somnolencia (trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia o somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiazepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...).

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a un producto de combinación de modafinilo/flecainida, para su utilización para tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos.

Debe apreciarse que la potenciación de los efectos del modafinilo mediante la flecainida permite una reducción de la dosis de modafinilo, y por lo tanto una reducción de sus efectos secundarios. Como consecuencia, pueden concebirse algunas aplicaciones del modafinilo, por las que este fármaco no fue aprobado debido a sus efectos secundarios y riesgos posibles asociados al mismo, tales como su utilización como un agente que refuerza el cerebro y/o que mejora el rendimiento. Según una forma de realización particular, la presente invención se refiere así a un producto que mejora el rendimiento que comprende flecainida y modafinilo.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere específicamente a la utilización de la flecainida y el modafinilo para mejorar la memoria de sujetos sanos y/o para mantenerlos despiertos durante períodos duraderos y/o para tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos. Estos sujetos pueden ser, por ejemplo, individuos que necesitan memorizar mucha información y/o que deben mantenerse despiertos durante períodos duraderos. En una forma de realización preferida, dichos sujetos son humanos (por ejemplo, agentes de seguridad, estudiantes, etc.).

En una forma de realización particular, la presente invención se refiere asimismo a una composición que comprende flecainida y modafinilo, que puede utilizarse ventajosamente para tratar enfermedades y afecciones que incluyen, pero no están limitadas a, somnolencia diurna excesiva (EDS), narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), trastorno del sueño por trabajo por turnos, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta somnolencia), síndrome de las piernas inquietas, hipersomnolia, hipersomnolia idiopática y fatiga que se deben particularmente al cáncer, desfase horario, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis o a fibromialgia. En particular, esta composición puede utilizarse para tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos.

Esta composición puede utilizarse asimismo para mejorar la memoria de sujetos sanos y/o para mantenerlos despiertos durante períodos duraderos. Los períodos típicos son, por ejemplo, 6 horas, preferentemente 12 horas.

La presente invención se refiere además específicamente a la utilización de la flecainida y el modafinilo en la preparación de un medicamento que está destinado a ser utilizado para tratar enfermedades y afecciones tales como somnolencia diurna excesiva (EDS), narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), trastorno del sueño por trabajo por turnos, síndrome de las piernas inquietas, hipersomnolia, hipersomnolia idiopática y fatiga que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis o a la fibromialgia.

En una forma de realización preferida, la presente invención se refiere a la utilización de flecainida y modafinilo en la preparación de un medicamento que está destinado a ser utilizado para tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos.

Además del modafinilo y la flecainida, la composición/medicamento de la invención puede comprender otros agentes tales como vitamina C, vitamina B6, magnesio, L-arginina, L-glutamina, L-citrulina, taurina, cafeína, etc. Según una forma de realización particular, este producto puede ser vendido sin receta. Puede formularse, por ejemplo, como una medicina de OTC o como un suplemento alimenticio.

En una forma de realización preferida, la composición de la invención contiene entre 1 y 1.000 mg, preferentemente entre 5 y 800 mg, y más preferentemente entre 5 y 600 mg de modafinilo. Según otra forma de realización preferida, la composición de la invención se formula de modo que 5 a 800, preferentemente 5 a 600 mg/día de modafinilo se administran a un paciente que lo necesita, en una, dos o más tomas.

Según otra forma de realización preferida, la composición de la invención contiene entre 1 y 200, preferentemente 1 y 100 mg de flecainida. Según otra forma de realización preferida, la composición de la invención se formula de modo que 1 a 200, preferentemente 1 a 100 mg/día de flecainida se administran a un paciente que la necesita, en una, dos o más tomas. En una forma de realización más preferida, dicha flecainida es el enantiómero R descrito en la figura 5A.

En un aspecto final, la presente invención se refiere a un producto de combinación que comprende flecainida y modafinilo, para la utilización simultánea, separada o escalonada para prevenir y/o tratar somnolencia diurna excesiva (EDS), narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), trastorno del sueño por trabajo por turnos, síndrome de las piernas inquietas, hipersomnolia, hipersomnolia idiopática y fatiga que se deben particularmente al cáncer, desfase horario, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a fibromialgia. Este producto de combinación se utiliza preferentemente para prevenir y/o tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos.

Otras características de la invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción siguiente de las pruebas biológicas que se han llevado a cabo en el contexto de la invención y que proporcionan el soporte experimental requerido, sin limitar su alcance.

Leyendas para las figuras

Figura 1: Inhibición de la funcionalidad de las conexinas humanas mediante la flecainida. Se cultivan células Rin-Cx26, células Rin-Cx30, células Rin-Cx32, células Rin-CX40 y células Rin-Cx43 en presencia de flecainida (280 μ M), mefloquina (10 μ M) y MFA (100 μ M) durante 4 horas. La transferencia de fluorocromo por las uniones de brecha (compuestas por conexinas) se evalúa por citometría de flujo (figuras 1A y 1B). La viabilidad de las células tratadas con flecainida se representa en la figura 1B.

Figura 2: Eficiencia de la flecainida para potenciar el efecto del despertar del modafinilo. Se trató oralmente a ratones (n = 8 por lote) con modafinilo (32 mg/kg) o modafinilo (32 mg/kg) y flecainida (1 mg/kg) (figura 2A) o flecainida sola (1 mg/kg) (figura 2B), y se volvió a ubivcar a los mismos en su jaula. La duración de la vigilia se midió utilizando unos análisis poligráficos.

Figura 3: Eficacia de la flecainida para potenciar el efecto de mejora de la memoria del modafinilo. Se puso a prueba a los ratones (n = 6 a 23 por lote) en el laberinto en T. Se trató intraperitonealmente a los mismos con modafinilo (64 mg/kg o 128 mg/kg) o modafinilo (64 mg/kg) y flecainida (1 mg/kg) o flecainida sola (1 mg/kg). La gráfica representa el porcentaje de alternación después de 6 pruebas, 50% correspondiendo a una alternación aleatoria.

Figura 4: Eficacia de la flecainida para potenciar el efecto locomotor del modafinilo. Se trató oralmente a ratones (n=8 por lote) con modafinilo (64 mg/kg) o modafinilo (64 mg/kg) y flecainida (1 mg/kg) o flecainida sola (1 mg/kg), y se volvió a ubicar a los mismos en su jaula. La actividad locomotora se midió usando un dispositivo de video-rastreo.

Figura 5: Estructura molecular de A. R-flecainida; B. S-flecainida; C. R-modafinilo; D. S-modafinilo.

Figura 6: Número de episodios de fases de OREM/DREM en ratones narcolépticos (Ox^{-/-}) tratados con modafinilo/flecainida (A) o flecainida sola (B). (A) El tratamiento oral de ratones machos Ox^{-/-} con modafinilo 64 mg/kg y con flecainida 1 mg/kg, se comparó con modafinilo 64 mg/kg y vehículo. **: p<0.01; ***: p<0.005, ANOVA bidireccional. (B) El tratamiento oral de ratones machos Ox^{-/-} con flecainida 1 mg/kg, se comparó con el vehículo.

Figura 7: Número de episodios de fases de OREM/DREM en ratones narcolépticos (Ox^{-/-}) tratados con la combinación de modafinilo y uno de los dos enantiómeros de flecainida (R-flecainida y S- flecainida). El tratamiento oral con modafinilo 64 mg/kg, con R-flecainida 1 mg/kg o S-flecainida 1 mg/kg, se comparó con el vehículo.

Ejemplos

Ejemplo 1: Efecto de la flecainida sobre las uniones de brecha

1.1. Materiales y métodos

Cultivo celular

La estirpe de células RIN de insulinoma de rata, deficientes en GJIC (del Corsso *et al.*, 2006), se cultivó en medio OptiMem complementado con suero de ternera fetal a 10%. Se ampliaron los marcos de lectura abiertos GJB6 (Cx30), GJB1 (Cx32), GJB2 (Cx26), GJA5 (Cx40) y GJA1 (Cx43) de ADNc humano. Los marcos de lectura abiertos fueron clonados en pcDNA3.1/V5-His-TOPO (Invitrogen). Las células fueron transfectadas usando Lipofectamine, y se seleccionaron adicionalmente usando genética.

Experimentos de la transferencia de colorante

Se sembraron células, y las mismas fueron cargadas con dos fluorocromos, éter acetoximetílico de calceína, un colorante permeable a las uniones de brecha, y Vybrant Dil, un colorante lipófilo de la membrana. Al día siguiente, las células fueron disociadas e incubadas durante cuatro horas en presencia de células no cargadas sembradas previamente y en presencia de racemato de flecainida 70, 140 o 280 μ M, mefloquina 10 μ M o ácido meclofenámico (MFA) 100 μ M. Se llevó a cabo una citometría de flujo en un FACScan.

Se cuantificó la inhibición como el número relativo de células receptoras que ganaron fluorescencia respecto al número total de células receptoras (la transferencia de colorante no mediada por las uniones de brecha se sustrajo entonces a esta relación sobre la base de las células RIN que no expresan conexina, definida en la relación de transferencia de colorante de fondo). Esta relación de acoplamiento celular fue normalizada entonces, después de cada tratamiento, en el vehículo.

Análisis de toxicidad

Se sembraron veinte mil células RIN en 100 μ l de medio de cultivo en placas de 96 pocillos. Después del cultivo durante 48 horas, las células se trataron durante 4 horas con compuestos químicos identificados previamente a varias concentraciones. Las células se enjuagaron en PBS y se cultivaron durante 24 horas en un medio fresco. Se midió la viabilidad de las células utilizando WST-1 (Roche).

1.2. Resultados experimentales

Se validaron modelos celulares utilizando dos inhibidores clásicos descritos en la literatura, el ácido meclofenámico (MFA) (Dhein, 2004) (100 μ M) y la mefloquina (Cruikshank *et al.*, 2004) (10 μ M). Los resultados se representan en la figura 1A. La flecainida es tan eficiente para bloquear la conexina como los otros agentes anticonexina.

Las pruebas de viabilidad de las células (utilizando WST-1, curva de puntos en la figura 1B) después de un día de tratamiento, indican que la flecainida no presenta toxicidad celular a la dosis que inhibe a las conexinas cerebrales.

5 Además, la flecainida inhibe todas las isoformas sometidas a prueba de conexina cerebral utilizando la prueba del paracaídas en células para la transferencia de colorante (Cx30, Cx32, Cx26, Cx40, Cx43) (se estima que una reducción de 10% más que significativa en las uniones de brecha celulares es considerada como relevante fisiológicamente). Además, se alcanzan unos niveles de inhibición mayores para las conexiones gliales Cx26, Cx30 y Cx43.

10

Ejemplo 2: La flecainida potencia los efectos del despertar del modafinilo

Los datos preclínicos y clínicos indicaron que el modafinilo modifica el ritmo del ciclo del sueño y promueve las fases de la vigilia (Lin *et al.*, 2008). Se somete a prueba en roedores si dicha actividad fue potenciada por la flecainida después del desafío oral con modafinilo, utilizando el análisis polisomnográfico en los ratones implantados. Utilizando una dosificación subeficaz de modafinilo (32 mg/kg), se demuestra una nueva característica de la combinación de modafinilo y flecainida, puesto que incrementa significativamente la duración total de los episodios de vigilia.

15

2.1. Materiales y métodos

Se implantó a ratones machos C57bl/6 natural (n= 9/grupo) con electrodos de EEG/EMG/EOG para análisis polisomnográfico. Después de un período de recuperación de dos semanas, se trató oralmente a los ratones con vehículo, modafinilo 32 mg/kg y modafinilo 32 mg/kg + racemato de flecainida 1 mg/kg, y se cuantificaron los períodos de vigilia utilizando secuencias de comandos Spike2. Se representa la duración de la vigilia durante las primeras tres horas (después de un período posadministración de una hora). **: p<0.01 en un análisis de ANOVA unidireccional.

20

2.2. Resultados

El modafinilo es una molécula que promueve el estado insomne en humanos y ratones, incrementando en los ratones su actividad de una manera dependiente de la dosis (Simon *et al.*, 1994). La actividad de ratones tratados con modafinilo 32 mg/kg se comparó con la de ratones tratados con la combinación de modafinilo 32 mg/kg + flecainida 1 mg/kg o vehículo.

25

30

La figura 2A muestra que la flecainida incrementa significativamente los efectos del despertar del modafinilo. La figura 2B muestra que este efecto no es mediado por la flecainida sola.

35

De esta manera, la flecainida potencia significativamente la actividad del despertar del modafinilo en ratones naturales, mientras que carece de efecto propio sobre la duración de la vigilia.

40

Ejemplo 3: La flecainida mejora significativamente la actividad cognitiva del modafinilo

El modafinilo induce un efecto de intensificación cognitiva (Beracochea *et al.*, 2003), y dicha propiedad puede evaluarse utilizando una prueba secuencial alternativa, un aparato utilizado ampliamente para evaluar la memoria de trabajo espacial en ratones (Beracochea y Jaffard, 1987). La alternación espontánea es la tendencia innata de los roedores para alternar sus elecciones para entrar en los compartimentos de llegada de un dispositivo de laberinto en T, durante pruebas sucesivas. Para alternar durante una prueba N dada, el animal debe recordar la elección realizada selectivamente en la prueba N-1, y la respuesta en alternación es la medida del desempeño. La administración aguda de modafinilo antes de la entrada en el laberinto en T, puede mejorar el desempeño de los ratones en esta prueba (Beracochea *et al.*, 2001). Los resultados de los inventores mostraron que la flecainida potencia significativamente el efecto de mejora de la memoria de una dosis subeficaz de modafinilo, mientras que la flecainida sola carece de cualquier efecto propio de mejora de la memoria.

45

50

3.1. Materiales y métodos

La prueba secuencial alternativa se utiliza ampliamente para evaluar la memoria de trabajo espacial en ratones (Beracochea y Jaffard, 1987). La alternación espontánea es la tendencia innata de los roedores para alternar sus elecciones para entrar en los compartimentos de llegada de un dispositivo de laberinto en T, durante pruebas sucesivas. Para alternar durante una prueba N dada, el animal debe recordar la elección realizada selectivamente en la prueba N-1, de modo que la disminución en la alternación reflejará el fenómeno de olvido. La respuesta en alternación es la medida del desempeño. La alternación secuencial evalúa más específicamente la sensibilidad a la interferencia, un factor importante en el olvido.

55

60

El experimento se lleva a cabo en un laberinto en T (50 cm x 10 cm x 25 cm). A todos los sujetos se les aplicaron 7 pruebas sucesivas separadas por un intervalo interprueba de 120 segundos. Para comenzar una prueba, el

65

ratón fue ubicado en la caja de inicio durante 120 segundos antes de que la puerta hacia el tronco se abriera. Cuando el sujeto entró a uno de los brazos objetivo, la puerta hacia ese brazo se abrió. Se registraron el brazo seleccionado y el tiempo que transcurrió entre la apertura de la puerta y la llegada al extremo del brazo seleccionado (tiempo de logro de la tarea). Después de un período de confinamiento de 30 segundos (fijado e invariante) en el brazo seleccionado, se extrajo el animal y fue ubicado en la caja de inicio para una nueva prueba. Entre cada prueba, se limpió la unidad con un paño mojado en agua y alcohol para evitar la detección olfatoria. La memoria índice es representada por la media de porcentaje de alternación (número de elecciones de alternación/número total de pruebas X 100) (n=6 a 23 para cada grupo). Se trató intraperitonealmente a los ratones con modafinilo (64 mg/kg o 128 mg/kg) o modafinilo (64 mg/kg) y racemato de flecainida (1 mg/kg) o racemato de flecainida solo (1 mg/kg) o vehículo.

$p < 0.05$ en una prueba t de una muestra contra alternación de 50% aleatoria; * $p < 0.05$ ANOVA unidireccional seguida de comparación múltiple de Tukey contra grupo tratado con modafinilo.

3.2. Resultados

El laberinto en T es un dispositivo para evaluar la memoria de trabajo en los ratones. La administración aguda de modafinilo antes de que entren al laberinto en T, puede mejorar el desempeño de los ratones en esta prueba (Beracochea *et al.*, 2001).

La validez de la prueba se llevó a cabo comparando la respuesta de los ratones tratados intraperitonealmente con una dosis eficaz de modafinilo solo (128 mg/kg), una dosis de flecainida sola (1 mg/kg) y una dosis subeficaz de modafinilo (64 mg/kg) con o sin flecainida sola (1 mg/kg). Los resultados se representan en la figura 3.

Estos resultados muestran que la flecainida potencia significativamente la actividad de mejora de la memoria del modafinilo, mientras que la flecainida sola no muestra efecto cognitivo propio.

Ejemplo 4: La flecainida prolonga significativamente la actividad del modafinilo

El modafinilo es una molécula que promueve el estado insomne en humanos y ratones, incrementando en los ratones su actividad de una manera dependiente de la dosis (Simon *et al.*, 1994). Los resultados demostraron que la flecainida potencia significativamente el efecto locomotor de una dosis subeficaz de modafinilo, mientras que la flecainida sola carece de algún efecto locomotor propio en roedores.

4.1. Materiales y métodos

Se trató oralmente a ratones (n=8 por lote) con modafinilo (64 mg/kg) o modafinilo (64 mg/kg) y racemato de flecainida (1 mg/kg) o racemato de flecainida solo (1 mg/kg) o vehículo, y se volvió a ubicarlos en su jaula. La actividad locomotora se evaluó mediante monitorización por video. Los videos se analizaron utilizando el software Ethovision XT (Noldus®).*: $p < 0.01$ en un análisis de ANOVA bidireccional.

4.2. Resultados

La actividad de los ratones tratados con modafinilo 64 mg/kg se comparó con la de los ratones tratados con la combinación de modafinilo 64 mg/kg + flecainida 1 mg/kg. La figura 4 muestra que la flecainida incrementa significativamente la duración del efecto del modafinilo sobre la actividad de los ratones.

Para concluir, los resultados anteriores muestran que la flecainida inhibe significativamente la funcionalidad de las uniones de brecha, sin que induzca toxicidad celular. Además, este compuesto potencia la eficacia y la duración del efecto del modafinilo, notablemente en su aspecto de mejora de la memoria y del despertar.

Ejemplo 5: La combinación de modafinilo/flecainida presenta un perfil eficaz sorprendente sobre el fenotipo tipo catapléjico de DREM en ratones narcolépticos

5.1. Materiales y métodos

Animales

Los ratones con expresión bloqueada (KO) de preproorexina, fueron la progenie de la cepa de ratones generada por Chemelli *et al.* [1999] y mantenida en la base genómica de ratones C57BL/6J. Después del retrocruzamiento de ratones orexina-/- machos y ratones naturales (WT) hembras durante nueve generaciones, los ratones orexina+/- obtenidos fueron cruzados para producir camadas de ratones WT y KO heterocigóticos y homocigóticos. Para determinar sus genotipos con respecto al gen de orexina, se tomaron biopsias de la cola a la edad de 4 semanas para la detección de ADN usando PCR.

Cirugía

A la edad de 12 semanas y con un peso corporal de 30 ± 2 g, los ratones utilizados para EEG y estudios de sueño-vigilia fueron implantados crónicamente, bajo anestesia profunda con gas utilizando isoflurano (2%, 200 ml/min) y un sistema de anestesia TEM (Bordeaux, Francia), con seis electrodos corticales (alambre de cobre estañado revestido con oro, $\varnothing = 0,4$ mm, Filotex, Draveil, Francia) y tres electrodos en músculo (alambre de acero inoxidable revestido con oro y revestido con fluorocarbono, $\varnothing = 0,03$ mm, Cooner Wire Chatworth, CA, U.S.A.), para registrar el electroencefalograma (EEG) y el electromiograma (EMG), y para monitorizar el ciclo de sueño-vigilia. Todos los electrodos fueron soldados previamente a un conector eléctrico de canales múltiples, y cada uno fue aislado por separado con una cubierta de tubería de poliolefina/poliéster termocontraible. Se insertaron unos electrodos corticales en la duramadre a través de 3 pares de orificios practicados en el cráneo, localizados respectivamente en la corteza frontal (1 mm lateral y anterior al bregma), parietal (1 mm lateral hacia la línea media en el punto medio entre el bregma y la lambda) y occipital (2 mm lateral hacia la línea media y 1 mm anterior a la lambda). Los electrodos del músculo fueron insertados en los músculos del cuello. Por último, el ensamblaje de electrodos fue anclado y fijado al cráneo con Super-Bond (Sun Medical Co., Shiga, Japón) y cemento dental. Esta implantación permite realizar registros poligráficos estables y duraderos [Parmentier *et al.*, 2002].

Registro poligráfico en el ratón, y adquisición y análisis de datos

Después de la cirugía, los animales fueron alojados individualmente, ubicados en una habitación de registro aislada a prueba de sonido mantenida a una temperatura ambiente de $23 \pm 1^\circ\text{C}$ y bajo un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (luces encendidas a las 7 de la mañana). Después de un período de recuperación de 7 días, los ratones fueron habituados al cable de registro durante 7 días antes de que se iniciaran los registros poligráficos. Los episodios de inicio del sueño de REM directo (DREM), denominados también episodios narcolépticos o períodos de REM de inicio del sueño por algunos autores [Chemelli *et al.*, 1999; Mignot *et al.*, 2005; Fujiki *et al.*, 2006], fueron definidos como la ocurrencia de sueño de REM directamente de la vigilia, a saber, un episodio de REM que sigue directamente a un episodio de vigilia que dura más de 60 segundos sin que sea precedido por alguna actividad lenta cortical de más de 5 segundos durante los 60 segundos.

Administración de fármacos y procedimientos experimentales en el ratón

Después de la recuperación de la cirugía y la habituación a los cables de registro, cada ratón fue sometido a una sesión de registro de dos días continuos, comenzando a las 7 de la mañana. Las administraciones se llevaron a cabo a las 6:45 de la tarde poco antes de que se apagaran las luces (7:00 de la tarde), puesto que los ratones orexina-/- exhiben unos ataques narcolépticos únicamente durante la fase de luces apagadas [Chemelli *et al.*, 1999]. El orden de la administración fue aleatorio. Se realizaron unos registros poligráficos inmediatamente después de la administración, y se mantuvieron durante el período entero de luces apagadas (12 horas). Dos administraciones fueron separadas durante un período de 7 días (descanso). Se trató oralmente a los ratones ($n=8$ por lote) con modafinilo (64 mg/kg) o modafinilo (64 mg/kg) y racemato de flecainida (1 mg/kg) o racemato de flecainida solo (1 mg/kg) o vehículo.

5.2. Resultados

Las orexinas (conocidas asimismo como hipocretinas) son dos neuropéptidos hipotalámicos identificados en 1998 [Sakurai *et al.*, 1998; De Lecea L. *et al.*, 1998]. Se han identificado unas neuronas que contienen orexinas en las áreas hipotalámicas dorsolateral y perifornical, y estas neuronas ejercen una función clave en la alerta comportamental. Un gran conjunto de evidencias indica que la deficiencia de orexina es responsable de la patogénesis de la narcolepsia en humanos y animales [Lin *et al.*, 1999; Chemelli *et al.*, 1999]. Se ha demostrado recientemente que la mayoría de los fenotipos principales de ratones con expresión bloqueada de orexina son un déficit de comportamiento/motor durante el despertar y la ocurrencia, durante la fase oscura, de episodios de inicio del sueño de REM (DREM, también conocido como SOREM) – definido en el EEG, EMG y los registros de video como inicio repentino de sueño paradójico directamente del estado insomne [Anaclet *et al.*, 2009]. De esta manera, SOREM/DREM constituye un fenotipo principal de narcolepsia de los murinos, que se observa con frecuencia en los pacientes narcolépticos [Lin *et al.*, 2001]. Utilizando este modelo, se demostró que el modafinilo permite que persistan los episodios de DREM [Lin *et al.*, 2008], una situación similar a aquella en la clínica en la que el modafinilo mejora la somnolencia diurna excesiva sin efecto claro en la cataplejía.

Además, como se describe en la figura 6B, el racemato de flecainida (solo), a la dosis de 1 mg/kg, no presenta ningún efecto sobre el fenotipo tipo catapléptico de DREM en los ratones Ox-/- narcolépticos.

Sin embargo, y de manera importante, los resultados descritos en la figura 6A muestran que la combinación de modafinilo/flecainida disminuye la ocurrencia de episodios de DREM.

Por lo tanto, la flecainida y el modafinilo no presentan ningún efecto significativo sobre un fenotipo tipo catapléptico de DREM cuando se usan solos, mientras que su combinación disminuye de modo importante el fenotipo tipo

catapléjico de DREM.

Estos resultados resaltan la sinergia que existe entre la flecainida y el modafinilo, debiéndose dicha sinergia a la potenciación de la eficacia del modafinilo por la flecainida, puesto que no se aprecia ningún efecto con el modafinilo o la flecainida solos en los ratones narcolépticos.

Ejemplo 6: La combinación de modafinilo/R-flecainida es sorprendentemente más eficaz que la combinación de modafinilo/S-flecainida en el fenotipo tipo catapléjico de DREM en los ratones narcolépticos

Se utilizaron los mismos materiales y métodos que en el ejemplo 5, salvo que el racemato de flecainida ha sido reemplazado por el enantiómero de R-flecainida.

Como se describe en la figura 7, el enantiómero de R-flecainida combinado con modafinilo es más eficaz en el fenotipo de tipo catapléjico de DREM en ratones Ox^{-/-} narcolépticos que el enantiómero de S-flecainida combinado con modafinilo.

Referencias

S. Alessi-Severini, F. Jamali, F. M. Pasutto, R. T. Coutts, S. Gulamhusein, High-performance liquid chromatographic determination of the enantiomers of flecainide in human plasma and urine, *J Pharm Sci* 79 (1990) 257-260.

S. Alessi-Severini, D. F. LeGatt, F. M. Pasutto, F. Jamali, R. T. Coutts, HPLC analysis of flecainide enantiomers in plasma: comparison with fluorescence polarization immunoassay, *Clin Chem* 37 (1991) 111-112.

Anaclet C, Parmentier R, Ouk K, Guidon G, Buda C, Sastre JP, Akaoka H, Sergeeva OA, Yanagisawa M, Ohtsu H, Franco P, Haas HL, Lin JS (2009) Orexin/hypocretin and histamine: distinct roles in the control of wakefulness demonstrated using knock-out mouse models. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 29: 14423-14438.

E. H. Banitt, J. R. Schmid, R. A. Newmark, Resolution of flecainide acetate, N-(2-piperidylmethyl)-2,5-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzamide acetate, and antiarrhythmic properties of the enantiomers, *J Med Chem* 29 (1986) 299-302.

Beracochea D, Cagnard B, Celerier A, le Merrer J, Peres M, Pierard C (2001) First evidence of a delay-dependent working memory-enhancing effect of modafinilo in mice. *Neuroreport* 12: 375-378.

Beracochea D, Celerier A, Peres M, Pierard C (2003) Enhancement of learning processes following an acute modafinilo injection in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 76: 473-479.

Beracochea DJ, Jaffard R (1987) Impairment of spontaneous alternation behavior in sequential test procedures following mammillary body lesions in mice: evidence for time-dependent interference-related memory deficits. *Behav Neurosci* 101: 187-197.

M. I. Boulos M. I., B. J. Murray, Current evaluation and management of excessive daytime sleepiness, *Can J Neurol Sci* 37 (2010) 167-176.

Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M (1999) Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98: 437-451.

Cruikshank SJ, Hopperstad M, Younger M, Connors BW, Spray DC, Srinivas M (2004) Potent block of Cx36 and Cx50 gap junction channels by mefloquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 12364-12369.

Daleau P (1998) Effects of antiarrhythmic agents on junctional resistance of guinea pig ventricular cell pairs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 284: 1174-1179.

Dauvilliers Y., I. Arnulf, E. Mignot, Narcolepsy with cataplexy, *Lancet* 369 (2007) 499-511.

Davidson JO, Green CR, Nicholson LF, Bennet L, Gunn AJ (2013) Connexin hemichannel blockade is neuroprotective after, but not during, global cerebral ischemia in near-term fetal sheep. *Experimental neurology*.

de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, Fukuhara C, Battenberg EL, Gautvik VT, Bartlett FS, 2nd, Frankel WN, van den Pol AN, Bloom FE, Gautvik KM, Sutcliffe JG (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 322-327.

- del Corso C, Srinivas M, Urban-Maldonado M, Moreno AP, Fort AG, Fishman GI, Spray DC (2006) Transfection of mammalian cells with connexins and measurement of voltage sensitivity of their gap junctions. *Nat Protoc* 1: 1799-1809.
- 5 Dhein S (2004) Pharmacology of gap junctions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 62: 287-298.
- Dubey S, Ahi S, Reddy IM, Kaur T, Beotra A, Jain S (2009) A novel study of screening and confirmation of modafinilo, adrafmil and their metabolite modafinilic acid under EI-GC-MS and ESI-LC-MS-MS ionization. *Indian journal of pharmacology* 41: 278-283.
- 10 Durham PL, Garrett FG (2009) Neurological mechanisms of migraine: potential of the gap-junction modulator tonabersat in prevention of migraine. *Cephalalgia* 29 Supl. 2: 1-6.
- 15 N. Fujiki, Y. Yoshida, S. Zhang, T. Sakurai, M. Yanagisawa, S. Nishino, Sex difference in body weight gain and leptin signaling in hypocretin/orexin deficient mouse models, *Peptides* 27 (2006) 2326-2331.
- Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ (2012) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVI. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacological reviews* 64: 389-420.
- 20 A. S. Gross, G. Mikus, C. Fischer, R. Hertrampf, U. Gundert-Remy, M. Eichelbaum, Stereoselective disposition of flecainide in relation to the sparteine/debrisoquine metaboliser phenotype, *Br J Clin Pharmacol* 28 (1989) 555-566.
- 25 K. Hanada, S. Akimoto, K. Mitsui, M. Hashiguchi, H. Ogata, Quantitative determination of disopyramide, verapamil and flecainide enantiomers in rat plasma and tissues by high-performance liquid chromatography, *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 710 (1998) 129-135.
- 30 Harks EG, de Roos AD, Peters PH, de Haan LH, Brouwer A, Ypey DL, van Zoelen EJ, Theuvenet AP (2001) Fenamates: a novel class of reversible gap junction blockers. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 298: 1033-1041.
- Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A (2012) Action of modafinilo through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitamins and hormones* 89: 259-278.
- 35 Juszczak GR, Swiergiel AH (2009) Properties of gap junction blockers and their behavioural, cognitive and electrophysiological effects: animal and human studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 181-198.
- 40 H. K. Kroemer, J. Turgeon, R. A. Parker, D. M. Roden, Flecainide enantiomers: disposition in human subjects and electrophysiologic actions in vitro, *Clin Pharmacol Ther* 46 (1989) 584-590.
- Laird DW (2006) Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem J* 394: 527-543.
- 45 A. H. L. Lie, R. M. Stuurman, F. N. Ijdenberg, J. H. Kingma, D. K. Meijer, High-performance liquid chromatographic assay of flecainide and its enantiomers in serum, *Ther Drug Monit* 11 (1989) 708-711.
- A. H. L. Lie, J. van den Akker, A. den Hertog, D. K. Meijer, The action of flecainide acetate and its enantiomers on mammalian non-myelinated nerve fibres, *Pharm Weekbl Sci* 11 (1989) 92-94.
- 50 J. S. Lin, C. Anaclet, O. A. Sergeeva, H. L. Haas, The waking brain: an update, *Cell Mol Life Sci* 68 (2011) 2499-2512.
- 55 Lin JS, Dauvilliers Y, Arnulf I, Bastuji H, Anaclet C, Parmentier R, Kocher L, Yanagisawa M, Lehert P, Ligneau X, Perrin D, Robert P, Roux M, Lecomte JM, Schwartz JC (2008) An inverse agonist of the histamine H(3) receptor improves wakefulness in narcolepsy: studies in orexin-/- mice and patients. *Neurobiology of disease* 30: 74-83.
- 60 Lin JS, Sergeeva OA, Haas HL (2011) Histamine H3 receptors and sleep-wake regulation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 336: 17-23.
- Lin L, Faraco J, Li R, Kadotani H, Rogers W, Lin X, Qiu X, de Jong PJ, Nishino S, Mignot E (1999) The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98: 365-376.
- 65 R. Mehvar, D. R. Brocks, M. Vakily, Impact of stereoselectivity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiarrhythmic drugs, *Clin Pharmacokinet* 41 (2002) 533-558.

- E. Mignot, S. Nishino, Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy, *Sleep* 28 (2005) 754-763.
- 5 Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33: 1477-1502.
- Nakase T, Naus CC (2004) Gap junctions and neurological disorders of the central nervous system. *Biochim Biophys Acta* 1662: 149-158.
- 10 R. Parmentier, H. Ohtsu, Z. Djebbara-Hannas, J. L. Valatx, T. Watanabe, J. S. Lin, Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control, *J Neurosci* 22 (2002) 7695-7711.
- 15 Patel SJ, Milwid JM, King KR, Bohr S, Iracheta-Velle A, Li M, Vitalo A, Parekkadan B, Jindal R, Yarmush ML (2012) Gap junction inhibition prevents drug-induced liver toxicity and fulminant hepatic failure. *Nature biotechnology* 30: 179-183.
- 20 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, Williams SC, Richardson JA, Kozlowski GP, Wilson S, Arch JR, Buckingham RE, Haynes AC, Carr SA, Annan RS, McNulty DE, Liu WS, Terrett JA, Elshourbagy NA, Bergsma DJ, Yanagisawa M (1998) Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92: 1 página después de la 696.
- 25 Simon P, Panissaud C, Costentin J (1994) The stimulant effect of modafinilo on wakefulness is not associated with an increase in anxiety in mice. A comparison with dexamphetamine. *Psychopharmacology* (Berl) 114: 597-600.
- 30 J. K. Smallwood, D. W. Robertson, M. I. Steinberg, Electrophysiological effects of flecainide enantiomers in canine Purkinje fibres, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 339 (1989) 625-629.
- 35 Takeuchi H, Mizoguchi H, Doi Y, Jin S, Noda M, Liang J, Li H, Zhou Y, Mori R, Yasuoka S, Li E, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Sato J, Yamanaka K, Sobue G, Mizuno T, Suzumura A (2011) Blockade of gap junction hemichannel suppresses disease progression in mouse models of amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. *PLoS One* 6: e21108.
- 40 Tong X, Dong S, Yu M, Wang Q, Tao L (2013) Role of heteromeric gap junctions in the cytotoxicity of cisplatin. *Toxicology* 310C: 53-60.
- 45 Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, Hansen KB, Yuan H, Myers SJ, Dingledine R (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological reviews* 62: 405-496.
- J. Turgeon, H. K. Kroemer, C. Prakash, LA. Blair, D. M. Roden, Stereoselective determination of flecainide in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection, *J Pharm Sci* 79 (1990) 91-95.

Listado de secuencias

- 50 <110> COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES
- <120> Utilización de la flecainida como un agente anticonexina y procedimiento para potenciar los efectos de un fármaco psicotrópico
- 55 <130> 365692 D32623
- <150> EP13306074.9
- <151> 2013-07-24
- 60 <160> 21
- <170> PatentIn versión 3.5
- <210> 1
- <211> 205
- 65 <212> PRT
- <213> homo sapiens

ES 2 661 647 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Cx23 (A6NN92)

5

<400> 1
 Met Ser Leu Asn Tyr Ile Lys Asn Phe Tyr Glu Gly Cys Val Lys Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Val Ile Gly Gln Phe His Thr Leu Phe Phe Gly Ser Ile Arg
 20 25 30
 Ile Phe Phe Leu Gly Val Leu Gly Phe Ala Val Tyr Gly Asn Glu Ala
 35 40 45
 Leu His Phe Ile Cys Asp Pro Asp Lys Arg Glu Val Asn Leu Phe Cys
 50 55 60
 Tyr Asn Gln Phe Arg Pro Ile Thr Pro Gln Val Ser Phe Ser Ala Leu
 65 70 75 80
 Gln Leu Val Ile Val Leu Val Pro Gly Ala Leu Phe His Leu Tyr Ala
 85 90 95
 Ala Cys Lys Ser Ile Asn Gln Glu Cys Ile Leu Gln Lys Pro Ile Tyr
 100 105 110
 Thr Ile Ile Tyr Ile Leu Ser Val Leu Leu Arg Ile Ser Leu Ala Ala
 115 120 125
 Ile Ala Phe Trp Leu Gln Ile Tyr Leu Phe Gly Phe Gln Val Lys Ser
 130 135 140
 Leu Tyr Leu Cys Asp Ala Arg Ser Leu Gly Glu Asn Met Ile Ile Arg
 145 150 155 160
 Cys Met Val Pro Glu His Phe Glu Lys Thr Ile Phe Leu Ile Ala Ile
 165 170 175
 Asn Thr Phe Thr Thr Ile Thr Ile Leu Leu Phe Val Ala Glu Ile Phe
 180 185 190
 Glu Ile Ile Phe Arg Arg Leu Tyr Phe Pro Phe Arg Gln
 195 200 205

10

<210> 2
 <211> 223
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Cx25 (NP_940970.1)

ES 2 661 647 T3

<400> 2

Met Ser Trp Met Phe Leu Arg Asp Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
1 5 10 15

Ser Thr Gly Thr Gly Trp Ile Trp Leu Ala Val Val Phe Val Phe Arg
20 25 30

Leu Leu Val Tyr Met Val Ala Ala Glu His Val Trp Lys Asp Glu Gln
35 40 45

Lys Glu Phe Glu Cys Asn Ser Arg Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys
50 55 60

Phe Asp Asp Phe Phe Pro Ile Ser Gln Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65 70 75 80

Leu Ile Met Val Ser Thr Pro Ser Leu Leu Val Val Leu His Val Ala
85 90 95

Tyr His Glu Gly Arg Glu Lys Arg His Arg Lys Lys Leu Tyr Val Ser
100 105 110

Pro Gly Thr Met Asp Gly Gly Leu Trp Tyr Ala Tyr Leu Ile Ser Leu
115 120 125

Ile Val Lys Thr Gly Phe Glu Ile Gly Phe Leu Val Leu Phe Tyr Lys
130 135 140

Leu Tyr Asp Gly Phe Ser Val Pro Tyr Leu Ile Lys Cys Asp Leu Lys
145 150 155 160

Pro Cys Pro Asn Thr Val Asp Cys Phe Ile Ser Lys Pro Thr Glu Lys
165 170 175

Thr Ile Phe Ile Leu Phe Leu Val Ile Thr Ser Cys Leu Cys Ile Val
180 185 190

Leu Asn Phe Ile Glu Leu Ser Phe Leu Val Leu Lys Cys Phe Ile Lys
195 200 205

Cys Cys Leu Gln Lys Tyr Leu Lys Lys Pro Gln Val Leu Ser Val
210 215 220

5

<210> 3

<211> 226

<212> PRT

<213> homo sapiens

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Cx26 (P29033.3)

ES 2 661 647 T3

<400> 3

Met Asp Trp Gly Thr Leu Gln Thr Ile Leu Gly Gly Val Asn Lys His
1 5 10 15

Ser Thr Ser Ile Gly Lys Ile Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe Arg
20 25 30

Ile Met Ile Leu Val Val Ala Ala Lys Glu Val Trp Gly Asp Glu Gln
35 40 45

Ala Asp Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys
50 55 60

Tyr Asp His Tyr Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65 70 75 80

Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala
85 90 95

Tyr Arg Arg His Glu Lys Lys Arg Lys Phe Ile Lys Gly Glu Ile Lys
100 105 110

Ser Glu Phe Lys Asp Ile Glu Glu Ile Lys Thr Gln Lys Val Arg Ile
115 120 125

Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Val
130 135 140

Ile Phe Glu Ala Ala Phe Met Tyr Val Phe Tyr Val Met Tyr Asp Gly
145 150 155 160

Phe Ser Met Gln Arg Leu Val Lys Cys Asn Ala Trp Pro Cys Pro Asn
165 170 175

Thr Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr
180 185 190

Val Phe Met Ile Ala Val Ser Gly Ile Cys Ile Leu Leu Asn Val Thr
195 200 205

Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Ile Arg Tyr Cys Ser Gly Lys Ser Lys Lys
210 215 220

Pro Val
225

5

<210> 4

<211> 261

<212> PRT

<213> homo sapiens

10

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Cx30 (NP_001103689.1)

ES 2 661 647 T3

<400> 4

Met Asp Trp Gly Thr Leu His Thr Phe Ile Gly Gly Val Asn Lys His
1 5 10 15

Ser Thr Ser Ile Gly Lys Val Trp Ile Thr Val Ile Phe Ile Phe Arg
20 25 30

Val Met Ile Leu Val Val Ala Ala Gln Glu Val Trp Gly Asp Glu Gln
35 40 45

Glu Asp Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Lys Asn Val Cys
50 55 60

Tyr Asp His Phe Phe Pro Val Ser His Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65 70 75 80

Leu Ile Phe Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala
85 90 95

Tyr Tyr Arg His Glu Thr Thr Arg Lys Phe Arg Arg Gly Glu Lys Arg
100 105 110

Asn Asp Phe Lys Asp Ile Glu Asp Ile Lys Lys Gln Lys Val Arg Ile
115 120 125

Glu Gly Ser Leu Trp Trp Thr Tyr Thr Ser Ser Ile Phe Phe Arg Ile
130 135 140

Ile Phe Glu Ala Ala Phe Met Tyr Val Phe Tyr Phe Leu Tyr Asn Gly
145 150 155 160

Tyr His Leu Pro Trp Val Leu Lys Cys Gly Ile Asp Pro Cys Pro Asn
165 170 175

Leu Val Asp Cys Phe Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr
180 185 190

Ile Phe Met Ile Ser Ala Ser Val Ile Cys Met Leu Leu Asn Val Ala
195 200 205

Glu Leu Cys Tyr Leu Leu Leu Lys Val Cys Phe Arg Arg Ser Lys Arg
210 215 220

Ala Gln Thr Gln Lys Asn His Pro Asn His Ala Leu Lys Glu Ser Lys
225 230 235 240

Gln Asn Glu Met Asn Glu Leu Ile Ser Asp Ser Gly Gln Asn Ala Ile
245 250 255

Thr Gly Phe Pro Ser
260

5

<210> 5

<211> 279

<212> PRT

<213> homo sapiens

ES 2 661 647 T3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<223> Cx30.2 (NP_853516.1)

5

<400> 5

Met Cys Gly Arg Phe Leu Arg Arg Leu Leu Ala Glu Glu Ser Arg Arg
1 5 10 15

Ser Thr Pro Val Gly Arg Leu Leu Leu Pro Val Leu Leu Gly Phe Arg
20 25 30

Leu Val Leu Leu Ala Ala Ser Gly Pro Gly Val Tyr Gly Asp Glu Gln
35 40 45

Ser Glu Phe Val Cys His Thr Gln Gln Pro Gly Cys Lys Ala Ala Cys
50 55 60

Phe Asp Ala Phe His Pro Leu Ser Pro Leu Arg Phe Trp Val Phe Gln
65 70 75 80

Val Ile Leu Val Ala Val Pro Ser Ala Leu Tyr Met Gly Phe Thr Leu
85 90 95

Tyr His Val Ile Trp His Trp Glu Leu Ser Gly Lys Gly Lys Glu Glu
100 105 110

Glu Thr Leu Ile Gln Gly Arg Glu Gly Asn Thr Asp Val Pro Gly Ala
115 120 125

Gly Ser Leu Arg Leu Leu Trp Ala Tyr Val Ala Gln Leu Gly Ala Arg
130 135 140

Leu Val Leu Glu Gly Ala Ala Leu Gly Leu Gln Tyr His Leu Tyr Gly
145 150 155 160

Phe Gln Met Pro Ser Ser Phe Ala Cys Arg Arg Glu Pro Cys Leu Gly
165 170 175

Ser Ile Thr Cys Asn Leu Ser Arg Pro Ser Glu Lys Thr Ile Phe Leu
180 185 190

Lys Thr Met Phe Gly Val Ser Gly Phe Cys Leu Leu Phe Thr Phe Leu
195 200 205

Glu Leu Val Leu Leu Gly Leu Gly Arg Trp Trp Arg Thr Trp Lys His
210 215 220

Lys Ser Ser Ser Ser Lys Tyr Phe Leu Thr Ser Glu Ser Thr Arg Arg
225 230 235 240

His Lys Lys Ala Thr Asp Ser Leu Pro Val Val Glu Thr Lys Glu Gln
245 250 255

Phe Gln Glu Ala Val Pro Gly Arg Ser Leu Ala Gln Glu Lys Gln Arg

ES 2 661 647 T3

260

265

270

Pro Val Gly Pro Arg Asp Ala
275

<210> 6

5 <211> 266

<212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

10 <221> MISC_FEATURE

<223> Cx30.3 (NP_694944.1)

<400> 6

Met Asn Trp Ala Phe Leu Gln Gly Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
1 5 10 15

Ser Thr Val Leu Ser Arg Ile Trp Leu Ser Val Val Phe Ile Phe Arg
20 25 30

Val Leu Val Tyr Val Val Ala Ala Glu Glu Val Trp Asp Asp Glu Gln
35 40 45

Lys Asp Phe Val Cys Asn Thr Lys Gln Pro Gly Cys Pro Asn Val Cys
50 55 60

Tyr Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser His Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65 70 75 80

Leu Ile Leu Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Val Met His Val Ala
85 90 95

Tyr Arg Glu Glu Arg Glu Arg Lys His His Leu Lys His Gly Pro Asn
100 105 110

Ala Pro Ser Leu Tyr Asp Asn Leu Ser Lys Lys Arg Gly Gly Leu Trp
115 120 125

Trp Thr Tyr Leu Leu Ser Leu Ile Phe Lys Ala Ala Val Asp Ala Gly
130 135 140

Phe Leu Tyr Ile Phe His Arg Leu Tyr Lys Asp Tyr Asp Met Pro Arg
145 150 155 160

Val Val Ala Cys Ser Val Glu Pro Cys Pro His Thr Val Asp Cys Tyr
165 170 175

ES 2 661 647 T3

Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Lys Val Phe Thr Tyr Phe Met Val Thr
 180 185 190

Thr Ala Ala Ile Cys Ile Leu Leu Asn Leu Ser Glu Val Phe Tyr Leu
 195 200 205

Val Gly Lys Arg Cys Met Glu Ile Phe Gly Pro Arg His Arg Arg Pro
 210 215 220

Arg Cys Arg Glu Cys Leu Pro Asp Thr Cys Pro Pro Tyr Val Leu Ser
 225 230 235 240

Gln Gly Gly His Pro Glu Asp Gly Asn Ser Val Leu Met Lys Ala Gly
 245 250 255

Ser Ala Pro Val Asp Ala Gly Gly Tyr Pro
 260 265

- 5 <210> 7
- <211> 270
- <212> PRT
- <213> homo sapiens

- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Cx31 (NP_001005752.1)

<400> 7
 Met Asp Trp Lys Thr Leu Gln Ala Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Phe Gly Arg Ile Trp Leu Ser Val Val Phe Val Phe Arg
 20 25 30

Val Leu Val Tyr Val Val Ala Ala Glu Arg Val Trp Gly Asp Glu Gln
 35 40 45

Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Lys Gln Pro Gly Cys Thr Asn Val Cys
 50 55 60

Tyr Asp Asn Tyr Phe Pro Ile Ser Asn Ile Arg Leu Trp Ala Leu Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Phe Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Ile Leu His Val Ala
 85 90 95

Tyr Arg Glu Glu Arg Glu Arg Arg His Arg Gln Lys His Gly Asp Gln
 100 105 110

ES 2 661 647 T3

Cys Ala Lys Leu Tyr Asp Asn Ala Gly Lys Lys His Gly Gly Leu Trp
 115 120 125

Trp Thr Tyr Leu Phe Ser Leu Ile Phe Lys Leu Ile Ile Glu Phe Leu
 130 135 140

Phe Leu Tyr Leu Leu His Thr Leu Trp His Gly Phe Asn Met Pro Arg
 145 150 155 160

Leu Val Gln Cys Ala Asn Val Ala Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys
 165 170 175

Tyr Ile Ala Arg Pro Thr Glu Lys Lys Ile Phe Thr Tyr Phe Met Val
 180 185 190

Gly Ala Ser Ala Val Cys Ile Val Leu Thr Ile Cys Glu Leu Cys Tyr
 195 200 205

Leu Ile Cys His Arg Val Leu Arg Gly Leu His Lys Asp Lys Pro Arg
 210 215 220

Gly Gly Cys Ser Pro Ser Ser Ser Ala Ser Arg Ala Ser Thr Cys Arg
 225 230 235 240

Cys His His Lys Leu Val Glu Ala Gly Glu Val Asp Pro Asp Pro Gly
 245 250 255

Asn Asn Lys Leu Gln Ala Ser Ala Pro Asn Leu Thr Pro Ile
 260 265 270

5 <210> 8
 <211> 273
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Cx31.1 (NP_005259.1)

<400> 8
 Met Asn Trp Ser Ile Phe Glu Gly Leu Leu Ser Gly Val Asn Lys Tyr
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Phe Gly Arg Ile Trp Leu Ser Leu Val Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

Val Leu Val Tyr Leu Val Thr Ala Glu Arg Val Trp Ser Asp Asp His
 35 40 45

ES 2 661 647 T3

Lys Asp Phe Asp Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Ser Asn Val Cys
50 55 60

Phe Asp Glu Phe Phe Pro Val Ser His Val Arg Leu Trp Ala Leu Gln
65 70 75 80

Leu Ile Leu Val Thr Cys Pro Ser Leu Leu Val Val Met His Val Ala
85 90 95

Tyr Arg Glu Val Gln Glu Lys Arg His Arg Glu Ala His Gly Glu Asn
100 105 110

Ser Gly Arg Leu Tyr Leu Asn Pro Gly Lys Lys Arg Gly Gly Leu Trp
115 120 125

Trp Thr Tyr Val Cys Ser Leu Val Phe Lys Ala Ser Val Asp Ile Ala
130 135 140

Phe Leu Tyr Val Phe His Ser Phe Tyr Pro Lys Tyr Ile Leu Pro Pro
145 150 155 160

Val Val Lys Cys His Ala Asp Pro Cys Pro Asn Ile Val Asp Cys Phe
165 170 175

Ile Ser Lys Pro Ser Glu Lys Asn Ile Phe Thr Leu Phe Met Val Ala
180 185 190

Thr Ala Ala Ile Cys Ile Leu Leu Asn Leu Val Glu Leu Ile Tyr Leu
195 200 205

Val Ser Lys Arg Cys His Glu Cys Leu Ala Ala Arg Lys Ala Gln Ala
210 215 220

Met Cys Thr Gly His His Pro His Gly Thr Thr Ser Ser Cys Lys Gln
225 230 235 240

Asp Asp Leu Leu Ser Gly Asp Leu Ile Phe Leu Gly Ser Asp Ser His
245 250 255

Pro Pro Leu Leu Pro Asp Arg Pro Arg Asp His Val Lys Lys Thr Ile
260 265 270

Leu

5 <210> 9
<211> 294
<212> PRT
<213> homo sapiens

10 <220>
<221> misc_feature
<223> Cx31.9 (NP_689343.3)

ES 2 661 647 T3

<400> 9

Met Gly Glu Trp Ala Phe Leu Gly Ser Leu Leu Asp Ala Val Gln Leu
1 5 10 15

Gln Ser Pro Leu Val Gly Arg Leu Trp Leu Val Val Met Leu Ile Phe
20 25 30

Arg Ile Leu Val Leu Ala Thr Val Gly Gly Ala Val Phe Glu Asp Glu
35 40 45

Gln Glu Glu Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Arg Gln Thr
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Ala Phe Pro Val Ser His Tyr Arg Phe Trp Leu Phe
65 70 75 80

His Ile Leu Leu Leu Ser Ala Pro Pro Val Leu Phe Val Val Tyr Ser
85 90 95

Met His Arg Ala Gly Lys Glu Ala Gly Gly Ala Glu Ala Ala Ala Gln
100 105 110

Cys Ala Pro Gly Leu Pro Glu Ala Gln Cys Ala Pro Cys Ala Leu Arg
115 120 125

Ala Arg Arg Ala Arg Arg Cys Tyr Leu Leu Ser Val Ala Leu Arg Leu
130 135 140

Leu Ala Glu Leu Thr Phe Leu Gly Gly Gln Ala Leu Leu Tyr Gly Phe
145 150 155 160

Arg Val Ala Pro His Phe Ala Cys Ala Gly Pro Pro Cys Pro His Thr
165 170 175

Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Val Leu
180 185 190

Phe Tyr Phe Ala Val Gly Leu Leu Ser Ala Leu Leu Ser Val Ala Glu
195 200 205

ES 2 661 647 T3

Leu Gly His Leu Leu Trp Lys Gly Arg Pro Arg Ala Gly Glu Arg Asp
 210 215 220

Asn Arg Cys Asn Arg Ala His Glu Glu Ala Gln Lys Leu Leu Pro Pro
 225 230 235 240

Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Ala Leu Pro Ser Arg Arg Pro Gly
 245 250 255

Pro Glu Pro Cys Ala Pro Pro Ala Tyr Ala His Pro Ala Pro Ala Ser
 260 265 270

Leu Arg Glu Cys Gly Ser Gly Arg Gly Lys Ala Ser Pro Ala Thr Gly
 275 280 285

Arg Arg Asp Leu Ala Ile
 290

- 5 <210> 10
- <211> 283
- <212> PRT
- <213> homo sapiens

- 10 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <223> Cx32 (NP_000157.1)

<400> 10
 Met Asn Trp Thr Gly Leu Tyr Thr Leu Leu Ser Gly Val Asn Arg His
 1 5 10 15

Ser Thr Ala Ile Gly Arg Val Trp Leu Ser Val Ile Phe Ile Phe Arg
 20 25 30

Ile Met Val Leu Val Val Ala Ala Glu Ser Val Trp Gly Asp Glu Lys
 35 40 45

Ser Ser Phe Ile Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Asn Ser Val Cys
 50 55 60

Tyr Asp Gln Phe Phe Pro Ile Ser His Val Arg Leu Trp Ser Leu Gln
 65 70 75 80

Leu Ile Leu Val Ser Thr Pro Ala Leu Leu Val Ala Met His Val Ala
 85 90 95

His Gln Gln His Ile Glu Lys Lys Met Leu Arg Leu Glu Gly His Gly
 100 105 110

ES 2 661 647 T3

Asp Pro Leu His Leu Glu Glu Val Lys Arg His Lys Val His Ile Ser
 115 120 125

Gly Thr Leu Trp Trp Thr Tyr Val Ile Ser Val Val Phe Arg Leu Leu
 130 135 140

Phe Glu Ala Val Phe Met Tyr Val Phe Tyr Leu Leu Tyr Pro Gly Tyr
 145 150 155 160

Ala Met Val Arg Leu Val Lys Cys Asp Val Tyr Pro Cys Pro Asn Thr
 165 170 175

Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Thr Val
 180 185 190

Phe Met Leu Ala Ala Ser Gly Ile Cys Ile Ile Leu Asn Val Ala Glu
 195 200 205

Val Val Tyr Leu Ile Ile Arg Ala Cys Ala Arg Arg Ala Gln Arg Arg
 210 215 220

Ser Asn Pro Pro Ser Arg Lys Gly Ser Gly Phe Gly His Arg Leu Ser
 225 230 235 240

Pro Glu Tyr Lys Gln Asn Glu Ile Asn Lys Leu Leu Ser Glu Gln Asp
 245 250 255

Gly Ser Leu Lys Asp Ile Leu Arg Arg Ser Pro Gly Thr Gly Ala Gly
 260 265 270

Leu Ala Glu Lys Ser Asp Arg Cys Ser Ala Cys
 275 280

5 <210> 11
 <211> 321
 <212> PRT
 <213> homo sapiens

10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Cx36 (NP_065711.1)

<400> 11
 Met Gly Glu Trp Thr Ile Leu Glu Arg Leu Leu Glu Ala Ala Val Gln
 1 5 10 15

15 Gln His Ser Thr Met Ile Gly Arg Ile Leu Leu Thr Val Val Val Ile
 20 25 30

ES 2 661 647 T3

Phe Arg Ile Leu Ile Val Ala Ile Val Gly Glu Thr Val Tyr Asp Asp
 35 40 45

Glu Gln Thr Met Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Asn Gln
 50 55 60

Ala Cys Tyr Asp Arg Ala Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Tyr Trp Val
 65 70 75 80

Phe Gln Ile Ile Met Val Cys Thr Pro Ser Leu Cys Phe Ile Thr Tyr
 85 90 95

Ser Val His Gln Ser Ala Lys Gln Arg Glu Arg Arg Tyr Ser Thr Val
 100 105 110

Phe Leu Ala Leu Asp Arg Asp Pro Pro Glu Ser Ile Gly Gly Pro Gly
 115 120 125

Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Lys Arg Glu Asp Lys Lys
 130 135 140

Leu Gln Asn Ala Ile Val Asn Gly Val Leu Gln Asn Thr Glu Asn Thr
 145 150 155 160

Ser Lys Glu Thr Glu Pro Asp Cys Leu Glu Val Lys Glu Leu Thr Pro
 165 170 175

His Pro Ser Gly Leu Arg Thr Ala Ser Lys Ser Lys Leu Arg Arg Gln
 180 185 190

Glu Gly Ile Ser Arg Phe Tyr Ile Ile Gln Val Val Phe Arg Asn Ala
 195 200 205

Leu Glu Ile Gly Phe Leu Val Gly Gln Tyr Phe Leu Tyr Gly Phe Ser
 210 215 220

Val Pro Gly Leu Tyr Glu Cys Asn Arg Tyr Pro Cys Ile Lys Glu Val
 225 230 235 240

Glu Cys Tyr Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Leu Val Phe
 245 250 255

Met Phe Ala Val Ser Gly Ile Cys Val Val Leu Asn Leu Ala Glu Leu
 260 265 270

Asn His Leu Gly Trp Arg Lys Ile Lys Leu Ala Val Arg Gly Ala Gln

ES 2 661 647 T3

275 280 285

Ala Lys Arg Lys Ser Ile Tyr Glu Ile Arg Asn Lys Asp Leu Pro Arg
 290 295 300

Val Ser Val Pro Asn Phe Gly Arg Thr Gln Ser Ser Asp Ser Ala Tyr
 305 310 315 320

Val

<210> 12
 <211> 333
 5 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <223> Cx37 (NP_002051.2)

<400> 12
 Met Gly Asp Trp Gly Phe Leu Glu Lys Leu Leu Asp Gln Val Gln Glu
 1 5 10 15

His Ser Thr Val Val Gly Lys Ile Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe
 20 25 30

Arg Ile Leu Ile Leu Gly Leu Ala Gly Glu Ser Val Trp Gly Asp Glu
 35 40 45

Gln Ser Asp Phe Glu Cys Asn Thr Ala Gln Pro Gly Cys Thr Asn Val
 50 55 60

Cys Tyr Asp Gln Ala Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Tyr Trp Val Leu
 65 70 75 80

Gln Phe Leu Phe Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Tyr Leu Gly His Val
 85 90 95

Ile Tyr Leu Ser Arg Arg Glu Glu Arg Leu Arg Gln Lys Glu Gly Glu
 100 105 110

Leu Arg Ala Leu Pro Ala Lys Asp Pro Gln Val Glu Arg Ala Leu Ala
 115 120 125

Ala Val Glu Arg Gln Met Ala Lys Ile Ser Val Ala Glu Asp Gly Arg
 130 135 140

ES 2 661 647 T3

Leu Arg Ile Arg Gly Ala Leu Met Gly Thr Tyr Val Ala Ser Val Leu
145 150 155 160

Cys Lys Ser Val Leu Glu Ala Gly Phe Leu Tyr Gly Gln Trp Arg Leu
165 170 175

Tyr Gly Trp Thr Met Glu Pro Val Phe Val Cys Gln Arg Ala Pro Cys
180 185 190

Pro Tyr Leu Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Ile
195 200 205

Phe Ile Ile Phe Met Leu Val Val Gly Leu Ile Ser Leu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Leu Glu Leu Val His Leu Leu Cys Arg Cys Leu Ser Arg Gly Met
225 230 235 240

Arg Ala Arg Gln Gly Gln Asp Ala Pro Pro Thr Gln Gly Thr Ser Ser
245 250 255

Asp Pro Tyr Thr Asp Gln Val Phe Phe Tyr Leu Pro Val Gly Gln Gly
260 265 270

Pro Ser Ser Pro Pro Cys Pro Thr Tyr Asn Gly Leu Ser Ser Ser Glu
275 280 285

Gln Asn Trp Ala Asn Leu Thr Thr Glu Glu Arg Leu Ala Ser Ser Arg
290 295 300

Pro Pro Leu Phe Leu Asp Pro Pro Pro Gln Asn Gly Gln Lys Pro Pro
305 310 315 320

Ser Arg Pro Ser Ser Ser Ala Ser Lys Lys Gln Tyr Val
325 330

<210> 13
5 <211> 358
<212> PRT
<213> homo sapiens

<220>
10 <221> MISC_FEATURE
<223> Cx40 (NP_005257)

<400> 13
15 Met Gly Asp Trp Ser Phe Leu Gly Asn Phe Leu Glu Glu Val His Lys
1 5 10 15

ES 2 661 647 T3

His Ser Thr Val Val Gly Lys Val Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe
 20 25 30
 Arg Met Leu Val Leu Gly Thr Ala Ala Glu Ser Ser Trp Gly Asp Glu
 35 40 45
 Gln Ala Asp Phe Arg Cys Asp Thr Ile Gln Pro Gly Cys Gln Asn Val
 50 55 60
 Cys Tyr Asp Gln Ala Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Tyr Trp Val Leu
 65 70 75 80
 Gln Ile Ile Phe Val Ser Thr Pro Ser Leu Val Tyr Met Gly His Ala
 85 90 95
 Met His Thr Val Arg Met Gln Glu Lys Arg Lys Leu Arg Glu Ala Glu
 100 105 110
 Arg Ala Lys Glu Val Arg Gly Ser Gly Ser Tyr Glu Tyr Pro Val Ala
 115 120 125
 Glu Lys Ala Glu Leu Ser Cys Trp Glu Glu Gly Asn Gly Arg Ile Ala
 130 135 140
 Leu Gln Gly Thr Leu Leu Asn Thr Tyr Val Cys Ser Ile Leu Ile Arg
 145 150 155 160
 Thr Thr Met Glu Val Gly Phe Ile Val Gly Gln Tyr Phe Ile Tyr Gly
 165 170 175
 Ile Phe Leu Thr Thr Leu His Val Cys Arg Arg Ser Pro Cys Pro His
 180 185 190
 Pro Val Asn Cys Tyr Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Asn Val Phe Ile
 195 200 205
 Val Phe Met Leu Ala Val Ala Ala Leu Ser Leu Leu Leu Ser Leu Ala
 210 215 220
 Glu Leu Tyr His Leu Gly Trp Lys Lys Ile Arg Gln Arg Phe Val Lys
 225 230 235 240
 Pro Arg Gln His Met Ala Lys Cys Gln Leu Ser Gly Pro Ser Val Gly
 245 250 255
 Ile Val Gln Ser Cys Thr Pro Pro Pro Asp Phe Asn Gln Cys Leu Glu
 260 265 270

ES 2 661 647 T3

Asn Gly Pro Gly Gly Lys Phe Phe Asn Pro Phe Ser Asn Asn Met Ala
 275 280 285

Ser Gln Gln Asn Thr Asp Asn Leu Val Thr Glu Gln Val Arg Gly Gln
 290 295 300

Glu Gln Thr Pro Gly Glu Gly Phe Ile Gln Val Arg Tyr Gly Gln Lys
 305 310 315 320

Pro Glu Val Pro Asn Gly Val Ser Pro Gly His Arg Leu Pro His Gly
 325 330 335

Tyr His Ser Asp Lys Arg Arg Leu Ser Lys Ala Ser Ser Lys Ala Arg
 340 345 350

Ser Asp Asp Leu Ser Val
 355

<210> 14
 <211> 370
 5 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<220>
 <221> misc_feature
 10 <223> Cx40.1 (NP_699199.2)

<400> 14
 Met Glu Gly Val Asp Leu Leu Gly Phe Leu Ile Ile Thr Leu Asn Cys
 1 5 10 15

Asn Val Thr Met Val Gly Lys Leu Trp Phe Val Leu Thr Met Leu Leu
 20 25 30

Arg Met Leu Val Ile Val Leu Ala Gly Arg Pro Val Tyr Gln Asp Glu
 35 40 45

Gln Glu Arg Phe Val Cys Asn Thr Leu Gln Pro Gly Cys Ala Asn Val
 50 55 60

Cys Tyr Asp Val Phe Ser Pro Val Ser His Leu Arg Phe Trp Leu Ile
 65 70 75 80

Gln Gly Val Cys Val Leu Leu Pro Ser Ala Val Phe Ser Val Tyr Val
 85 90 95

Leu His Arg Gly Ala Thr Leu Ala Ala Leu Gly Pro Arg Arg Cys Pro

ES 2 661 647 T3

100 105 110

Asp Pro Arg Glu Pro Ala Ser Gly Gln Arg Arg Cys Pro Arg Pro Phe
 115 120 125

Gly Glu Arg Gly Gly Leu Gln Val Pro Asp Phe Ser Ala Gly Tyr Ile
 130 135 140

Ile His Leu Leu Leu Arg Thr Leu Leu Glu Ala Ala Phe Gly Ala Leu
 145 150 155 160

His Tyr Phe Leu Phe Gly Phe Leu Ala Pro Lys Lys Phe Pro Cys Thr
 165 170 175

Arg Pro Pro Cys Thr Gly Val Val Asp Cys Tyr Val Ser Arg Pro Thr
 180 185 190

Glu Lys Ser Leu Leu Met Leu Phe Leu Trp Ala Val Ser Ala Leu Ser
 195 200 205

Phe Leu Leu Gly Leu Ala Asp Leu Val Cys Ser Leu Arg Arg Arg Met
 210 215 220

Arg Arg Arg Pro Gly Pro Pro Thr Ser Pro Ser Ile Arg Lys Gln Ser
 225 230 235 240

Gly Ala Ser Gly His Ala Glu Gly Arg Arg Thr Asp Glu Glu Gly Gly
 245 250 255

Arg Glu Glu Glu Gly Ala Pro Ala Pro Pro Gly Ala Arg Ala Gly Gly
 260 265 270

Glu Gly Ala Gly Ser Pro Arg Arg Thr Ser Arg Val Ser Gly His Thr
 275 280 285

Lys Ile Pro Asp Glu Asp Glu Ser Glu Val Thr Ser Ser Ala Ser Glu
 290 295 300

Lys Leu Gly Arg Gln Pro Arg Gly Arg Pro His Arg Glu Ala Ala Gln
 305 310 315 320

Asp Pro Arg Gly Ser Gly Ser Glu Glu Gln Pro Ser Ala Ala Pro Ser
 325 330 335

Arg Leu Ala Ala Pro Pro Ser Cys Ser Ser Leu Gln Pro Pro Asp Pro
 340 345 350

Pro Ala Ser Ser Ser Gly Ala Pro His Leu Arg Ala Arg Lys Ser Glu
 355 360 365

Trp Val
 370

5 <210> 15
 <211> 382

ES 2 661 647 T3

<212> PRT
 <213> homo sapiens

<220>

5 <221> MISC_FEATURE

<223> Cx43 (NP_000156.1)

<400> 15

Met Gly Asp Trp Ser Ala Leu Gly Lys Leu Leu Asp Lys Val Gln Ala
 1 5 10 15

Tyr Ser Thr Ala Gly Gly Lys Val Trp Leu Ser Val Leu Phe Ile Phe
 20 25 30

Arg Ile Leu Leu Leu Gly Thr Ala Val Glu Ser Ala Trp Gly Asp Glu
 35 40 45

Gln Ser Ala Phe Arg Cys Asn Thr Gln Gln Pro Gly Cys Glu Asn Val
 50 55 60

Cys Tyr Asp Lys Ser Phe Pro Ile Ser His Val Arg Phe Trp Val Leu
 65 70 75 80

Gln Ile Ile Phe Val Ser Val Pro Thr Leu Leu Tyr Leu Ala His Val
 85 90 95

Phe Tyr Val Met Arg Lys Glu Glu Lys Leu Asn Lys Lys Glu Glu Glu
 100 105 110

Leu Lys Val Ala Gln Thr Asp Gly Val Asn Val Asp Met His Leu Lys
 115 120 125

Gln Ile Glu Ile Lys Lys Phe Lys Tyr Gly Ile Glu Glu His Gly Lys
 130 135 140

Val Lys Met Arg Gly Gly Leu Leu Arg Thr Tyr Ile Ile Ser Ile Leu
 145 150 155 160

Phe Lys Ser Ile Phe Glu Val Ala Phe Leu Leu Ile Gln Trp Tyr Ile
 165 170 175

ES 2 661 647 T3

Tyr Gly Phe Ser Leu Ser Ala Val Tyr Thr Cys Lys Arg Asp Pro Cys
 180 185 190

Pro His Gln Val Asp Cys Phe Leu Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Ile
 195 200 205

Phe Ile Ile Phe Met Leu Val Val Ser Leu Val Ser Leu Ala Leu Asn
 210 215 220

Ile Ile Glu Leu Phe Tyr Val Phe Phe Lys Gly Val Lys Asp Arg Val
 225 230 235 240

Lys Gly Lys Ser Asp Pro Tyr His Ala Thr Ser Gly Ala Leu Ser Pro
 245 250 255

Ala Lys Asp Cys Gly Ser Gln Lys Tyr Ala Tyr Phe Asn Gly Cys Ser
 260 265 270

Ser Pro Thr Ala Pro Leu Ser Pro Met Ser Pro Pro Gly Tyr Lys Leu
 275 280 285

Val Thr Gly Asp Arg Asn Asn Ser Ser Cys Arg Asn Tyr Asn Lys Gln
 290 295 300

Ala Ser Glu Gln Asn Trp Ala Asn Tyr Ser Ala Glu Gln Asn Arg Met
 305 310 315 320

Gly Gln Ala Gly Ser Thr Ile Ser Asn Ser His Ala Gln Pro Phe Asp
 325 330 335

Phe Pro Asp Asp Asn Gln Asn Ser Lys Lys Leu Ala Ala Gly His Glu
 340 345 350

Leu Gln Pro Leu Ala Ile Val Asp Gln Arg Pro Ser Ser Arg Ala Ser
 355 360 365

Ser Arg Ala Ser Ser Arg Pro Arg Pro Asp Asp Leu Glu Ile
 370 375 380

- <210> 16
- 5 <211> 396
- <212> PRT
- <213> homo sapiens

- <220>
- 10 <221> MISC_FEATURE
- <223> Cx45 (NP_001073852.1)

ES 2 661 647 T3

<400> 16

Met Ser Trp Ser Phe Leu Thr Arg Leu Leu Glu Glu Ile His Asn His
 1 5 10 15

Ser Thr Phe Val Gly Lys Ile Trp Leu Thr Val Leu Ile Val Phe Arg
 20 25 30

Ile Val Leu Thr Ala Val Gly Gly Glu Ser Ile Tyr Tyr Asp Glu Gln
 35 40 45

Ser Lys Phe Val Cys Asn Thr Glu Gln Pro Gly Cys Glu Asn Val Cys
 50 55 60

Tyr Asp Ala Phe Ala Pro Leu Ser His Val Arg Phe Trp Val Phe Gln
 65 70 75 80

Ile Ile Leu Val Ala Thr Pro Ser Val Met Tyr Leu Gly Tyr Ala Ile
 85 90 95

His Lys Ile Ala Lys Met Glu His Gly Glu Ala Asp Lys Lys Ala Ala
 100 105 110

Arg Ser Lys Pro Tyr Ala Met Arg Trp Lys Gln His Arg Ala Leu Glu
 115 120 125

Glu Thr Glu Glu Asp Asn Glu Glu Asp Pro Met Met Tyr Pro Glu Met
 130 135 140

Glu Leu Glu Ser Asp Lys Glu Asn Lys Glu Gln Ser Gln Pro Lys Pro
 145 150 155 160

Lys His Asp Gly Arg Arg Arg Ile Arg Glu Asp Gly Leu Met Lys Ile
 165 170 175

Tyr Val Leu Gln Leu Leu Ala Arg Thr Val Phe Glu Val Gly Phe Leu
 180 185 190

Ile Gly Gln Tyr Phe Leu Tyr Gly Phe Gln Val His Pro Phe Tyr Val
 195 200 205

Cys Ser Arg Leu Pro Cys Pro His Lys Ile Asp Cys Phe Ile Ser Arg
 210 215 220

Pro Thr Glu Lys Thr Ile Phe Leu Leu Ile Met Tyr Gly Val Thr Gly
 225 230 235 240

Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ile Trp Glu Met Leu His Leu Gly Phe Gly

ES 2 661 647 T3

245 250 255

Thr Ile Arg Asp Ser Leu Asn Ser Lys Arg Arg Glu Leu Glu Asp Pro
260 265 270

Gly Ala Tyr Asn Tyr Pro Phe Thr Trp Asn Thr Pro Ser Ala Pro Pro
275 280 285

Gly Tyr Asn Ile Ala Val Lys Pro Asp Gln Ile Gln Tyr Thr Glu Leu
290 295 300

Ser Asn Ala Lys Ile Ala Tyr Lys Gln Asn Lys Ala Asn Thr Ala Gln
305 310 315 320

Glu Gln Gln Tyr Gly Ser His Glu Glu Asn Leu Pro Ala Asp Leu Glu
325 330 335

Ala Leu Gln Arg Glu Ile Arg Met Ala Gln Glu Arg Leu Asp Leu Ala
340 345 350

Val Gln Ala Tyr Ser His Gln Asn Asn Pro His Gly Pro Arg Glu Lys
355 360 365

Lys Ala Lys Val Gly Ser Lys Ala Gly Ser Asn Lys Ser Thr Ala Ser
370 375 380

Ser Lys Ser Gly Asp Gly Lys Thr Ser Val Trp Ile
385 390 395

5 <210> 17
<211> 435
<212> PRT
<213> homo sapiens

10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<223> Cx46 (NP_068773.2)

<400> 17
Met Gly Asp Trp Ser Phe Leu Gly Arg Leu Leu Glu Asn Ala Gln Glu
1 5 10 15

His Ser Thr Val Ile Gly Lys Val Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe
20 25 30

15 Arg Ile Leu Val Leu Gly Ala Ala Ala Glu Asp Val Trp Gly Asp Glu
35 40 45

ES 2 661 647 T3

Gln Ser Asp Phe Thr Cys Asn Thr Gln Gln Pro Gly Cys Glu Asn Val
50 55 60

Cys Tyr Asp Arg Ala Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Phe Trp Ala Leu
65 70 75 80

Gln Ile Ile Phe Val Ser Thr Pro Thr Leu Ile Tyr Leu Gly His Val
85 90 95

Leu His Ile Val Arg Met Glu Glu Lys Lys Lys Glu Arg Glu Glu Glu
100 105 110

Glu Gln Leu Lys Arg Glu Ser Pro Ser Pro Lys Glu Pro Pro Gln Asp
115 120 125

Asn Pro Ser Ser Arg Asp Asp Arg Gly Arg Val Arg Met Ala Gly Ala
130 135 140

Leu Leu Arg Thr Tyr Val Phe Asn Ile Ile Phe Lys Thr Leu Phe Glu
145 150 155 160

Val Gly Phe Ile Ala Gly Gln Tyr Phe Leu Tyr Gly Phe Glu Leu Lys
165 170 175

Pro Leu Tyr Arg Cys Asp Arg Trp Pro Cys Pro Asn Thr Val Asp Cys
180 185 190

Phe Ile Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Ile Phe Ile Ile Phe Met Leu
195 200 205

Ala Val Ala Cys Ala Ser Leu Leu Leu Asn Met Leu Glu Ile Tyr His
210 215 220

Leu Gly Trp Lys Lys Leu Lys Gln Gly Val Thr Ser Arg Leu Gly Pro
225 230 235 240

Asp Ala Ser Glu Ala Pro Leu Gly Thr Ala Asp Pro Pro Pro Leu Pro
245 250 255

Pro Ser Ser Arg Pro Pro Ala Val Ala Ile Gly Phe Pro Pro Tyr Tyr
260 265 270

Ala His Thr Ala Ala Pro Leu Gly Gln Ala Arg Ala Val Gly Tyr Pro
275 280 285

Gly Ala Pro Pro Pro Ala Ala Asp Phe Lys Leu Leu Ala Leu Thr Glu
290 295 300

ES 2 661 647 T3

Ala Arg Gly Lys Gly Gln Ser Ala Lys Leu Tyr Asn Gly His His His
305 310 315 320

Leu Leu Met Thr Glu Gln Asn Trp Ala Asn Gln Ala Ala Glu Arg Gln
325 330 335

Pro Pro Ala Leu Lys Ala Tyr Pro Ala Ala Ser Thr Pro Ala Ala Pro
340 345 350

Ser Pro Val Gly Ser Ser Ser Pro Pro Leu Ala His Glu Ala Glu Ala
355 360 365

Gly Ala Ala Pro Leu Leu Leu Asp Gly Ser Gly Ser Ser Leu Glu Gly
370 375 380

Ser Ala Leu Ala Gly Thr Pro Glu Glu Glu Glu Gln Ala Val Thr Thr
385 390 395 400

Ala Ala Gln Met His Gln Pro Pro Leu Pro Leu Gly Asp Pro Gly Arg
405 410 415

Ala Ser Lys Ala Ser Arg Ala Ser Ser Gly Arg Ala Arg Pro Glu Asp
420 425 430

Leu Ala Ile
435

<210> 18

<211> 439

5 <212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Cx47 (NP_065168.2)

<400> 18

Met Thr Asn Met Ser Trp Ser Phe Leu Thr Arg Leu Leu Glu Glu Ile
1 5 10 15

His Asn His Ser Thr Phe Val Gly Lys Val Trp Leu Thr Val Leu Val
20 25 30

Val Phe Arg Ile Val Leu Thr Ala Val Gly Gly Glu Ala Ile Tyr Ser
35 40 45

Asp Glu Gln Ala Lys Phe Thr Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Asp
50 55 60

ES 2 661 647 T3

Asn Val Cys Tyr Asp Ala Phe Ala Pro Leu Ser His Val Arg Phe Trp
 65 70 75 80
 Val Phe Gln Ile Val Val Ile Ser Thr Pro Ser Val Met Tyr Leu Gly
 85 90 95
 Tyr Ala Val His Arg Leu Ala Arg Ala Ser Glu Gln Glu Arg Arg Arg
 100 105 110
 Ala Leu Arg Arg Arg Pro Gly Pro Arg Arg Ala Pro Arg Ala His Leu
 115 120 125
 Pro Pro Pro His Ala Gly Trp Pro Glu Pro Ala Asp Leu Gly Glu Glu
 130 135 140
 Glu Pro Met Leu Gly Leu Gly Glu Glu Glu Glu Glu Glu Thr Gly
 145 150 155 160
 Ala Ala Glu Gly Ala Gly Glu Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ala Glu Glu
 165 170 175
 Ala Cys Thr Lys Ala Val Gly Ala Asp Gly Lys Ala Ala Gly Thr Pro
 180 185 190
 Gly Pro Thr Gly Gln His Asp Gly Arg Arg Arg Ile Gln Arg Glu Gly
 195 200 205
 Leu Met Arg Val Tyr Val Ala Gln Leu Val Ala Arg Ala Ala Phe Glu
 210 215 220
 Val Ala Phe Leu Val Gly Gln Tyr Leu Leu Tyr Gly Phe Glu Val Arg
 225 230 235 240
 Pro Phe Phe Pro Cys Ser Arg Gln Pro Cys Pro His Val Val Asp Cys
 245 250 255
 Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Val Phe Leu Leu Val Met Tyr
 260 265 270
 Val Val Ser Cys Leu Cys Leu Leu Leu Asn Leu Cys Glu Met Ala His
 275 280 285
 Leu Gly Leu Gly Ser Ala Gln Asp Ala Val Arg Gly Arg Arg Gly Pro
 290 295 300
 Pro Ala Ser Ala Pro Ala Pro Ala Pro Arg Pro Pro Pro Cys Ala Phe

ES 2 661 647 T3

```

305              310              315              320

Pro Ala Ala Ala Ala Gly Leu Ala Cys Pro Pro Asp Tyr Ser Leu Val
          325              330              335

Val Arg Ala Ala Glu Arg Ala Arg Ala His Asp Gln Asn Leu Ala Asn
          340              345              350

Leu Ala Leu Gln Ala Leu Arg Asp Gly Ala Ala Ala Gly Asp Arg Asp
          355              360              365

Arg Asp Ser Ser Pro Cys Val Gly Leu Pro Ala Ala Ser Arg Gly Pro
          370              375              380

Pro Arg Ala Gly Ala Pro Ala Ser Arg Thr Gly Ser Ala Thr Ser Ala
          385              390              395

Gly Thr Val Gly Glu Gln Gly Arg Pro Gly Thr His Glu Arg Pro Gly
          405              410              415

Ala Lys Pro Arg Ala Gly Ser Glu Lys Gly Ser Ala Ser Ser Arg Asp
          420              425              430

Gly Lys Thr Thr Val Trp Ile
          435

<210> 19
<211> 433
5 <212> PRT
   <213> homo sapiens

<220>
<221> MISC_FEATURE
10 <223> Cx50 (NP_005258.2)

<400> 19
Met Gly Asp Trp Ser Phe Leu Gly Asn Ile Leu Glu Glu Val Asn Glu
1           5              10              15

His Ser Thr Val Ile Gly Arg Val Trp Leu Thr Val Leu Phe Ile Phe
           20              25              30

Arg Ile Leu Ile Leu Gly Thr Ala Ala Glu Phe Val Trp Gly Asp Glu
           35              40              45

Gln Ser Asp Phe Val Cys Asn Thr Gln Gln Pro Gly Cys Glu Asn Val
           50              55              60

```


ES 2 661 647 T3

Cys Tyr Asp Glu Ala Phe Pro Ile Ser His Ile Arg Leu Trp Val Leu
 65 70 75 80
 Gln Ile Ile Phe Val Ser Thr Pro Ser Leu Met Tyr Val Gly His Ala
 85 90 95
 Val His Tyr Val Arg Met Glu Glu Lys Arg Lys Ser Arg Glu Ala Glu
 100 105 110
 Glu Leu Gly Gln Gln Ala Gly Thr Asn Gly Gly Pro Asp Gln Gly Ser
 115 120 125
 Val Lys Lys Ser Ser Gly Ser Lys Gly Thr Lys Lys Phe Arg Leu Glu
 130 135 140
 Gly Thr Leu Leu Arg Thr Tyr Ile Cys His Ile Ile Phe Lys Thr Leu
 145 150 155 160
 Phe Glu Val Gly Phe Ile Val Gly His Tyr Phe Leu Tyr Gly Phe Arg
 165 170 175
 Ile Leu Pro Leu Tyr Arg Cys Ser Arg Trp Pro Cys Pro Asn Val Val
 180 185 190
 Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys Thr Ile Phe Ile Leu Phe
 195 200 205
 Met Leu Ser Val Ala Ser Val Ser Leu Phe Leu Asn Val Met Glu Leu
 210 215 220
 Gly His Leu Gly Leu Lys Gly Ile Arg Ser Ala Leu Lys Arg Pro Val
 225 230 235 240
 Glu Gln Pro Leu Gly Glu Ile Pro Glu Lys Ser Leu His Ser Ile Ala
 245 250 255
 Val Ser Ser Ile Gln Lys Ala Lys Gly Tyr Gln Leu Leu Glu Glu Glu
 260 265 270
 Lys Ile Val Ser His Tyr Phe Pro Leu Thr Glu Val Gly Met Val Glu
 275 280 285
 Thr Ser Pro Leu Pro Ala Lys Pro Phe Asn Gln Phe Glu Glu Lys Ile
 290 295 300
 Ser Thr Gly Pro Leu Gly Asp Leu Ser Arg Gly Tyr Gln Glu Thr Leu
 305 310 315 320

ES 2 661 647 T3

Pro Ser Tyr Ala Gln Val Gly Ala Gln Glu Val Glu Gly Glu Gly Pro
 325 330 335

Pro Ala Glu Glu Gly Ala Glu Pro Glu Val Gly Glu Lys Lys Glu Glu
 340 345 350

Ala Glu Arg Leu Thr Thr Glu Glu Gln Glu Lys Val Ala Val Pro Glu
 355 360 365

Gly Glu Lys Val Glu Thr Pro Gly Val Asp Lys Glu Gly Glu Lys Glu
 370 375 380

Glu Pro Gln Ser Glu Lys Val Ser Lys Gln Gly Leu Pro Ala Glu Lys
 385 390 395 400

Thr Pro Ser Leu Cys Pro Glu Leu Thr Thr Asp Asp Ala Arg Pro Leu
 405 410 415

Ser Arg Leu Ser Lys Ala Ser Ser Arg Ala Arg Ser Asp Asp Leu Thr
 420 425 430

Val

<210> 20
 <211> 515
 5 <212> PRT
 <213> homo sapiens

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <223> Cx59 (NP_110399.2)

<400> 20
 Met Gly Asp Trp Asn Leu Leu Gly Asp Thr Leu Glu Glu Val His Ile
 1 5 10 15

His Ser Thr Met Ile Gly Lys Ile Trp Leu Thr Ile Leu Phe Ile Phe
 20 25 30

Arg Met Leu Val Leu Gly Val Ala Ala Glu Asp Val Trp Asn Asp Glu
 35 40 45

Gln Ser Gly Phe Ile Cys Asn Thr Glu Gln Pro Gly Cys Arg Asn Val
 50 55 60

Cys Tyr Asp Gln Ala Phe Pro Ile Ser Leu Ile Arg Tyr Trp Val Leu
 65 70 75 80

ES 2 661 647 T3

Gln Val Ile Phe Val Ser Ser Pro Ser Leu Val Tyr Met Gly His Ala
85 90 95

Leu Tyr Arg Leu Arg Val Leu Glu Glu Glu Arg Gln Arg Met Lys Ala
100 105 110

Gln Leu Arg Val Glu Leu Glu Glu Val Glu Phe Glu Met Pro Arg Asp
115 120 125

Arg Arg Arg Leu Glu Gln Glu Leu Cys Gln Leu Glu Lys Arg Lys Leu
130 135 140

Asn Lys Ala Pro Leu Arg Gly Thr Leu Leu Cys Thr Tyr Val Ile His
145 150 155 160

Ile Phe Thr Arg Ser Val Val Glu Val Gly Phe Met Ile Gly Gln Tyr
165 170 175

Leu Leu Tyr Gly Phe His Leu Glu Pro Leu Phe Lys Cys His Gly His
180 185 190

Pro Cys Pro Asn Ile Ile Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys
195 200 205

Thr Ile Phe Leu Leu Phe Met Gln Ser Ile Ala Thr Ile Ser Leu Phe
210 215 220

Leu Asn Ile Leu Glu Ile Phe His Leu Gly Phe Lys Lys Ile Lys Arg
225 230 235 240

Gly Leu Trp Gly Lys Tyr Lys Leu Lys Lys Glu His Asn Glu Phe His
245 250 255

Ala Asn Lys Ala Lys Gln Asn Val Ala Lys Tyr Gln Ser Thr Ser Ala
260 265 270

Asn Ser Leu Lys Arg Leu Pro Ser Ala Pro Asp Tyr Asn Leu Leu Val
275 280 285

Glu Lys Gln Thr His Thr Ala Val Tyr Pro Ser Leu Asn Ser Ser Ser
290 295 300

Val Phe Gln Pro Asn Pro Asp Asn His Ser Val Asn Asp Glu Lys Cys
305 310 315 320

Ile Leu Asp Glu Gln Glu Thr Val Leu Ser Asn Glu Ile Ser Thr Leu

ES 2 661 647 T3

			325						330					335			
Ser	Thr	Ser	Cys	Ser	His	Phe	Gln	His	Ile	Ser	Ser	Asn	Asn	Asn	Lys		
			340					345					350				
Asp	Thr	His	Lys	Ile	Phe	Gly	Lys	Glu	Leu	Asn	Gly	Asn	Gln	Leu	Met		
		355					360					365					
Glu	Lys	Arg	Glu	Thr	Glu	Gly	Lys	Asp	Ser	Lys	Arg	Asn	Tyr	Tyr	Ser		
	370					375					380						
Arg	Gly	His	Arg	Ser	Ile	Pro	Gly	Val	Ala	Ile	Asp	Gly	Glu	Asn	Asn		
385					390					395					400		
Met	Arg	Gln	Ser	Pro	Gln	Thr	Val	Phe	Ser	Leu	Pro	Ala	Asn	Cys	Asp		
				405					410					415			
Trp	Lys	Pro	Arg	Trp	Leu	Arg	Ala	Thr	Trp	Gly	Ser	Ser	Thr	Glu	His		
			420					425						430			
Glu	Asn	Arg	Gly	Ser	Pro	Pro	Lys	Gly	Asn	Leu	Lys	Gly	Gln	Phe	Arg		
		435					440					445					
Lys	Gly	Thr	Val	Arg	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Gly	Asp	Ser	Gln	Ser		
	450					455					460						
Leu	Asp	Ile	Pro	Asn	Thr	Ala	Asp	Ser	Leu	Gly	Gly	Leu	Ser	Phe	Glu		
465					470					475					480		
Pro	Gly	Leu	Val	Arg	Thr	Cys	Asn	Asn	Pro	Val	Cys	Pro	Pro	Asn	His		
				485					490					495			
Val	Val	Ser	Leu	Thr	Asn	Asn	Leu	Ile	Gly	Arg	Arg	Val	Pro	Thr	Asp		
			500					505					510				

Leu Gln Ile
515

<210> 21

<211> 543

5 <212> PRT

<213> homo sapiens

<220>

<221> MISC_FEATURE

10 <223> Cx62 (NP_115991.1)

ES 2 661 647 T3

<400> 21

Met Gly Asp Trp Asn Leu Leu Gly Gly Ile Leu Glu Glu Val His Ser
 1 5 10 15

His Ser Thr Ile Val Gly Lys Ile Trp Leu Thr Ile Leu Phe Ile Phe
 20 25 30

Arg Met Leu Val Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp Val Trp Asp Asp Glu
 35 40 45

Gln Ser Ala Phe Ala Cys Asn Thr Arg Gln Pro Gly Cys Asn Asn Ile
 50 55 60

Cys Tyr Asp Asp Ala Phe Pro Ile Ser Leu Ile Arg Phe Trp Val Leu
 65 70 75 80

Gln Ile Ile Phe Val Ser Ser Pro Ser Leu Val Tyr Met Gly His Ala
 85 90 95

Leu Tyr Arg Leu Arg Ala Phe Glu Lys Asp Arg Gln Arg Lys Lys Ser
 100 105 110

His Leu Arg Ala Gln Met Glu Asn Pro Asp Leu Asp Leu Glu Glu Gln
 115 120 125

Gln Arg Ile Asp Arg Glu Leu Arg Arg Leu Glu Glu Gln Lys Arg Ile
 130 135 140

His Lys Val Pro Leu Lys Gly Cys Leu Leu Arg Thr Tyr Val Leu His
 145 150 155 160

Ile Leu Thr Arg Ser Val Leu Glu Val Gly Phe Met Ile Gly Gln Tyr
 165 170 175

Ile Leu Tyr Gly Phe Gln Met His Pro Leu Tyr Lys Cys Thr Gln Pro
 180 185 190

Pro Cys Pro Asn Ala Val Asp Cys Phe Val Ser Arg Pro Thr Glu Lys
 195 200 205

Thr Ile Phe Met Leu Phe Met His Ser Ile Ala Ala Ile Ser Leu Leu
 210 215 220

Leu Asn Ile Leu Glu Ile Phe His Leu Gly Ile Arg Lys Ile Met Arg
 225 230 235 240

Thr Leu Tyr Lys Lys Ser Ser Ser Glu Gly Ile Glu Asp Glu Thr Gly
 245 250 255

ES 2 661 647 T3

Pro Pro Phe His Leu Lys Lys Tyr Ser Val Ala Gln Gln Cys Met Ile
 260 265 270

Cys Ser Ser Leu Pro Glu Arg Ile Ser Pro Leu Gln Ala Asn Asn Gln
 275 280 285

Gln Gln Val Ile Arg Val Asn Val Pro Lys Ser Lys Thr Met Trp Gln
 290 295 300

Ile Pro Gln Pro Arg Gln Leu Glu Val Asp Pro Ser Asn Gly Lys Lys
 305 310 315 320

Asp Trp Ser Glu Lys Asp Gln His Ser Gly Gln Leu His Val His Ser
 325 330 335

Pro Cys Pro Trp Ala Gly Ser Ala Gly Asn Gln His Leu Gly Gln Gln
 340 345 350

Ser Asp His Ser Ser Phe Gly Leu Gln Asn Thr Met Ser Gln Ser Trp
 355 360 365

Leu Gly Thr Thr Thr Ala Pro Arg Asn Cys Pro Ser Phe Ala Val Gly
 370 375 380

Thr Trp Glu Gln Ser Gln Asp Pro Glu Pro Ser Gly Glu Pro Leu Thr
 385 390 395 400

Asp Leu His Ser His Cys Arg Asp Ser Glu Gly Ser Met Arg Glu Ser
 405 410 415

Gly Val Trp Ile Asp Arg Ser Arg Pro Gly Ser Arg Lys Ala Ser Phe
 420 425 430

Leu Ser Arg Leu Leu Ser Glu Lys Arg His Leu His Ser Asp Ser Gly
 435 440 445

Ser Ser Gly Ser Arg Asn Ser Ser Cys Leu Asp Phe Pro His Trp Glu
 450 455 460

Asn Ser Pro Ser Pro Leu Pro Ser Val Thr Gly His Arg Thr Ser Met
 465 470 475 480

Val Arg Gln Ala Ala Leu Pro Ile Met Glu Leu Ser Gln Glu Leu Phe
 485 490 495

His Ser Gly Cys Phe Leu Phe Pro Phe Phe Leu Pro Gly Val Cys Met
 500 505 510

Tyr Val Cys Val Asp Arg Glu Ala Asp Gly Gly Gly Asp Tyr Leu Trp
 515 520 525

Arg Asp Lys Ile Ile His Ser Ile His Ser Val Lys Phe Asn Ser
 530 535 540

REIVINDICACIONES

1. Composición terapéutica que comprende flecainida y por lo menos un fármaco psicotrópico, en la que dicho fármaco psicotrópico es el modafinilo.

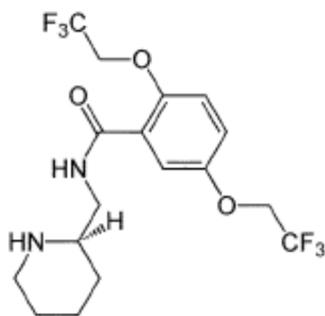
2. Composición terapéutica según la reivindicación 1, para su utilización para tratar somnolencia diurna excesiva (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, adormecimiento), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno de estrés postraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiacepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a la fibromialgia.

3. Composición terapéutica según la reivindicación 1 o 2, para su utilización para aumentar la memoria de sujetos sanos y/o para mantenerlos despiertos durante períodos de tiempo de larga duración.

4. Composición terapéutica según la reivindicación 1 o 2, para su utilización para tratar la cataplejía en pacientes narcolépticos.

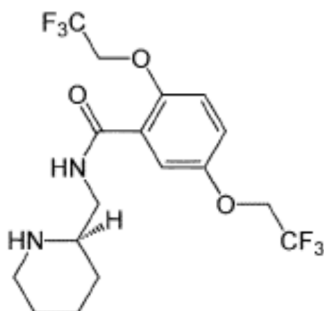
5. Composición terapéutica según la reivindicación 1 o 2, para su utilización para tratar la somnolencia o el adormecimiento asociados a la enfermedad de Parkinson.

6. Composición terapéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que dicha flecainida es el enantiómero R de fórmula:



7. Producto de combinación que comprende flecainida y modafinilo, para su utilización simultánea, separada o escalonada para prevenir y/o tratar somnolencia diurna excesiva (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, adormecimiento), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiacepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga, que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a la fibromialgia.

8. Producto de combinación según la reivindicación 7, para su utilización para aumentar la memoria de sujetos sanos y/o para mantenerlos despiertos durante períodos de tiempo de larga duración.
9. Producto de combinación según la reivindicación 7, para su utilización para tratar la cataplejía en los pacientes narcolépticos.
10. Producto de combinación según la reivindicación 7, para su utilización para tratar la somnolencia o el adormecimiento asociados a la enfermedad de Parkinson.
11. Producto de combinación según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que dicha flecainida es el enantiómero R de fórmula:



12. Flecainida para su utilización como un agente anticonexina, para potenciar los efectos del modafinilo para aumentar la eficacia y/o la seguridad y/o la duración de la acción del modafinilo en pacientes que padecen cualquiera de entre somnolencia diurna (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, adormecimiento), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiacepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga, que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a la fibromialgia.
13. Flecainida para su utilización según la reivindicación 12, para potenciar el efecto de mejora de la memoria y/o de despertar del modafinilo en pacientes que padecen cualquiera de entre somnolencia diurna (EDS), trastornos del sueño, tiempo de sueño insuficiente, apnea del sueño central, narcolepsia (con o sin cataplejía), apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), hipersomnia idiopática, síndrome de Kleine-Levin, trastornos del ritmo circadiano, trastorno del sueño por trabajo por turnos, desfase horario, trastornos tras restricción del sueño o privación del sueño (trastornos de atención, trastornos de estado de alerta, adormecimiento), síndrome de las piernas inquietas (RLS) y trastornos del movimiento periódico de las extremidades (PLMD), insomnio, parasomnia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por estrés postraumático (PTSD), trastornos asociados comúnmente a somnolencia o adormecimiento (tales como enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular, trastornos neuromusculares o trastornos estructurales del cerebro, trastornos respiratorios, insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática, trastornos reumatológicos), somnolencia inducida por medicamentos (debida a benzodiacepinas, barbitúricos, pastillas para dormir, antidepresivos, antipsicóticos...), trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad, esquizofrenia, acúfenos, depresión, malestar general, demencia, trastorno bipolar, obesidad, hiperfagia, episodio maníaco, trastorno obsesivo-compulsivo, senilidad, dependencia o adicción (a juegos, fármacos, alcohol, tabaco, etc.), incontinencia fecal o urinaria, eyaculación precoz, disnea y fatiga, que se deben particularmente al cáncer, trastornos neurodegenerativos, menopausia, lesiones traumáticas del cerebro, infección viral o posmielitis, o a la fibromialgia.
14. Flecainida para su utilización según la reivindicación 12, para potenciar el efecto de mejora de la memoria y/o de despertar del modafinilo en pacientes que padecen la enfermedad de Parkinson asociada a somnolencia o adormecimiento.

15. Flecainida para su utilización según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en la que dicha flecainida es el enantiómero R de fórmula:

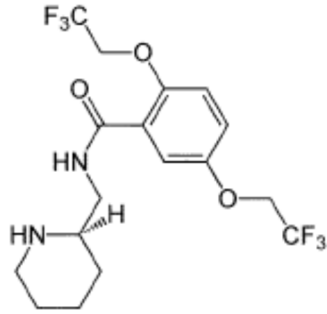
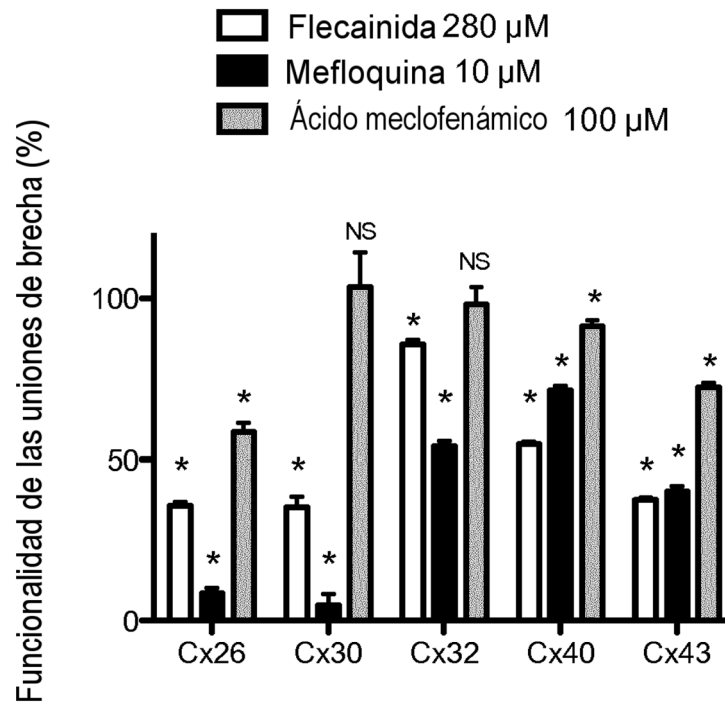


Figura 1

A



B

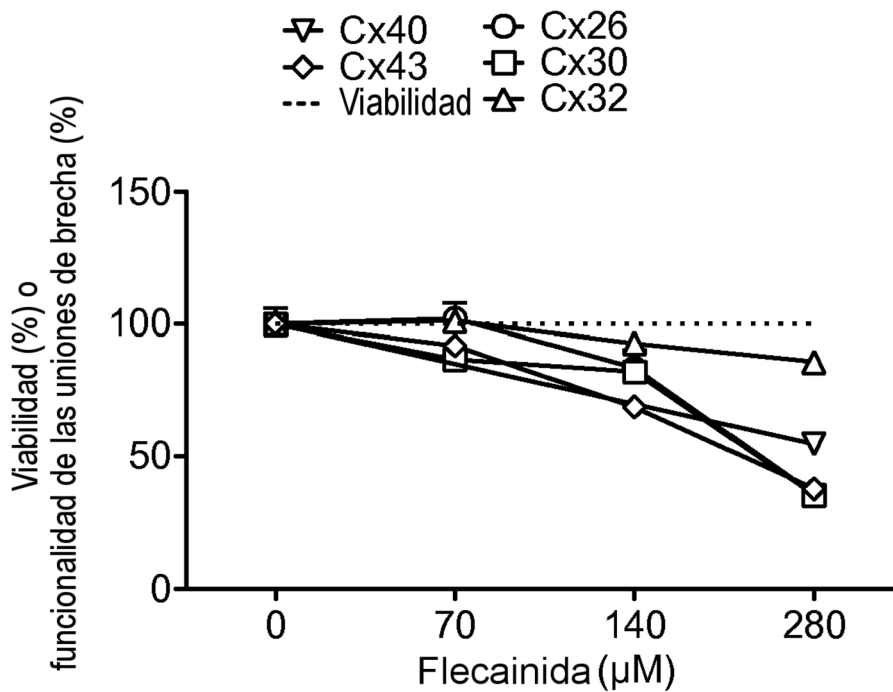


Figura 2

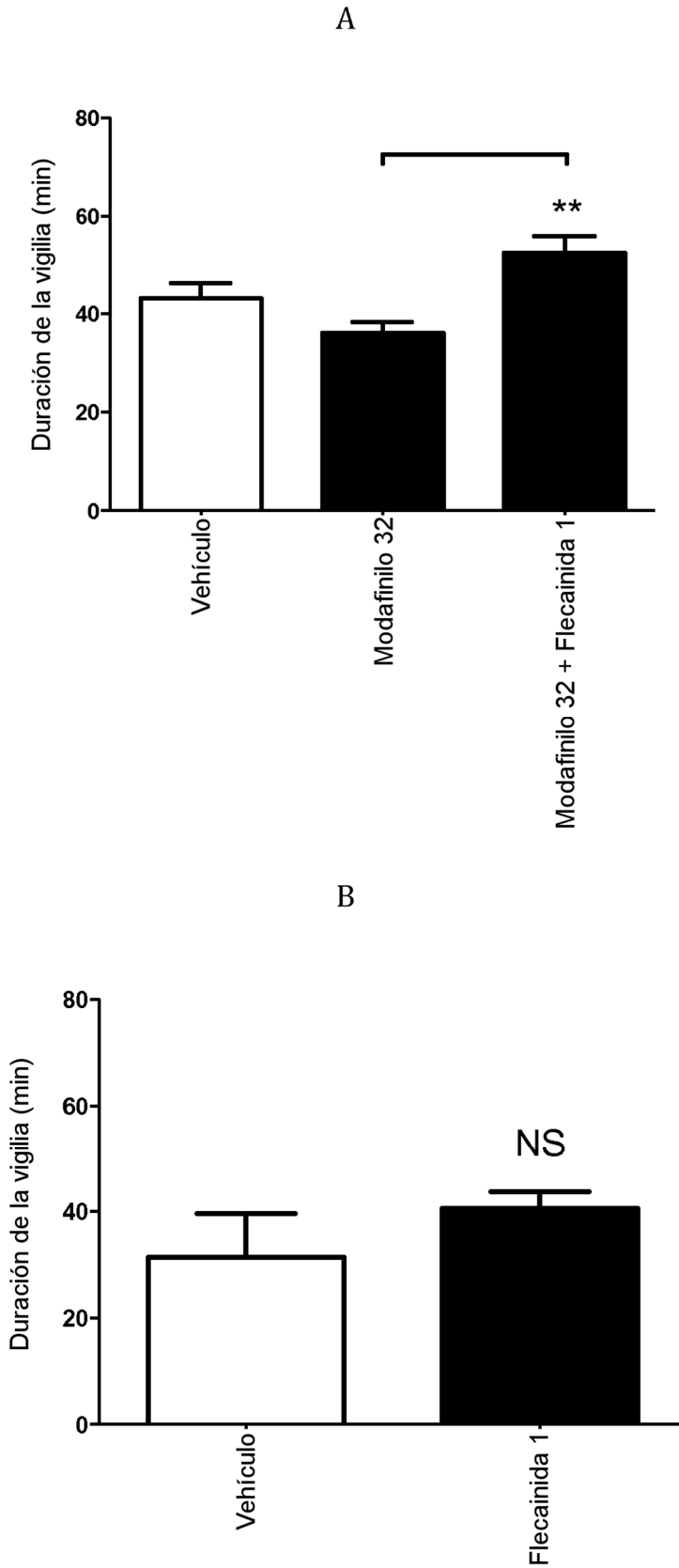


Figura 3

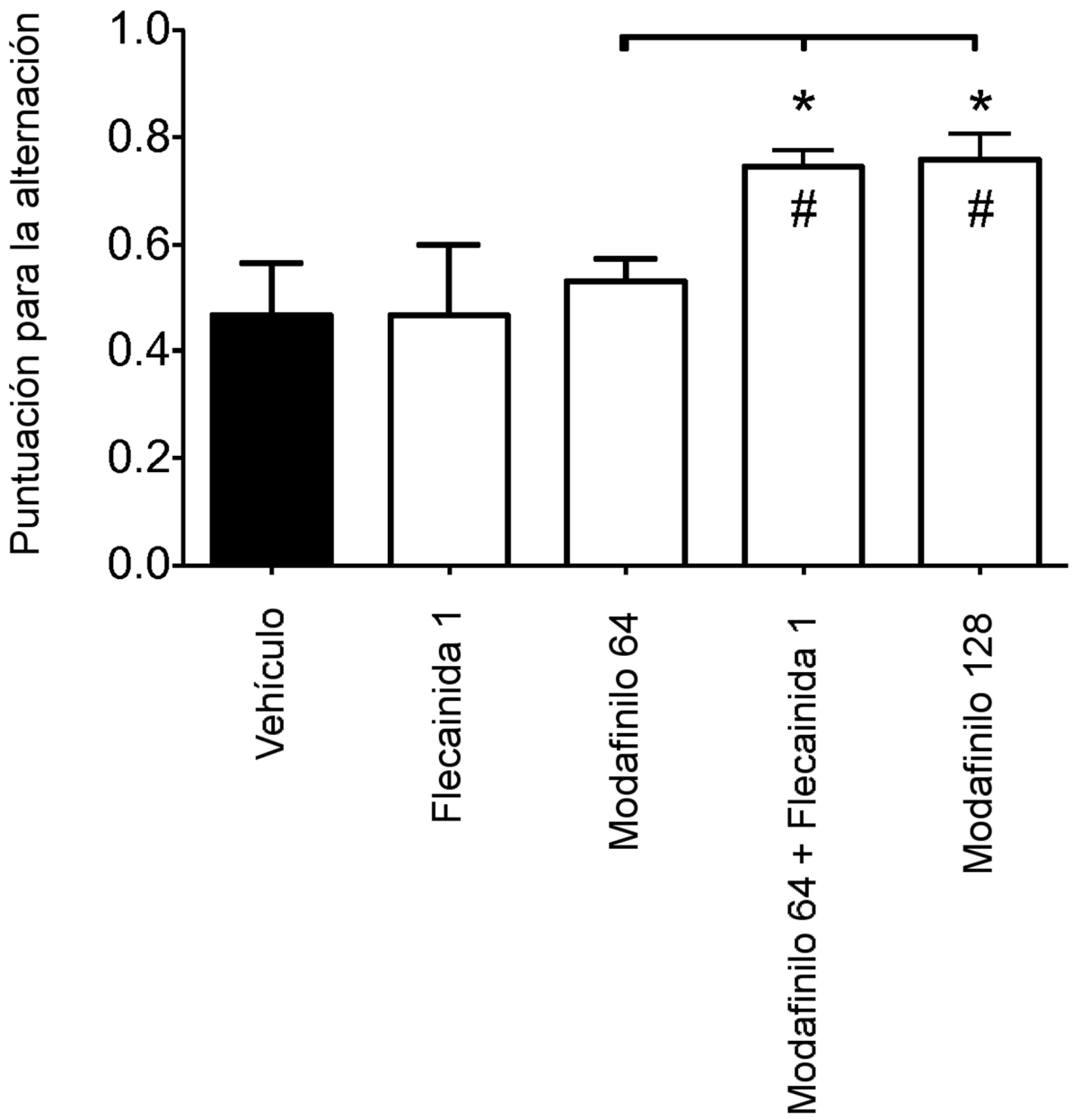


Figura 4

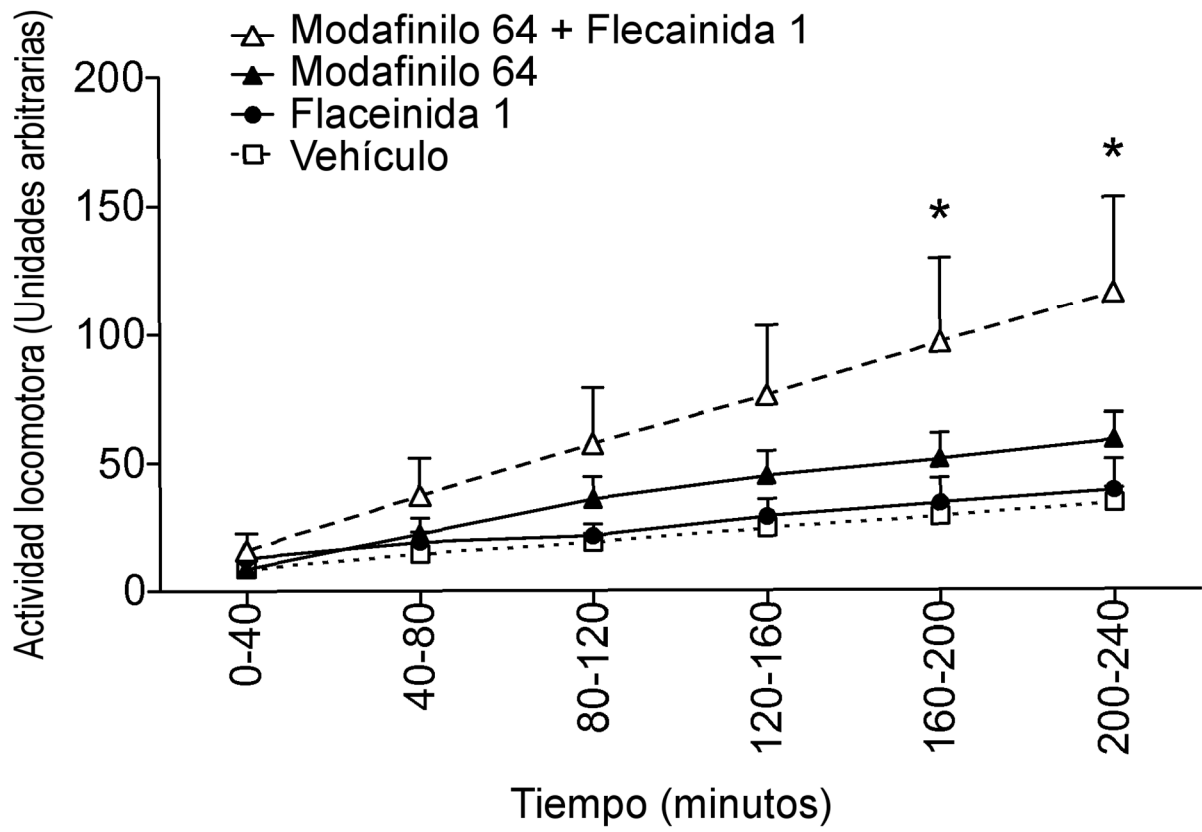
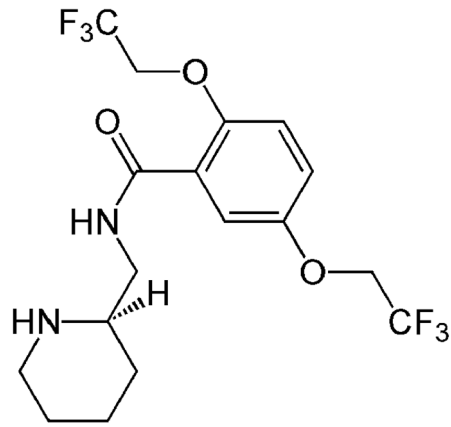
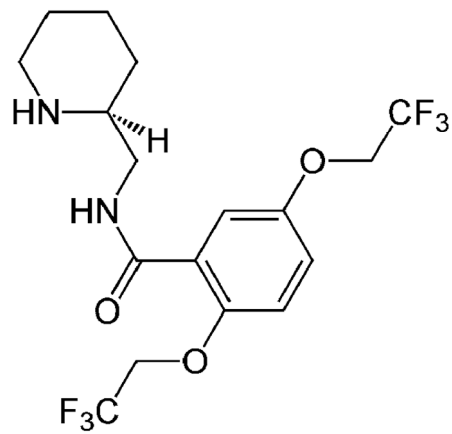


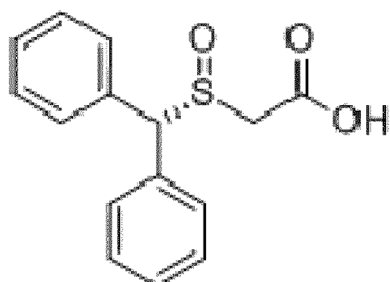
Figura 5



A

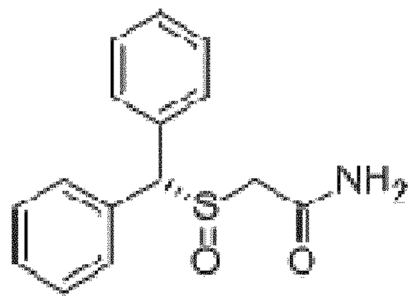


B



C

Figura 5 (continuación)



D

Figura 6

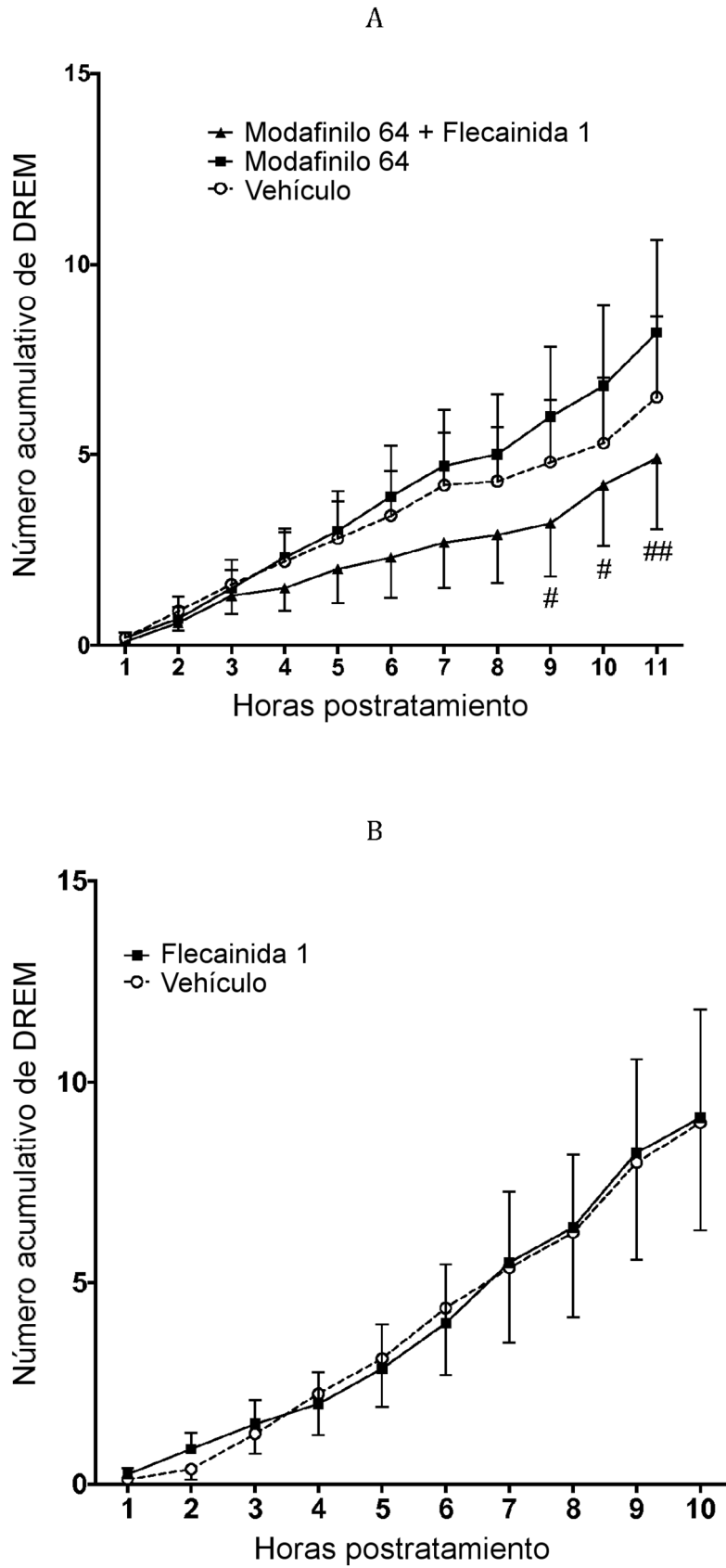
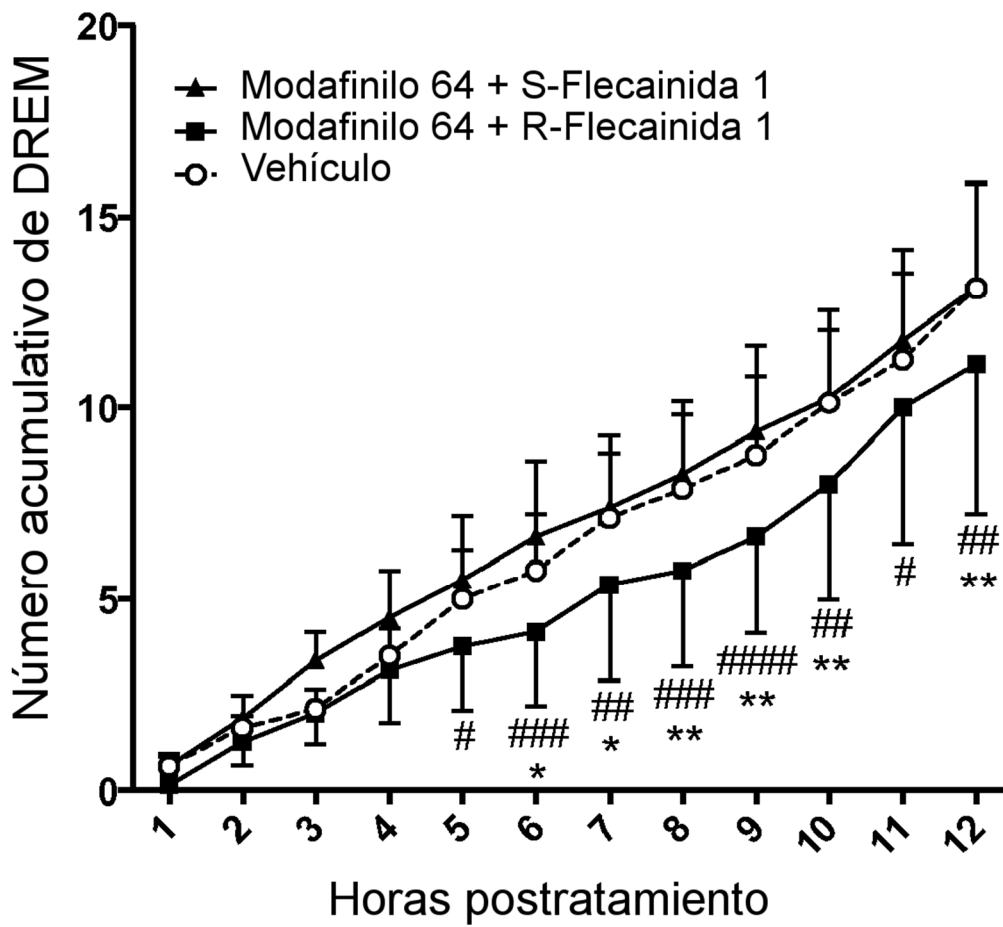


Figura 7



ANOVA bidireccional, medidas repetidas por ambos factores

*p<0,05 contra Vehículo

#p<0,05 contra Modafinilo 64