

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 189**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/424** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2016 PCT/US2016/042238**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.01.2017 WO17015049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2016 E 16828266 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2025 EP 3324961**

54 Título: **Tratamiento del síndrome de Angelman con gaboxadol**

30 Prioridad:

**17.07.2015 US 201562193717 P**

**20.08.2015 US 201562207595 P**

**06.05.2016 US 201662332567 P**

**07.06.2016 US 201662346763 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.05.2025**

73 Titular/es:

**OVID THERAPEUTICS, INC. (100.00%)**

**1460 Broadway**

**New York, NY 10036, US**

72 Inventor/es:

**DURING, MATTHEW**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 3 021 189 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

Tratamiento del síndrome de Angelman con gaboxadol

Campo técnico

Se proporciona gaboxadol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del síndrome de Angelman.

Antecedentes

El gaboxadol (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo [5,4-c]piridina-3-ol) (THIP) se describe en las patentes EP Patent No. 0000338 y en EP Patent No. 0840601, U.S. Patent Nos. 4,278,676, 4,362,731, 4,353,910, y WO 2005/094820. El gaboxadol es un agonista selectivo de los receptores GABA<sub>A</sub> con preferencia por los receptores GABA<sub>A</sub> que contienen la subunidad  $\delta$ . A principios de la década de 1980, el gaboxadol fue objeto de una serie de estudios piloto que probaron su eficacia como analgésico y ansiolítico, así como tratamiento de la discinesia tardía, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer y la espasticidad. En la década de 1990, el gaboxadol pasó a desarrollarse para el tratamiento del insomnio. El desarrollo se interrumpió después de que el compuesto no mostrara efectos significativos en el inicio y el mantenimiento del sueño en un estudio de eficacia de tres meses. Además, los pacientes con antecedentes de drogadicción que recibieron gaboxadol experimentaron un aumento pronunciado de los acontecimientos adversos psiquiátricos.

Los tratamientos para los trastornos del desarrollo, tales como el trastorno del espectro autista, el síndrome de Rett, el síndrome de Angelman y el síndrome del cromosoma X frágil, son limitados. Por ejemplo, el síndrome de Angelman es un trastorno del neurodesarrollo causado por la pérdida de función del gen *UBE3A* que codifica una ubiquitina E3 ligasa. La disfunción motora es un rasgo característico del síndrome de Angelman, pero aún no se han dilucidado ni los mecanismos de acción ni las estrategias terapéuticas eficaces. Se ha demostrado que la administración de dosis bajas de gaboxadol mejora las propiedades de disparo anormales de una población de células de Purkinje en rodajas de cerebro cerebeloso y reduce la ataxia cerebelosa en ratones *Ube3a* deficientes in vivo. Estos resultados sugieren que aumentar farmacológicamente la inhibición tónica puede ser una estrategia útil para aliviar la disfunción motora en el síndrome de Angelman. Egawa, et al., Science Translational Medicine, 4:163ra157 (2012).

De acuerdo con lo anterior, sigue existiendo la necesidad de tratamientos eficaces de pacientes con para trastornos del desarrollo, tales como el síndrome de Angelman, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS), trastorno del espectro autista, autismo, síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno desintegrativo infantil, síndrome de Rett, síndrome de Lanau-Kleffner, síndrome de Prader-Willi, discinesia tardía y/o síndrome de Williams.

Sumario

Se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del síndrome de Angelman, comprendiendo el procedimiento administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una dosis una vez al día de la composición, comprendiendo la dosis una vez al día 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se proporciona mejoría en el paciente durante más de 6 horas después de la administración.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra los perfiles medios aritméticos de concentración plasmática-tiempo de gaboxadol tras dosis orales únicas (2,5, 5, 10, 15 y 20 mg) según se describe en el ejemplo 1, con líneas horizontales  $\Delta$  que indican el cambio entre 6 y 12 horas.

La figura 2 muestra los perfiles medios aritméticos de concentración plasmática-tiempo de gaboxadol tras dosis orales únicas (2,5, 5, 10, 15 y 20 mg), tal como se describe en el ejemplo 1.

La figura 3 ilustra esquemáticamente el tratamiento de tres grupos a lo largo de un tratamiento propuesto de 12 semanas: 1) dosis única en la noche 2) dosis en la mañana y en la noche y 3) placebo.

Descripción detallada

Las referencias a procedimientos de tratamiento en los párrafos posteriores de la presente descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

En la presente memoria se describen procedimientos para tratar el síndrome de Angelman con gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Muchos productos farmacéuticos se administran en dosis fijas, a intervalos regulares, para lograr una eficacia terapéutica. Su duración de acción se refleja en su semivida plasmática. El

gaboxadol es un agonista selectivo de los receptores GABA<sub>A</sub> con una semivida relativamente corta ( $t_{1/2} = 1,5$  h). Dado que la eficacia depende a menudo de una exposición suficiente en el sistema nervioso central, la administración de fármacos para el CNS con una semivida corta puede requerir dosis frecuentes de mantenimiento. Ventajosamente, se divulgan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman mediante la administración de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en las realizaciones, se proporcionan procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración oral a un paciente que lo necesite de una dosis diaria de la composición, la dosis diaria que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la mejora se proporciona en el paciente durante más de 6 horas después de la administración al paciente.

Las realizaciones descritas en la presente memoria proporcionan que a un paciente que lo necesita se le administra una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede proporcionarse como una sal de adición ácida, un hidrato de ion zwitter, un anhidrato de ion zwitter, una sal clorhidrato o bromhidrato, o en forma de monohidrato de ion zwitter. Las sales de adición de ácidos, incluyen pero no se limitan a, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilenosalicílico, metanosulfónico, etano-disulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-amino-benzoico, glutámico, benceno sulfónico o sales de adición de ácido acético de teofilina, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo la 8-bromo-teofilina. En otras realizaciones adecuadas, pueden usarse sales de adición de ácidos inorgánicos, incluidos, pero no limitados a, sales de adición de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico o nítrico.

En las realizaciones, gaboxadol se proporciona como gaboxadol monohidratado. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que las cantidades de principio activo en una composición farmacéutica dependerán de la forma de gaboxadol suministrada. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que incluyen 15,0 mg de gaboxadol corresponden a 16,9 mg de gaboxadol monohidrato.

En las realizaciones, el gaboxadol es cristalino, tal como la sal cristalina de ácido clorhídrico, la sal cristalina de ácido bromhídrico o el monohidrato cristalino de ion zwitter. En las realizaciones, el gaboxadol se proporciona como monohidrato cristalino.

La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), la farmacodinámica (PD) y los perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. De acuerdo con lo anterior, el uso de gaboxadol enriquecido con deuterio está contemplado y dentro del alcance de los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria. El deuterio puede incorporarse en cualquier posición en sustitución del hidrógeno sintéticamente, según los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. Por ejemplo, el deuterio puede incorporarse a diversas posiciones que tengan un protón intercambiable, tal como la amina N-H, a través del intercambio de equilibrio protón-deuterio. De este modo, el deuterio puede incorporarse selectiva o no selectivamente a través de procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar gaboxadol enriquecido con deuterio. Véase *Journal of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals* 19(5) 689-702 (1982).

El gaboxadol enriquecido en deuterio puede describirse por el porcentaje de incorporación de deuterio en una posición determinada de la molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio del 1 % en una posición determinada significa que el 1 % de las moléculas de una muestra dada contienen deuterio en esa posición específica. El enriquecimiento en deuterio puede determinarse mediante procedimientos analíticos convencionales, tales como la espectrometría de masas y la espectroscopia de resonancia magnética nuclear. En las realizaciones gaboxadol enriquecido con deuterio significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución natural (es decir, por encima de aproximadamente 0,156 %). En las realizaciones, el enriquecimiento en deuterio no es inferior a aproximadamente 1 %, no inferior a aproximadamente 5 %, no inferior a aproximadamente 10 %, no inferior a aproximadamente 20 %, no inferior a aproximadamente 50 %, no inferior a aproximadamente 70 %, no inferior a aproximadamente 80 %, no inferior a aproximadamente 90 %, o inferior a aproximadamente 98 % de deuterio en una posición especificada.

En las realizaciones, los procedimientos para tratar el síndrome de Angelman incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria pueden proporcionarse con perfiles de liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada o liberación modificada. En las realizaciones, las composiciones farmacéuticas con diferentes perfiles de liberación del fármaco pueden combinarse para crear un perfil de liberación bifásico o trifásico. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse con un perfil de liberación inmediata y otro de liberación prolongada. En las realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse con un perfil de liberación prolongada y de liberación retardada. Tal composición puede suministrarse en forma de formulaciones pulsátiles, comprimidos multicapa o cápsulas que contengan comprimidos, perlas, gránulos, etc. Las composiciones pueden prepararse usando un "portador" farmacéuticamente aceptable compuesto

de materiales que se consideren seguros y eficaces. El "portador" incluye todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o principios activos. El término "portador" incluye, pero no se limita a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, cargas y composiciones de recubrimiento.

- 5 En las realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran una vez al día. En las realizaciones, una composición farmacéutica descrita en la presente memoria se suministra al paciente por la noche. En las realizaciones, la cantidad total de gaboxadol o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo administrada a un sujeto en un periodo de 24 horas es de 15 mg.

- 10 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona mejoría en al menos un síntoma del síndrome de Angelman. Los síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, ataxia, marcha, alteraciones del habla, vocalización, cognición, actividad motora, convulsiones clínicas, hipotonía, hipertonía, dificultad para alimentarse, babeo, comportamiento al hablar, dificultades para dormir, aleteo de manos, risa provocada con facilidad y capacidad de atención reducida. En las realizaciones, proporcionadas de acuerdo con la presente divulgación es la mejora en la  
15 cognición. La cognición se refiere a los procesos mentales que intervienen en la adquisición de conocimiento y comprensión, como pensar, saber, recordar, juzgar y resolver problemas. Estas funciones cerebrales superiores abarcan el lenguaje, la imaginación, la percepción y la planificación y ejecución de comportamientos complejos.

- 20 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que la composición proporciona una mejora de al menos un síntoma durante más de 6 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente. En las realizaciones, la mejora de al menos un síntoma durante más de 6 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente se proporciona de acuerdo con la presente divulgación. En las realizaciones, la mejora de al menos un síntoma durante más de, por ejemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas o 24 horas  
25 después de la administración de la composición farmacéutica al paciente se proporciona de acuerdo con la presente divulgación. En las realizaciones, se proporciona una mejora en al menos un síntoma durante al menos por ejemplo, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas, 18 horas, 20 horas o 24 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente de acuerdo con la presente divulgación. En las realizaciones, la mejora de al menos un síntoma durante 12 horas después de la administración de la composición farmacéutica al paciente se proporciona de acuerdo con la presente divulgación.  
30

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que la composición proporciona una mejora en el funcionamiento del día siguiente al paciente.

- 35 La figura 1 muestra los perfiles medios aritméticos de concentración plasmática-tiempo de gaboxadol tras dosis orales únicas (2,5, 5, 10, 15 y 20 mg) (véase el ejemplo 1, más adelante) con líneas horizontales  $\Delta$  que indican el cambio entre 6 y 12 horas. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una dosis una vez al día de la composición, la dosis una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas  
40 después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 50 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una dosis una vez al día de la composición, la dosis una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas  
45 después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 55 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una dosis de una vez al día de la composición, la dosis de una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas  
50 después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 60 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una dosis de una vez al día de la composición, la dosis de una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas  
55 después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 65 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas  
60

después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una dosis de una vez al día de la composición, la dosis de una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 70 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita una dosis una vez al día de la composición, la dosis una vez al día que comprende 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo*, en el que el perfil plasmático *in vivo* del paciente 6 horas después de la administración del gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se reduce en más del 75 % y el procedimiento proporciona una mejora en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman en los que la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 75 % de la dosis administrada. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos en los que la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del paciente aproximadamente, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 20 horas después de la administración de la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 75 %.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman en los que la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 80 % de la dosis administrada. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos en los que la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del paciente aproximadamente, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 20 horas después de la administración de la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente el 80 % de la dosis administrada.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman en los que la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo dentro del paciente aproximadamente 4 horas después de la administración de la composición farmacéutica está comprendida entre aproximadamente el 65 % y aproximadamente el 85 % de la dosis administrada. En las realizaciones, la cantidad de gaboxadol o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el interior del paciente después de aproximadamente, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 15 horas o 20 horas después de la administración de la composición farmacéutica está comprendida entre aproximadamente el 65 % y aproximadamente el 85 % de la dosis administrada.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 75 % de la dosis administrada y proporciona mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 80 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 85 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 90 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 95 % de la dosis administrada y proporciona mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el Síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que la composición

proporciona una concentración plasmática *in vivo* 6 horas después de la administración que sea inferior al 100 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración.

5 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene una  $C_{\text{máx}}$  inferior a aproximadamente 500 ng/ml. En las realizaciones, la composición proporciona una mejoría durante más de 6 horas tras su administración al paciente.

10 En las realizaciones, la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene una  $C_{\text{máx}}$  inferior a aproximadamente, por ejemplo, 450 ng/ml, 400 ng/ml 350 ng/ml, o 300 ng/ml y en las que la composición proporciona una mejora del funcionamiento del paciente al día siguiente. En las realizaciones, la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene una  $C_{\text{máx}}$  inferior a aproximadamente, por ejemplo, 250 ng/ml, 200 ng/ml 150 ng/ml, o 100 ng/ml y en las que la composición proporciona una mejora del funcionamiento del paciente al día siguiente.

15 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  menor que aproximadamente 900 ng-h/ml. En las realizaciones, la composición mejora el funcionamiento del paciente al día siguiente. En las realizaciones, las composiciones proporcionan un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  menor que aproximadamente, por ejemplo, 850 ng-h/ml, 800 ng-h/ml, 750 ng-h/ml, o 700 ng-h/ml y en las que la composición proporciona una mejora del funcionamiento del paciente al día siguiente. En las realizaciones, la composición mejora uno o más síntomas durante más de 6 horas tras su administración.

25 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  menor que aproximadamente, por ejemplo, 650 ng-h/ml, 600 ng-h/ml, 550 ng-h/ml, 500 ng-h/ml, o 450 ng-h/ml. En las realizaciones, en las que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  menor que aproximadamente, por ejemplo, 400 ng-h/ml, 350 ng-h/ml, 300 ng-h/ml, 250 ng-h/ml, o 200 ng-h/ml. En las realizaciones, la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{0-\infty}$  menor que aproximadamente, por ejemplo, 150 ng-h/ml, 100 ng-h/ml, 75 ng-h/ml, o 50 ng-h/ml. En las realizaciones, la composición proporciona una mejora del funcionamiento del paciente al día siguiente tras la administración durante más de, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 10 horas o 12 horas, tras la administración de la composición al paciente.

35 En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 75 % de la  $C_{\text{máx}}$  y proporciona mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione un perfil plasmático *in vivo* que tenga un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 80 % del  $C_{\text{máx}}$  y proporcione una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione un perfil plasmático *in vivo* que tenga un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 85 % del  $C_{\text{máx}}$  y proporcione una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione un perfil plasmático *in vivo* que tenga un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 90 % del  $C_{\text{máx}}$  y proporcione una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione un perfil plasmático *in vivo* que tenga un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 95 % del  $C_{\text{máx}}$  y proporcione una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesite una cantidad de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que proporcione un perfil plasmático *in vivo* que tenga un  $AUC_{6-12}$  que sea inferior al 100 % del  $C_{\text{máx}}$  y proporcione una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene

un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 75 % del C<sub>máx</sub> y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 80 % del C<sub>máx</sub> y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 85 % de la C<sub>máx</sub> y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 90 % del C<sub>máx</sub> y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 95 % del C<sub>máx</sub> y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 100 % del C<sub>máx</sub> y proporciona mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración.

En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen administrar a un paciente que lo necesita una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 75 % de la dosis administrada y proporciona mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 80 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 85 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 90 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 95 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración. En las realizaciones, se proporcionan en la presente memoria procedimientos para tratar el síndrome de Angelman que incluyen la administración a un paciente que lo necesita de una composición farmacéutica que incluye gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la composición proporciona un perfil plasmático *in vivo* que tiene un AUC<sub>6-12</sub> que sea inferior al 100 % de la dosis administrada y proporciona una mejoría en el paciente durante más de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 o 24 horas después de la administración.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los mismos significados que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.

El término "aproximadamente" o "aproximadamente", tal como se utiliza en la presente memoria, significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular según lo determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica en la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20 %, hasta el 10 %, hasta el

5 % y/o hasta el 1 % de un valor dado. Alternativamente, en particular con respecto a los sistemas o procesos biológicos, el término puede significar dentro de un orden de magnitud, preferiblemente dentro de 5 veces, y más preferiblemente dentro de 2 veces, de un valor.

"Mejora" se refiere al tratamiento del síndrome de Angelman medido en relación con al menos un síntoma.

5 "Mejora en el funcionamiento al día siguiente" o "en el que hay mejora en el funcionamiento al día siguiente" se refiere a la mejora en la que el efecto beneficioso de al menos un síntoma dura durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 6 horas, 12 horas, 24 horas, etc.

10 "PK" se refiere al perfil farmacocinético.  $C_{\max}$  se define como la concentración plasmática más alta de fármaco estimada durante un experimento (ng/ml).  $T_{\max}$  se define como el tiempo en el que se estima  $C_{\max}$  (min).  $AUC_{0-\infty}$  es el área total bajo la curva concentración-tiempo del fármaco en plasma, desde la administración del fármaco hasta su eliminación (ng-h/ml). El área bajo la curva se rige por la holgura. El aclaramiento se define como el volumen de sangre o plasma que se elimina totalmente de su contenido de fármaco por unidad de tiempo (ml/min).

15 "Tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o retrasar la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o afección en un sujeto que puede estar afligido o predispuesto a la enfermedad o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la enfermedad o afección. En determinadas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" puede referirse a prevenir la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad o afección en un sujeto que puede estar afectado o predispuesto a la enfermedad o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas clínicos o subclínicos de la enfermedad o afección. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener o reducir su desarrollo de al menos un síntoma clínico o subclínico de la misma.

20 "Tratar" o "tratamiento" se refiere además a aliviar la enfermedad o afección, por ejemplo, provocar la regresión de la enfermedad o afección o de al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. El beneficio para un sujeto que se va a tratar puede ser estadísticamente significativo, matemáticamente significativo, o al menos perceptible para el sujeto y/o el médico. No obstante, el tratamiento profiláctico (preventivo) y terapéutico (curativo) son dos realizaciones distintas de la presente divulgación.

25 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que son "generalmente consideradas como seguras"-por ejemplo, que son fisiológicamente tolerables y no producen por lo general una reacción alérgica o adversa similar, tal como malestar gástrico y similares, cuando se administran a un ser humano. En las realizaciones, este término se refiere a entidades y composiciones moleculares aprobadas por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado, como la lista GRAS en virtud de la sección 204(s) y 409 de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, que está sujeta a revisión previa a la comercialización y aprobación por la FDA o listas similares, la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

30

35 "Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una dosificación suficiente para aliviar uno o más síntomas de un trastorno, enfermedad o afección que se está tratando, o para proporcionar de otro modo un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado.

"Paciente que lo necesita" incluye individuos a los que se les ha diagnosticado el síndrome de Angelman. Los procedimientos pueden proporcionarse a cualquier individuo, incluyendo, por ejemplo, cuando el paciente es un neonato, un lactante, un paciente pediátrico (de 6 meses a 12 años), un paciente adolescente (de 12-18 años) o un adulto (mayor de 18 años).

## 40 Ejemplos

Los ejemplos proporcionados en la presente memoria se incluyen únicamente para aumentar la divulgación en la presente invención contenida y no deben considerarse limitantes en ningún aspecto.

### Ejemplo 1

45 El siguiente ejemplo proporciona los perfiles de concentración plasmática y la proporcionalidad de la dosis de gaboxadol monohidrato tras dosis orales únicas que oscilan entre 2,5 y 20 mg. También se evalúa la biodisponibilidad absoluta de cápsulas de gaboxadol monohidrato de 2,5 a 20 mg.

50 Este estudio se compuso de grupos separados de 10 sujetos adultos sanos (al menos 4 de cada sexo) que participaron en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, de 6 periodos, diseñado para acceder a la proporcionalidad de la dosis y la biodisponibilidad absoluta de 5 dosis orales únicas de gaboxadol en el intervalo de dosis de 2,5 a 20 mg. El orden en que los sujetos recibieron las 5 dosis orales únicas de gaboxadol (2,5; 5; 10; 15; y 20 mg) fue aleatorizado dentro de los periodos de tratamiento 1 a 5. Se esperaba que cada sujeto completara los 6 periodos de tratamiento y hubo un lavado de al menos 4 días entre cada periodo de tratamiento.



- Cada dosificación oral dentro de los periodos de tratamiento consistió en 2 cápsulas del fármaco de prueba tomadas simultáneamente en cada dosificación programada. Las designaciones de tratamiento para los fármacos del estudio administrados por vía oral fueron las siguientes: Tratamiento A - una cápsula de gaboxadol de 2,5 mg y una cápsula de placebo equivalente; Tratamiento B - una cápsula de gaboxadol de 5 mg y una cápsula de placebo equivalente; Tratamiento C - una cápsula de gaboxadol de 10 mg y una cápsula de placebo equivalente; Tratamiento D - una cápsula de gaboxadol de 15 mg y una cápsula de placebo equivalente; y Tratamiento E - 20 mg de gaboxadol (dos cápsulas de gaboxadol de 10 mg). Los sujetos recibieron el fármaco del estudio tras pasar la noche en ayunas con 240 ml de agua por la mañana sobre las 8:00 AM. Se permitió agua *ad libitum* excepto 1 hora antes y después de la administración del fármaco del estudio. No se permitieron alimentos durante las 4 horas posteriores a la dosis.
- Para cada sujeto en cada tratamiento, se recogieron muestras de plasma y orina durante 16 horas posteriores a la dosis para la determinación de los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, AUC,  $C_{\text{máx}}$ ,  $T_{\text{máx}}$ ,  $t_{1/2}$  aparente, excreción urinaria acumulada, aclaramiento renal, aclaramiento y volumen de distribución en estado estacionario, según correspondiera). La AUC y la  $C_{\text{máx}}$  de gaboxadol se ajustaron a la potencia para facilitar la comparación de los datos farmacocinéticos entre los estudios. La tabla 1 proporciona los parámetros farmacocinéticos individuales ajustados por potencia de gaboxadol tras dosis orales únicas (2,5, 5, 10, 15 y 20 mg).

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos del gaboxadol tras su administración oral e intravenosa

Parámetro	Media geométrica (N=10)						Pendiente (90 % CI) "
	2,5 mg	5 mg	10 mg Vía oral	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	90	171	346	380	539	669	0,98 (0,95, 1,01)
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml) <sup>†</sup>	61	110	232	212	382	393	
$T_{\text{máx}}$ (h) <sup>‡</sup>	0,5	0,6	0,5	--	0,5	0,6	
$T_{1/2}$ aparente (h) <sup>§</sup>	1,5	1,5	1,6	1,5	1,5	1,6	0,95 (0,88, 1,02)
CL/F (ml/min) <sup>  </sup>	461	488	476	438	469	499	
$f_e$ (%)	43	45	53	53	50	53	
$CL_R$ (ml/min)	196	222	250	208	234	265	

(continuación)

Parámetro	Media geométrica (N=10)						Pendiente (90 % CI) "
	2,5 mg	5 mg	10 mg Vía oral	10 mg I.V.	15 mg	20 mg	
F (%) (90 % CI)*	92 % (0,86, 0,97)						
<sup>†</sup> C <sub>0-∞</sub> (ng/ml) para 10 mg IV.							
<sup>‡</sup> Mediana.							
<sup>§</sup> Media armónica.							
<sup>¶</sup> CL (ml/min) para 10 mg IV.							
Biodisponibilidad relativa a 10 mg I.V. de referencia basada en valores AUC <sub>0-∞</sub> orales agrupados ajustados a la dosis (a 10 mg).							
<sup>††</sup> Evaluación de la proporcionalidad de dosis solo de tratamientos orales.							

La figura 2 muestra los perfiles de concentración plasmática-tiempo medios aritméticos de gaboxadol tras dosis orales únicas (2,5, 5, 10, 15 y 20 mg). La biodisponibilidad del gaboxadol es de aproximadamente el 92 %. La AUC<sub>0-∞</sub> y la C<sub>máx</sub> plasmáticos de gaboxadol muestran aumentos proporcionales a la dosis y parecen ser lineales en todo el intervalo de dosis examinado, de 2,5 a 20 mg. El tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas (T<sub>máx</sub> 30-60 min) y la semivida (t<sub>1/2</sub> de 1,5 h) de gaboxadol parecen ser independientes de la dosis en todo el intervalo de dosis de gaboxadol de 2,5 a 20 mg. El gaboxadol se excreta principalmente por la orina, donde se recupera el 96,5 % de la dosis; el 75 % se recupera en las 4 horas siguientes a la administración.

## Ejemplo 2

### Evaluación de los efectos residuales derivados de la administración de gaboxadol

Este estudio fue un estudio doble ciego, doble simulación, aleatorizado, controlado con placebo y activo, de dosis única, cruzado de 3 periodos, seguido de un estudio abierto, de dosis única, de periodo único en sujetos sanos de edad avanzada de ambos sexos. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a cada uno de los 3 tratamientos (Tratamientos A, B y C) que se administrarían de forma cruzada durante los 3 primeros periodos de tratamiento. Para el tratamiento A, los sujetos recibieron una dosis única de gaboxadol 10 mg; para el tratamiento B, los sujetos recibieron una dosis única de flurazepam 30 mg; y para el tratamiento C, los sujetos recibieron una dosis única de placebo. Las dosis se administraron por vía oral al acostarse el día 1. Los sujetos estuvieron domiciliados desde primera hora de la tarde de la dosis hasta ~36 horas después de la dosis (mañana del día 3) durante cada periodo de tratamiento. Los sujetos que participaron en los periodos de tratamiento 1-3 participaron en un cuarto periodo de tratamiento. En este período, se administró una dosis única de gaboxadol 10 mg (Tratamiento D) por vía oral de forma abierta en la mañana del Día 1 para PK de gaboxadol. Hubo al menos 14 días de lavado entre las dosis de periodos de tratamiento consecutivos. Los participantes en el estudio fueron hombres y mujeres de edad avanzada, sanos, de entre 65 y 80 años, con un mini estado mental 24 y un peso mínimo de 55 kg. Todos los sujetos recibieron 10 mg de cápsulas de gaboxadol monohidratado y 30 mg de flurazepam (en 2 cápsulas de 15 mg); tanto el gaboxadol como el flurazepam recibieron el mismo placebo.

Los criterios de valoración primarios evaluados incluyeron la farmacodinámica (medición del rendimiento psicomotor, la memoria, la atención y la somnolencia diurna la dosificación siguiente a las pm), la farmacocinética de gaboxadol y la seguridad. Gaboxadol (dosis única de 10 mg) no mostró efecto residual 9 horas después de la dosis en los criterios de valoración primarios, tiempo de reacción de elección y fusión crítica de parpadeo, mientras que la referencia activa Flurazepam (30 mg dosis única) mostró efecto significativo en las mismas pruebas. Además, gaboxadol no mostró signos de efectos residuales en otras mediciones aplicadas en el estudio (prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT); prueba de sustitución de símbolos y dígitos (DSST), seguimiento, pruebas de memoria, balanceo corporal y cuestionario de evaluación del sueño de Leeds).

## Ejemplo 3

### Estudio del rendimiento de la conducción tras la administración de gaboxadol

Este estudio fue un estudio cruzado de 5 vías doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y activo para investigar el efecto de la dosificación en la noche y a media noche de gaboxadol sobre el rendimiento en la conducción. Los participantes en el estudio eran hombres y mujeres sanos, de entre 21 y 45 años, con carné de conducir en vigor desde hacía al menos 3 años.

5 Los efectos de gaboxadol en el rendimiento de la conducción se investigaron usando la conducción real en el entorno de la carretera. Los sujetos recibieron 15 mg de gaboxadol por la noche antes de acostarse o a las 4 de la madrugada después de despertarse. Tras una batería de pruebas cognitivas y psicomotoras, la prueba de conducción comenzó a las 9 de la mañana y duró una hora. Gaboxadol 15 mg tuvo un efecto clínicamente relevante de alteración de la conducción tras su administración en mitad de la noche.

10 Tras la dosis en la noche, se observó un efecto estadísticamente significativo de gaboxadol 15 mg sobre la conducción. Sin embargo, este efecto fue inferior al observado con una concentración de alcohol en sangre del 0,05 %, el límite de concentración a partir del cual está prohibido conducir en la mayoría de los países europeos. En general, se observó un efecto numéricamente mayor tras la administración de zopiclona (7,5 mg) y zolpidem (10 mg) por la tarde y en mitad de la noche, respectivamente. Tanto la dosis en la noche como la de media noche de gaboxadol fueron bien toleradas, siendo los efectos adversos más frecuentes mareos, náuseas y somnolencia en el tratamiento de media noche y cefalea y somnolencia en el tratamiento vespertino.

Los sujetos en tratamiento con la referencia activa zopiclona tuvieron un efecto numéricamente mayor en la misma prueba. No hubo efecto en la prueba de memoria, balanceo corporal, DSST o seguimiento crítico, mientras que la zopiclona tuvo efecto en varias de estas pruebas.

#### 20 **Ejemplo 4**

##### Estudio del rendimiento diurno tras la restricción del sueño

Este estudio fue un estudio de 4 noches, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego (con cegamiento interno), controlado con placebo y de dosis fija para evaluar los efectos del gaboxadol sobre el rendimiento diurno en adultos sanos sometidos a una restricción del sueño de 5 horas. El estudio incluyó un período de 2 noches de placebo a ciegas, un período de 4 noches de tratamiento a doble ciego durante el cual se restringió el sueño a 5 horas y un período de 2 noches de placebo a ciegas. En el estudio participaron voluntarios sanos de ambos sexos con edades comprendidas entre 18 y <55 años.

Periodo de rodaje de 2 noches: Todos los pacientes recibieron placebo [SEP]

30 Periodo de tratamiento doble ciego de 4 noches: [SEP] Los pacientes fueron aleatorizados a gaboxadol 15 mg o placebo coincidente

Periodo de reposo farmacológico de 2 noches: Todos los pacientes recibieron placebo

Los criterios de valoración primarios incluyeron observaciones basadas en la prueba de latencia múltiple del sueño (MSLT) y la evaluación del sueño de ondas lentas (SWS). El objetivo primario era evaluar la eficacia de gaboxadol (15 mg) en comparación con placebo en la reducción de la propensión al sueño diurno medida por MSLT. Los sujetos de gaboxadol tuvieron significativamente menos somnolencia diurna durante el período de restricción del sueño que los sujetos de placebo ( $p=0.047$ , 1 unilateral). La MSLT fue de media 2,01 minutos más larga para los sujetos tratados con gaboxadol (15 mg) que para los tratados con placebo en los dos últimos días de restricción del sueño.

Además, un objetivo secundario fue evaluar la eficacia de gaboxadol en comparación con placebo para aumentar la cantidad de sueño de ondas lentas (SWS) durante las 2 últimas noches de restricción del sueño. Los sujetos que recibieron gaboxadol experimentaron significativamente más SWS durante el periodo de restricción del sueño que los sujetos que recibieron placebo ( $p<0,001$ , 1 unilateral). Además, los sujetos tratados con gaboxadol tuvieron un promedio de 20,53 minutos más de SWS que los tratados con placebo en las dos últimas noches de restricción del sueño.

45 Por último, este estudio examinó la eficacia de gaboxadol en comparación con placebo durante las 2 últimas noches/días de restricción del sueño en: (1) mejorar la memoria y la atención, evaluadas mediante una batería neuroconductual; (2) reducir la somnolencia subjetiva, medida por la puntuación de somnolencia de Karolinska (KSS); (3) alterar los parámetros del sueño (por ejemplo, el tiempo total de sueño, la latencia hasta el inicio del sueño de ondas lentas (SWS), la actividad de ondas lentas (SWA); y (4) reducir el estrés biológico tipificado por el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y la disminución de los niveles de cortisol y de catecolaminas, así como la disminución de la temperatura corporal.

Hubo una tendencia hacia una menor somnolencia diurna subjetiva para los sujetos con gaboxadol durante el período de restricción del sueño en comparación con los sujetos con placebo. La puntuación de somnolencia Karolinska (KSS) fue, en promedio, 0,68 menor para los sujetos tratados con gaboxadol que para los tratados con placebo en los dos

últimos días de restricción del sueño ( $p=0,058$ , 1 unilateral) según lo evaluado por un modelo de análisis longitudinal de datos (LDA) con ajuste para KSS inicial, sexo y edad. Un análisis de apoyo mediante covarianza (ANCOVA) también respalda esta conclusión. Los tamaños del efecto calculados para la batería neurocognitiva mostraron que no había pruebas sólidas de que el gaboxadol mejorara el rendimiento diurno. No hubo diferencias entre el gaboxadol y el placebo con respecto a las medidas biofisiológicas del estrés (variabilidad de la frecuencia cardíaca, niveles de cortisol, niveles de catecolaminas, temperatura corporal).

Comparado con placebo, gaboxadol tiene un efecto protector en la reducción de la somnolencia diurna medida por el MSLT en los 2 últimos días de 4 noches de restricción del sueño. En comparación con el placebo, el gaboxadol aumenta la cantidad de sueño de ondas lentas (SWS) durante las 2 últimas noches de 4 noches de restricción del sueño.

### Ejemplo 5

#### Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome de Angelman

Este estudio está diseñado para determinar si gaboxadol conducirá a una mejora en uno o más síntomas del síndrome de Angelman. Los participantes se distribuyen aleatoriamente en 6 grupos de tratamiento distintos (A-F). Los criterios de inclusión para la aleatorización requerirán que cada participante haya sido diagnosticado previamente con síndrome de Angelman mediante evaluación clínica o que el participante esté diagnosticado con uno o más de los criterios mayores y menores del síndrome de Angelman.

Los Criterios principales incluyen:

- Retraso funcional grave del desarrollo
- Deterioro del habla; no se usan palabras o se usan muy pocas.
- Trastorno del movimiento o del equilibrio
- Singularidad de comportamiento, risas/sonrisas frecuentes, personalidad excitable, aleteo de manos, poca capacidad de atención.

Criterios menores incluyen:

- Desaceleración del crecimiento del perímetro cefálico (postnatal)
- Convulsiones (mioclónicas, ausencia, gota, tónico-clónicas)
- EEG anormal (con patrones sugestivos de AS, o hipsarritmia)
- Alteraciones del sueño
- Atracción o fascinación por el agua
- Babeando

Tras la aleatorización, los participantes se colocan en 6 grupos de tratamiento separados (A-F) y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 20 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 15 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento C recibe 15 mg de gaboxadol por la noche y 5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 10 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibe 10 mg de gaboxadol por la noche y 10 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 10 mg de gaboxadol por la noche y 5 mg de gaboxadol por la mañana.

Se evalúa a los participantes a lo largo del periodo de tratamiento para determinar si la administración de gaboxadol conduce a una mejora de uno o más síntomas del síndrome de Angelman. Se evalúan varios dominios conductuales: comunicación, atención, conductas inadaptadas e hiperexcitabilidad. Para cuantificar el comportamiento comunicativo, los participantes participan en una sesión de juego no estructurada para provocar intentos de comunicación verbal y no verbal. Los intentos de habla del niño se transcriben fonéticamente y se categorizan en cinco tipos diferentes de vocalizaciones usando la evaluación Stark del desarrollo vocal temprano - revisada (SAEVD-R) (Nathani, Ertmer et al. 2006) que clasifica los sonidos no verbales y prelobales (protófonos), así como las vocales, las consonantes y las sílabas.

Las anomalías de la marcha se producen en la mayoría de los casos de síndrome de Angelman. De este modo, se analizan cinco parámetros espaciotemporales principales: cadencia, velocidad de la marcha, anchura de la zancada,

longitud del paso y porcentaje de apoyo. Para cada parámetro, se utiliza un análisis de componentes principales con el fin de establecer un índice de marcha para la evaluación de los sujetos.

Además, las medidas de resultado primarias que pueden evaluarse incluyen cambios en las puntuaciones brutas o estándar entre el inicio y después de la finalización del ensayo de:

- 5 I. Escalas Bayley de desarrollo infantil, 3a edición (o Escalas Mullen de aprendizaje temprano en las asignaturas más avanzadas);.
- II. Escalas de comportamiento adaptativo de Vineland, 2a edición (sólo puntuaciones estándar);
- III. Escala del lenguaje preescolar, 4a edición;.
- IV. Lista de control de conductas aberrantes - versión comunitaria; y
- 10 V. Un cambio con respecto al valor basal en la puntuación de la escala de gravedad de las impresiones clínicas globales.

Las medidas de resultado secundarias pueden incluir la normalización de la firma del electroencefalograma (EEG) al comparar los resultados posteriores a la administración de gaboxadol con los resultados basales.

### Ejemplo 6

#### 15 Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome de Angelman

Este estudio está diseñado para determinar si gaboxadol conduce a una mejora en uno o más síntomas del síndrome de Angelman (AS). El síndrome de Angelman se manifiesta con varias características distintas que varían en gravedad e incluyen retraso del desarrollo, trastorno del movimiento y/o del equilibrio y movimiento tembloroso de las extremidades. Tal vez la característica de comportamiento más singular sea la combinación de un comportamiento alegre, sonrisas y frecuentes ataques de risa. Además, estos individuos poseen una personalidad fácilmente excitable que se manifiesta por movimientos de agitación de las manos. Por último, estas personas sufren graves trastornos del sueño, alteraciones del habla y convulsiones frecuentes con patrones de electroencefalograma (EEG) anormales característicos. Se investigarán todos los dominios principales de los síntomas de AS (sueño, función motora gruesa y fina, comportamiento y comunicación), usando cuestionarios apropiados, diarios o datos actimétricos. El enfoque principal puede incluir la capacidad motora y el sueño. Pueden usarse escalas bien establecidas, complementadas con medidas de resultados más innovadoras para el sueño y la función motora. Un posible factor de confusión para el comportamiento en el AS es la coexistencia de autismo (Peters et al., Clin Genet, 2004;66[6]:530-6). En el cribado, los sujetos pueden ser evaluados por esta comorbilidad, usando la Pauta de observación diagnóstica del autismo (ADOS), y potencialmente excluidos.

El objetivo primario de este estudio puede ser evaluar la seguridad y tolerabilidad desde el inicio hasta la semana 6 y la semana 12 de gaboxadol en sujetos adultos con AS a través de diferentes niveles de dosis y en dos pautas de dosificación. Las siguientes pautas de dosificación pueden ser probadas frente a placebo: (1) Una vez al día (o.d.): Una dosis en la noche, titulada hasta la dosis diana de 15 mg a menos que no se tolere; y (2) Dos veces al día (b.i.d.): Dosis por la noche y por la mañana ajustadas a las dosis diana de 15 mg por la noche y 10 mg por la mañana, a menos que no se toleren.

Los criterios de valoración de seguridad que se relacionan con este estudio pueden incluir: (1) Frecuencia y gravedad de acontecimientos adversos (AE) y acontecimientos adversos graves; (2) Signos vitales (peso, tensión arterial, temperatura); (3) Parámetros de laboratorio (electrolitos, lípidos, glucosa, pruebas de función hepática y pancreática, hematología, creatinina); (4) Tendencias suicidas evaluadas mediante la subescala ABC-Irritabilidad; (5) EEG (cambio en la frecuencia de fondo, intensidad de las descargas epileptiformes); y/o (6) Los cuidadores pueden llevar un diario electrónico de convulsiones (en el mismo dispositivo que el registro del sueño).

El objetivo secundario de este estudio puede incluir la identificación de un conjunto de parámetros que puedan caracterizar mejor la eficacia de gaboxadol en sujetos adultos con AS para posteriores ensayos de eficacia. Estas pruebas pueden ser administradas en cuatro visitas de un día completo (cribado, base, intermedia y final del tratamiento) por un profesional con la formación adecuada para realizar la prueba a un paciente adulto con AS. Las evaluaciones pueden basarse en la observación directa y en las aportaciones de los cuidadores. Las evaluaciones de eficacia que pueden explorarse incluyen la capacidad/función motora gruesa y la capacidad/función motora fina. La evaluación de la capacidad/función motora gruesa puede incluir el análisis de las mediciones espaciotemporales y funcionales de la marcha (Zeno Walkway y análisis del software PKMAS, proporcionados por ProtoKintetics) y la escala evaluación de movilidad orientada al rendimiento modificada - marcha (MPOMA-G) evaluada mientras el sujeto camina en Zeno Walkway. La evaluación de la capacidad/función motora fina puede incluir el análisis del inventario de evaluación pediátrica de la discapacidad (PEDI-CAT); ADL (para documentar la función motora fina) y los dominios de movilidad en la versión de contenido equilibrado (más extensa).

La evaluación del sueño puede incluir el análisis mediante actigrafía para medir: (1) Latencia del inicio del sueño (SOL); (2) Tiempo total de sueño (TST); (3) Despertar tras el inicio del sueño (WASO) = número total de despertares tras el inicio del sueño; (4) Despertares nocturnos (NA); y/o (5) Eficiencia del sueño = tiempo total de sueño (TST) del tiempo en cama (TIB). La evaluación adicional del sueño puede incluir el análisis de los registros de los padres/cuidadores de los patrones de sueño que pueden incluir: (1) hora de acostarse; (2) hora de inicio del sueño; (3) número y duración de los despertares; (4) número de conductas perturbadoras; (5) hora del último despertar; y (6) somnolencia diurna. Este estudio puede incluir tres grupos de tratamiento. Por ejemplo, se puede inscribir a un total de aproximadamente 75 sujetos y, al finalizar el estudio, puede haber aproximadamente 25 sujetos en cada uno de los tres grupos de tratamiento: 1) dosis única en la noche 2) dosis en la mañana y en la noche y 3) placebo.

Todos los sujetos pueden recibir una dosis por la mañana (ya sea activa o placebo) y una dosis por la noche (ya sea activa o placebo) durante toda la duración del tratamiento. Por ejemplo, como se ilustra en la figura 3, se pueden probar dos pautas de dosificación de gaboxadol: una dosis única en la noche (o.d.; Pauta A) y una dosis en la mañana más en la noche (b.i.d; Pauta B) diseñada para proporcionar una exposición más sostenida. La Pauta C es el placebo de la mañana y de la tarde. Todos los sujetos pueden ser titulados hasta la dosis diana a menos que esta dosis diana no sea tolerada (convenciones de titulación descritas más adelante). Todos los sujetos pueden recibir tratamiento durante un máximo de 12 semanas a su dosis óptima tolerada.

Las dosis pueden aumentarse progresivamente en incrementos de 5 mg (activo o placebo) hasta una dosis diana de 3 cápsulas por la noche en las pautas A y B, y 2 cápsulas por la mañana en la pauta B. Cada escalada de dosis puede realizarse después de que el cuidador y el investigador hayan evaluado una tolerabilidad adecuada. Por ejemplo, inicio del tratamiento en el Día 1 con 1 cápsula [activo (Act) o placebo (Plc)] por la noche. A continuación, puede iniciarse la titulación ascendente en el Día 3 (ventana + 2 días): Si el cuidador y/o el investigador no observan ningún acontecimiento adverso relacionado con el fármaco del estudio, se agrega otra cápsula (activa o placebo) por la noche. De nuevo en el Día 7 (ventana + 2 días), Día 10 (ventana + 2 días y Día 14 (ventana + 2 días) si el cuidador y/o el investigador no observan ningún AE relacionado con el fármaco del estudio, se puede agregar otra cápsula (activa o placebo) por la mañana. La tabla II que figura a continuación ilustra gráficamente la pauta de titulación.

Tabla II. Pauta de titulación

Pauta/Tiempo		Días 1 a 2	Días 3 a 6	Días 7 a 9	Días 10 a 13	Día 14*
Pauta A	En la noche	5 mg 1 Cápsula	10 mg 2 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas
	En la mañana	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas
Pauta B	En la noche	5 mg 1 Cápsula	10 mg 2 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas	15 mg 3 Cápsulas
	En la mañana	Ninguno	Ninguno	Ninguno	5 mg 1 Cápsula	10 mg 2 Cápsulas
Pauta C	En la noche	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas	Placebo 3 cápsulas	Placebo 3 cápsulas	Placebo 3 cápsulas
	En la mañana	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Placebo 1 cápsula	Placebo 2 cápsulas
* Hasta el final del periodo de tratamiento del estudio						

Se aceptará un aumento de dosis lento o retrasado si la tolerabilidad no permite un aumento de dosis adicional inmediato en cualquiera de los días detallados anteriormente (3, 7, 10, 14). En el caso de que la tolerabilidad no sea aceptable (por ejemplo, somnolencia, mareos, cambios en el comportamiento) después de una etapa previo de aumento o durante el curso del tratamiento de 12 semanas, la dosis puede reducirse al nivel anterior o incluso más. No obstante, una vez alcanzada una dosis tolerable, ésta deberá mantenerse constante durante todo el periodo de

tratamiento. Una vez alcanzada la dosis diana, el tratamiento puede continuar. Por ejemplo, en Día 14: El primer día que se alcance la dosis diana (2 cápsulas por la mañana y 3 por la noche), el sujeto puede mantenerse estable hasta la visita de fin de tratamiento (semana 12), a menos que la intolerancia requiera una reducción de la dosis.

Todos los sujetos serán seleccionados para participar en el estudio hasta 28 días antes de la administración de la primera dosis. Los criterios de inclusión pueden incluir uno o más de los siguientes: (1) Edad  $\geq 18$  años,  $\leq 40$  años; (2) Deben poseer un diagnóstico clínico de AS según los criterios de consenso de 2005 con retraso del desarrollo, trastorno del movimiento o del equilibrio y trastorno del habla; (3) Deben poseer una confirmación molecular previa o actual de AS; (4) Los sujetos deben estar recibiendo una dosis estable de medicación concomitante, incluida medicación antiepiléptica, suplementos y dietas especiales, durante al menos 4 semanas antes del inicio, y ser capaces de mantenerlas durante toda la duración del estudio.

Los criterios de exclusión pueden incluir uno o más de los siguientes: (1) Sujetos no ambulatorios (por ejemplo, que requieren una silla de ruedas) que no pueden realizar las pruebas para la evaluación de la capacidad/función motora (como se describió anteriormente); (2) Convulsiones mal controladas definidas como  $> 3$  convulsiones de tipo ausencia por semana y/o  $> 1$  episodio de convulsiones mayores por mes; (3) Enfermedades cardiovasculares o respiratorias concomitantes; enfermedad hepática concomitante con alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa  $> 2,5 \times$  límite superior de la normalidad (ULN); (4) Enfermedad renal concomitante con creatinina por encima del ULN (5) Enfermedad hematológica concomitante con recuento absoluto de neutrófilos  $> 2 \times 10^9/l$  o plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  o hemoglobina  $< 80$  g/l; (6) Otros trastornos genéticos; (7) Uso concomitante de minociclina, levodopa, medicamentos para dormir y cualquier otro uso de cualquier agente, dispositivo y/o procedimiento en investigación 4 semanas antes del inicio y durante el estudio; (8) Riesgo de suicidio según la subescala de irritabilidad ABC

Pueden usarse estadísticas descriptivas para resumir todos los criterios de valoración primarios y secundarios, así como las variables basales, por grupo de tratamiento. Para las variables continuas, se facilitará n, número de valores perdidos, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. En el caso de las variables categóricas, se presentarán la frecuencia y el porcentaje de cada categoría. Se proporcionarán intervalos de confianza (CI) cuando sean significativos. Todos los CI serán intervalos de confianza del 95 % de dos caras.

## Ejemplo 7

### Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome de Angelman

Este estudio está diseñado para determinar si dosis más bajas de gaboxadol conducen a una mejoría en pacientes más jóvenes o en pacientes con síntomas evaluados clínicamente menos graves. Por ejemplo, los pacientes adolescentes (de 12-18 años) pueden tener una presentación clínica y unas características iniciales de la enfermedad similares a las de la población adulta, pero la reducción de la deambulación puede ser menos grave. En estos pacientes se prevé que el beneficio diana de gaboxadol también incluya la reducción de la ataxia y la mejora de la función ambulatoria.

En pacientes pediátricos (de 6 meses a 12 años) el diagnóstico del síndrome de Angelman suele realizarse alrededor de 1 año basándose en un retraso importante en el estado de desarrollo y, eventualmente, en convulsiones persistentes. A medida que el niño crece, el déficit neurológico adicional contribuirá a la presentación de la enfermedad provocando ataxia y discapacidad para caminar. Para estos participantes prospectivos, los criterios de inclusión para la aleatorización y los procedimientos de evaluación son similares a los descritos anteriormente.

Tras la aleatorización, los participantes se colocan en 6 grupos de tratamiento separados (A-F) y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 7,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento C recibe 5 mg de gaboxadol por la noche y 2,5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche y 1 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 1 mg de gaboxadol por la noche.

## Ejemplo de referencia 8

### Evaluación prospectiva de la eficacia del gaboxadol en pacientes con síndrome del cromosoma X frágil

Este estudio está diseñado para determinar si gaboxadol conduce a una mejora en uno o más síntomas del síndrome del cromosoma X frágil. Los participantes se distribuyen aleatoriamente en 6 grupos de tratamiento distintos (A-F). Los criterios de inclusión para la aleatorización requieren que los pacientes hayan sido diagnosticados de síndrome del cromosoma X frágil. Por ejemplo, los pacientes que están al menos moderadamente enfermos según una puntuación de gravedad de la impresión clínica global de al menos 4 y tienen puntuaciones calificatorias en el ABC-C y la prueba de IQ.

Tras la aleatorización, los participantes se separan en 6 grupos de tratamiento (A-F) y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 20 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 15 mg de gaboxadol por la

noche. El grupo de tratamiento C recibe 15 mg de gaboxadol por la noche y 5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 10 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibe 10 mg de gaboxadol por la noche y 10 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 10 mg de gaboxadol por la noche y 5 mg de gaboxadol por la mañana.

- 5 Los participantes son evaluados a lo largo del periodo de tratamiento para determinar si la administración de gaboxadol conduce a una mejora de uno o más síntomas del síndrome del cromosoma X frágil. En concreto, se evalúa a los pacientes usando una o más medidas de resultado primarias y secundarias. Las medidas de resultado primarias pueden incluir:

- 10 Cambio desde el inicio en los síntomas conductuales del síndrome del cromosoma X frágil usando la puntuación total de la lista de verificación de comportamiento aberrante - edición comunitaria (ABC-CFX);

Mejora global de los síntomas en el síndrome del cromosoma X frágil mediante la escala de mejora de la impresión clínica global (CGI-I);

Cambios desde el inicio en irritabilidad, letargo/retramiento, comportamiento estereotípico, hiperactividad, habla inapropiada y evitación social evaluados por las subescalas individuales de la escala ABC-CFX;

- 15 Cambios desde el inicio en las conductas repetitivas evaluadas mediante las puntuaciones de la escala de comportamiento repetitivo - revisada (RBS-R);

Escala visual analógica (comportamiento); prueba de vocabulario expresivo; escala de comportamiento adaptativo de Vineland II (VABS-II), puntuación compuesta de comportamiento adaptativo; y lista de verificación de comportamiento aberrante, edición comunitaria (ABC-C), puntuación compuesta.

## 20 **Ejemplo de referencia 9**

### Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome del cromosoma X frágil.

Este estudio está diseñado para determinar si dosis más bajas de gaboxadol conducirán a una mejoría en pacientes más jóvenes o pacientes con síntomas evaluados clínicamente menos graves. Para estos participantes, los criterios de inclusión para la aleatorización y los procedimientos de evaluación serán similares a los descritos anteriormente.

- 25 Tras la aleatorización, los participantes se distribuyen aleatoriamente en 6 grupos de tratamiento separados (A-F) y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 7,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento C recibe 5 mg de gaboxadol por la noche y 2,5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibirá 2,5 mg de gaboxadol por la noche y 1 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 1 mg de gaboxadol por la noche.
- 30

## **Ejemplo de referencia 10**

### Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma x frágil

- 35 Este protocolo está dirigido al tratamiento de portadores de permutación sintomáticos que tienen síntomas pre-FXTAS o FXTAS incluyendo neuropatía, síntomas de dolor central, insomnio y FXTAS completo que implica temblor y ataxia que a menudo se asocia con deterioro cognitivo.

- 40 Se tratará de un estudio en dos centros. Los participantes serán individuos con la premutación y FXTAS. Las longitudes de repetición CGG de *FMR1* se cuantificarán en todos los sujetos mediante procedimientos convencionales. FXTAS se diagnosticará siguiendo los criterios publicados (Bacalman et al, Clin Psychiatry 2006, 67:87-94; Jacquemont et al., Lancet Neurol 2003, 6:45-55). El estudio consistirá en un ensayo controlado de gaboxadol de tres meses de duración, seguido de un ensayo abierto de tres meses, de forma que las personas tratadas durante los tres primeros meses con gaboxadol continúen durante un segundo periodo de tres meses, y las personas tratadas con placebo sigan con gaboxadol durante el segundo periodo de tres meses. Cada centro inscribirá a 20 pacientes al año, lo que supondría un total de 40 en cada centro a lo largo de un periodo de dos años, y entre todos los centros participarían 80 pacientes.

- 45 Se administrarán comprimidos de apariencia idéntica que contengan gaboxadol o placebo. Tras la aleatorización, los participantes se distribuyen en grupos separados de tratamiento y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 7,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento C recibe 5 mg de gaboxadol por la noche y 2,5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche y 1 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 1 mg de gaboxadol por la noche.
- 50



Al inicio, y luego a los tres meses, y luego a los seis meses, se harán los siguientes estudios: Se llevará a cabo una evaluación de la gravedad del dolor mediante un índice del dolor y la documentación del tipo de dolor, así como un diario del sueño. Se aplicarán medidas cuantitativas usando un actómetro para observar la gravedad de las alteraciones del sueño durante un periodo de tiempo de una semana. Las medidas neuropsicológicas incluirían el examen del estado mini-mental (MMSE), escala de discontrol conductual (BDS-II), escala de memoria de wechsler IV, prueba de aprendizaje verbal de california 2 (CVLT-2), batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico (RBANS) y el SCL-90 para determinar las mejoras emocionales. Se evaluará cualquier mejora en el MMSE, el BDS-II y en los estudios de potenciales relacionados con eventos (ERP), en particular con el paradigma de repetición N4, y en los cambios volumétricos en el hipocampo. Se realizarán evaluaciones motoras que documenten las anomalías en las personas con FXTAS en comparación con otros trastornos del movimiento. Se usará una escala de calificación FXTAS. Se realizarán estudios volumétricos MRI con 3Tesla MRI junto con DTI. Se evaluarán las medidas de seguimiento ocular en un paradigma inhibitorio. Se evaluará el efecto de repetición de P6 durante seis meses. Todas estas medidas se tomarán al inicio del estudio, a los tres meses y a los seis meses. También se realizarán pruebas cognitivas iniciales con la escala de Wechsler y WAIS-IV. Esto podría repetirse al cabo de un año, pero normalmente no antes. La mejoría de la neuropatía puede detectarse y seguirse mediante un examen clínico con estudios neurodiagnósticos o electrofisiológicos.

### Ejemplo de referencia 11

Evaluación prospectiva de la eficacia de gaboxadol en pacientes con síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma x frágil

Este estudio está diseñado para determinar si gaboxadol conduce a una mejora de los síntomas cognitivos, es decir, los procesos atencionales que son fundamentales para la función/disfunción ejecutiva asociada con el síndrome de temblor/ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS) e implica un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y una tarea auditiva "oddball". Los participantes serán personas con FXTAS. Las longitudes de repetición CGG de *FMR1* se cuantificarán en todos los sujetos mediante procedimientos convencionales. FXTAS se diagnosticará siguiendo los criterios publicados (Bacalman et al, Clin Psychiatry 2006, 67:87-94; Jacquemont et al., Lancet Neurol 2003, 6:45-55). Para el ensayo principal con gaboxadol, se seleccionará a 200 posibles participantes. La asignación aleatoria a placebo o gaboxadol será ciega para todo el personal del estudio, los investigadores y los participantes hasta el final del periodo de prueba de un año. Los participantes realizarán un experimento auditivo de potenciales relacionados con "oddball"/eventos (ERP).

Se administrarán comprimidos de apariencia idéntica que contengan gaboxadol o placebo. Tras la aleatorización, los participantes se distribuyen en 6 grupos de tratamiento distintos (A-F) y un grupo placebo. El grupo de tratamiento A recibe 7,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento B recibe 5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento C recibe 5 mg de gaboxadol por la noche y 2,5 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento D recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche. El grupo de tratamiento E recibe 2,5 mg de gaboxadol por la noche y 1 mg de gaboxadol por la mañana. El grupo de tratamiento F recibe 1 mg de gaboxadol por la noche.

En el experimento auditivo "oddball", se instruirá a los pacientes para que detecten un tono "oddball" infrecuente incrustado en un tren de tonos estándar no diana. Los sujetos pulsarán un botón para cada objetivo detectado y también llevarán un recuento mental del número de objetivos en ese bloque experimental. Estudios previos en portadores de la premutación usando el mismo paradigma "oddball" han demostrado un componente frontal P300 (P3) ERP alterado en pacientes FXTAS, que rastrea su disfunción ejecutiva. Véase, Yang et al., Ann Neurol 74, 275-283 (2013); Yang et al., Cereb Cortex 23, 2657-2666 (2013). En estos estudios y en otros, las anomalías anteriores de latencia N100 prolongada y amplitud P200 (P2) reducida también se encontraron en un grupo predominantemente masculino de FXTAS, pero no en mujeres portadoras de premutación asintomáticas de FXTAS9.

Las pruebas neuropsicológicas consistirán en examinar el EEG de cada paciente. De acuerdo con lo anterior, se registrará el EEG durante un experimento auditivo oddball de dos estímulos en una cámara con luz tenue y sonido atenuado. Se presentarán tonos puros de frecuencia más baja (113 Hz) y más alta (200 Hz) a 40 dB por encima del nivel de audición individual en 4 bloques, cada uno de los cuales contendrá 100 tonos, con una asincronía de inicio del estímulo que oscilará entre 1,0 y 1,5 segundos. Antes de cada bloque, se indicará a los sujetos que respondan a los tonos "oddball" poco frecuentes (probabilidad igual al 25 %) (tonos diana altos o bajos, equilibrados entre bloques). Se empleará una tarea dual en la que se instruirá a los sujetos para que pulsen un botón para cada tono diana, y para que también lleven un recuento mental del número de dianas en cada bloque. El recuento mental de los tonos objetivo se comunicará inmediatamente después de la finalización de cada bloque. Se grabará un EEG de 32 canales con un amplificador Nicolet-SM-2000 (paso de banda = 0,016-100 Hz, muestreo a 250 Hz). Para el análisis de los datos, se calculará la discrepancia [conteo-atino] en cada bloque (es decir, el valor absoluto de la diferencia entre las pulsaciones correctas de los botones y el conteo mental de los tonos objetivo dentro de un bloque) para cada participante, como medida inversa (es decir, un valor más bajo representa un mejor rendimiento) del rendimiento de la atención/memoria de trabajo durante la tarea oddball. Los segmentos de EEG bloqueados por eventos contaminados con parpadeos, movimientos oculares, actividad muscular excesiva o bloqueo del amplificador se rechazarán mediante un algoritmo informático semiautomatizado. Se promediarán segmentos de EEG sin artefactos de 1024 ms (con un periodo de

referencia de 100 ms antes del estímulo y 924 ms después del inicio del estímulo) por condición experimental para obtener los ERP. Se cuantificarán la amplitud media y la latencia pico local de 4 componentes ERP en las siguientes ventanas temporales: N100 (N1, 70-150 ms), P2 (160-260 ms), N200 (N2, 170-300 ms) y P3 (300-650 ms). Las formas de onda de los tonos diana y estándar se usarán para medir N1. El P2 se medirá de ERP a tonos estándar. El componente N2 se define a partir de la onda de diferencia (ERP a dianas menos estándares). El P3 se medirá tanto a partir de la onda diferencial como de la forma de onda ERP a dianas. Las medidas de ERP se someterán a ANOVA de medidas repetidas (SPSS 22, IBM) con el factor entre sujetos de tratamiento, y los factores dentro de los sujetos de visita y electrodo. Los análisis de N1 y P2 incluirán 4 electrodos fronto-centrales (Fz, Cz, FC1/2). Para los análisis N2 se usarán cinco canales centrales (Cz, FC1/2, CP1/2). Los análisis de P3 se realizarán con 26 electrodos del cuero cabelludo (todos excepto FP1/2). Se usará la corrección de Greenhouse-Geiser para ajustar las violaciones de la esfericidad, cuando proceda. Para caracterizar aún más los efectos moduladores del gaboxadol sobre el componente P2, se realizará un análisis de habituación para la amplitud P2. La amplitud media de P2 en respuesta a los primeros 30 tonos estándar se comparará con la amplitud de respuesta a los últimos 30 tonos estándar dentro del primer bloque de cada estudio, con el factor entre sujetos de tratamiento, y los factores dentro de sujetos de visita, posición de ensayo y electrodo. Para demostrar el efecto de habituación normal, se usarán datos de un grupo de 16 controles normales emparejados por edad, cada uno de los cuales sólo se habrá sometido a un registro de ERP. Se usará la regresión lineal para examinar las correlaciones entre los cambios (1 año de seguimiento menos la línea de base) en la discrepancia [contar-golpear] y en las medidas de ERP para las que se muestran efectos significativos del tratamiento. Se comprobarán las correlaciones entre las amplitudes pico locales de P2 (medidas tras la aplicación de un filtro de paso bajo de 30 Hz) y las repeticiones de CGG.

Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar usando no más que experimentación rutinaria, muchos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria. Tales equivalentes están incluidos en las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica que comprende gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento del síndrome de Angelman, el procedimiento comprende administrar por vía oral a un paciente que lo necesite una dosis una vez al día de la composición, la dosis una vez al día que comprende
- 5 15 mg de gaboxadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que se proporciona mejoría en el paciente durante más de 6 horas después de la administración.

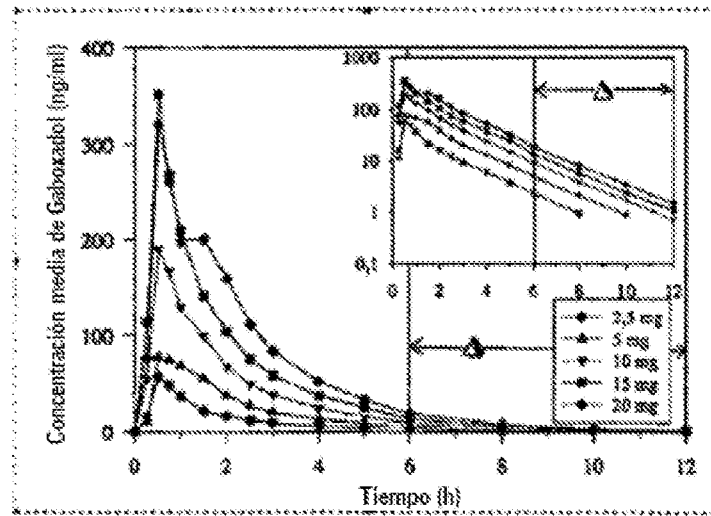


FIG. 1

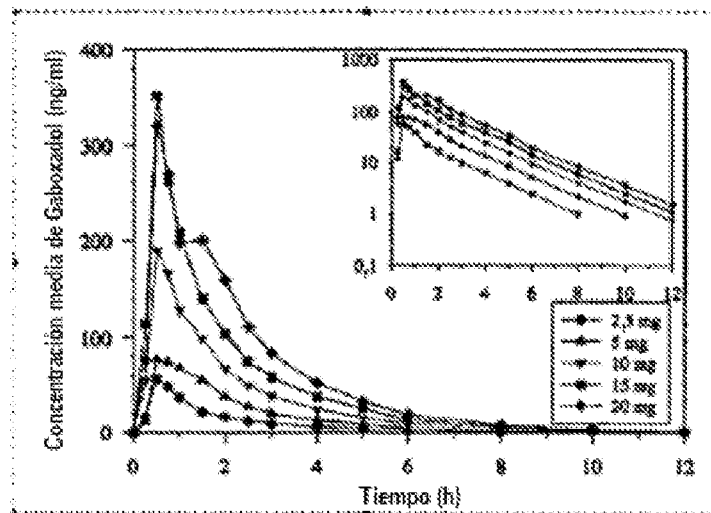
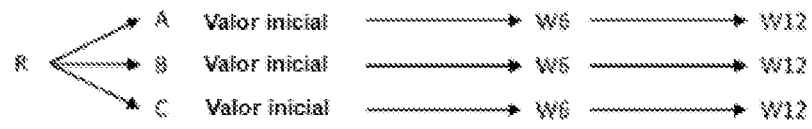


FIG. 2



**FIG. 3**