

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 987 802**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/428 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2019 PCT/US2019/046709**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2020 WO20037152**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2019 E 19849456 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3836922**

(54) Título: **Uso de comprimidos bucodispersables de riluzol para el tratamiento de enfermedades**

(30) Prioridad:

16.08.2018 US 201862764864 P

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

18.11.2024

(73) Titular/es:

**BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (100.0%)
215 Church Street
New Haven, CT 06510, US**

(72) Inventor/es:

CORIC, VLADIMIR

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 987 802 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

Uso de comprimidos bucodispersables de riluzol para el tratamiento de enfermedades

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional en Estados Unidos n.º 62/764.864 presentada el 16 de agosto de 2018.

Antecedentes de la invención

- 10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sublingual para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad y a un kit de la misma.

- 15 **Breve descripción de la técnica relacionada**

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio predominante, responsable de regular la señalización en el funcionamiento normal del cerebro. Aunque la investigación sobre la señalización del glutamato se ha centrado principalmente en el sistema nervioso central (SNC), otras investigaciones han puesto de manifiesto su papel funcional en los tejidos periféricos. Véase, por ejemplo, Skerry T, Genever P, "Glutamate signaling in non-neuronal tissues". *Trends Pharmacol. Sci.* 2001; 22:174-181 y Frati C, Marchese C, Fischella G, Copani A, Nasca MR, Storto M, Nicoletti F, "Expression of functional mGlu5 metabotropic glutamate receptors in human melanocytes". *J. Cell. Physiol.* 2000, 183:364-372.

25 El glutamato puede ejercer sus capacidades de señalización actuando sobre los receptores de glutamato, que están ubicados en la superficie celular. Los receptores de glutamato existen como receptores ionotrópicos (iGluR) o metabotrópicos (mGluR). Los iGluR son canales de iones activados por ligando, que incluyen los receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA) y los receptores no NMDA [receptores de ácidoα-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)] (iGluR1-4) y las subfamilias de kainita (KA) (iGluR5-7, KA1, y KA2). Los mGluR son receptores de dominio que median su señal mediante acoplamiento a proteínas que se unen al trifosfato de guanosina (GTP) (proteínas G) y estimulan segundos mensajeros tales como el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3), el diacilglicerol (DAG) y el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Se han identificado varios subtipos de mGluR y se han agrupado según su homología de secuencia, respuesta farmacológica, y segundos mensajeros intracelulares. Tras la unión del ligando, los receptores del grupo I, que están formados por mGluR1 y mGluR5, se acoplan a través de G_q a la fosfolipasa C (PLC) dando lugar a la formación de IP3 y DAG. El grupo II comprende mGluR2 y mGluR3, y el grupo III comprende mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8. Tanto el Grupo II como el III están acoplados negativamente a través de G_{i/o} a la adenil ciclase, lo que conduce a la formación de AMPc. Véase, por ejemplo, Teh J, Chen S, "Metabotropic glutamate receptors and cancerous growth", *WIREs Membr. Transp. Signal.* 2012, 1: 211-220; doi: 10.1002/wmts.21, 2011 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Volumen 1, marzo/abril de 2012.

40 40 El glutamato también puede ser transportado. Se han clonado transportadores de glutamato del sistema nervioso central de mamíferos. Dos se expresan predominantemente en la glía [transportador glial de glutamato y aspartato (GLAST) y transportador glial de glutamato (GLT)] y tres en las neuronas [EAAC1, transportador de aminoácidos excitatorios (EAAT)4 y EAAT5]. Véase, por ejemplo, Seal, R, Amara, S, (1999) "Excitatory amino acid transporters: a family in flux". *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 39: 431-456. Se puede encontrar más información sobre el transporte de glutamato en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Meldrum B, "Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain: Review of Physiology and Pathology", *J. Nutr.* 130:1007S-1015S, 2000.

50 50 El glutamato también puede ser metabolizado. Las reacciones del metabolismo del glutamato pueden estar catalizadas por enzimas que están reguladas por activadores e inhibidores. Por ejemplo, la conversión de L-glutamato en N-acetil L-glutamato en presencia de la N-acetylglutamato sintasa (NAGS) es activada por L-arginina y es inhibida por succinato, coenzima A, N-acetil-L-aspartato y N-acetil-L-glutamato. Véase, por ejemplo, Shigesada K, Tatibana M, "N-acetylglutamate synthetase from rat-liver mitochondria. Partial purification and catalytic properties". *Eur. J. Biochem.* 1978; 84:285-291; doi: 10.1111/j.14321033.1978.tb12167.x. De manera similar, la conversión de glutamina en glutamato puede estar catalizada por enzimas, que incluyen glutaminasa (GLS/GLS2), fosforribosil pirofosfato amidotransferasa (PPAT) y glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa (GFPT1 y GFPT2). Véase, por ejemplo, Holmes E, Wyngaarden J, Kelley W, "Human glutamine phosphoribosylpyrophosphate amidotransferase. Two molecular forms interconvertible by purine ribonucleotides and phosphoribosylpyrophosphate". *J. Biol. Chem.* 1973;248:6035-6040, y Hu C, et al. "Molecular enzymology of mammalian Delta 1-pyrroline-5-carboxylate synthase. Alternative Splice donor Utilization Generates Isoforms with Different Sensitivity to Ornithine Inhibition". *J. Biol. Chem.* 1999; 274:6754-6762; doi: 10.1074/jbc.274.10.6754.

60 60 La glutamina, que actúa como precursor del glutamato, es conocida por proteger al organismo frente al agotamiento de nutrientes, el estrés oxidativo y el estrés tumoral. Véase, por ejemplo, Shanware N, et al., "Glutamine: pleiotropic roles in tumor growth and stress resistance". *J. Mol. Med. (Berl.)* 2011;89:229-236; doi: 10.1007/s0010901107319. Existen informes que demuestran que el amoníaco liberado a partir de la glutamina por la acción de las glutaminasas

- regula la autofagia en las células cancerosas mediante un proceso conocido como glutaminolisis. Véase, por ejemplo, Eng C, et al., (2010) "Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy". *Sci. Signal.* 3:ra31. En las células cancerosas, la glutaminolisis puede servir de combustible para el crecimiento y la proliferación celular a través de la síntesis de ácidos grasos, nucleótidos y aminoácidos. Véase, por ejemplo, Benjamin D, et al., "Global profiling strategies for mapping dysregulated metabolic pathways in cancer". *Cell Metab.* 2012;16:565-577; doi: 10.1016/j.cmet.2012.09.013. La expresión de glutaminasa puede estar regulada por el factor de transcripción, c-Myc, que a su vez regula la proliferación y la muerte celular en las células de cáncer de próstata humano. Véase, por ejemplo, Gao P, et al., "c-Myc suppression of miR23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism". *Nature* 2009;458:762-765; doi: 10.1038/nature07823. En los tumores cerebrales, como los gliomas, se ha demostrado que las células de los gliomas pueden liberar un exceso de glutamato en el espacio extracelular, lo que provoca epilepsia o convulsiones relacionadas con el tumor. Véase, por ejemplo, Simon M, von Lehe M, "Glioma-related seizures: glutamate is the key". *Nat Med.* 2011;17:1190-1191; doi: 10.1038/nm.2510. También se ha sugerido que la liberación de glutamato promueve la proliferación celular, la invasión celular y la necrosis tumoral en el glioblastoma. Véase, por ejemplo, Schunemann D, et al., "Glutamate promotes cell growth by EGFR signaling on U87MG human glioblastoma cell line". *Pathol. Oncol. Res.* 2010;16:285-293; doi: 10.1007/s1225300992234. Se puede encontrar más información sobre el metabolismo del glutamato y la glutamina en la bibliografía. Véase, por ejemplo, Yelamanchi S., et al., "A pathway map of glutamate metabolism", *J. Cell. Commun. Signal.* marzo de 2016: 10(1):69-76; doi:10.1007/s12079-015-0315-5, y Chen L y Hengmin C, "Targeting Glutamine Induces Apoptosis: A Cancer Therapy Approach", *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 22830-22855; doi:10.3390/ijms160922830.
- Los trastornos de ansiedad son a menudo enfermedades crónicas debilitantes, que pueden estar presentes desde una edad temprana o pueden comenzar repentinamente después de un evento desencadenante. Tienen tendencia a exacerbarse en momentos de mucho estrés. Los trastornos de ansiedad incluyen el trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad social (también conocido como fobia social o TAS), fobia específica o fobia simple, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno obsesivo compulsivo y trastorno de estrés postraumático. El trastorno de ansiedad social es un miedo acusado y persistente a las situaciones sociales, que causa deterioro y angustia, que puede afectar a la escuela, el trabajo y el funcionamiento social. El TAS afecta aproximadamente al 12 % de los estadounidenses. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con TAS no experimentan un beneficio clínico significativo con los tratamientos actuales, que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.
- La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia neurodegenerativa, progresiva y mortal. Representa hasta el 80 % de las demencias. Según la Asociación de Alzheimer, en 2016 había aproximadamente 5,5 millones de personas en Estados Unidos con esta enfermedad, y se espera que ese número aumente rápidamente en los próximos años a medida que la población envejece. Se ha informado de una reducción de los transportadores de captación de glutamato en el tejido cerebral *postmortem* de individuos con enfermedad de Alzheimer y el nivel de reducción del transportador de glutamato se correlaciona con el deterioro cognitivo, así como con marcadores de densidad sináptica y neurodegeneración. Los pacientes con EA también pueden perder la memoria como parte de su afección.
- La carga emocional y financiera que supone la EA para los pacientes, los miembros de la familia y la sociedad es enorme y se prevé que crezca exponencialmente a medida que aumenta la edad media de la población. La posibilidad de preservar, o incluso mejorar, la cognición en adultos con alto riesgo de deterioro cognitivo debido a la EA tiene claramente implicaciones importantes, no sólo para el individuo afectado, sino también para el sistema de apoyo que soporta las cargas sociales y financieras de los cuidados de larga duración.
- Actualmente existen medicamentos aprobados para el tratamiento sintomático de la EA, pero tienen pequeñas magnitudes de efecto y beneficios clínicos generalmente limitados. Existe una necesidad urgente de encontrar tratamientos eficaces para la EA que puedan detener o revertir la enfermedad antes de sus fases avanzadas. Las estrategias terapéuticas dirigidas a restablecer los niveles de glutamato sináptico y extrasináptico, ofrecen un potencial beneficio terapéutico en la EA, en la cognición, así como en la neuroprotección de las sinapsis, confiriendo el potencial de modificar la enfermedad. No se puede exagerar la importancia de la investigación clínica dirigida a esta diana sináptica validada preclínicamente, dada la falta de avances terapéuticos en tratamientos sintomáticos y modificadores de la enfermedad desde 2003.
- La FDA aprobó originalmente el riluzol (RILUTEK®) 50 mg dos veces al día (NDA n.º 20-599) para el tratamiento de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). El riluzol sólo está indicado para la ELA y tiene una serie de atributos no deseables que han limitado su uso clínico.
- Los comprimidos de riluzol tienen una biodisponibilidad del 60 %, atribuida al alto metabolismo de primer paso hepático. Se cree que esto está relacionado con el metabolismo de la enzima CYP1A2 expresada heterogéneamente, lo que también explica la alta variabilidad farmacocinética asociada al riluzol (Carlsson, 2000; Pittenger, 2015a, 2015b). Además, el riluzol se asocia a una exposición reducida cuando se toma con las comidas (es decir, un efecto negativo de la comida), lo que da como resultado la recomendación de tomar riluzol en un ayuno de tres horas (una hora antes o dos horas después de una comida).
- El riluzol también se dosifica dos veces al día, tiene efectos dependientes de la dosis en las pruebas de función hepática y el fármaco en sí tiene otras limitaciones intrínsecas que incluyen: muy baja solubilidad en agua, mala

palatabilidad oral, estabilidad química dependiente del pH y entumecimiento oral intenso si se administra directamente en la mucosa bucal.

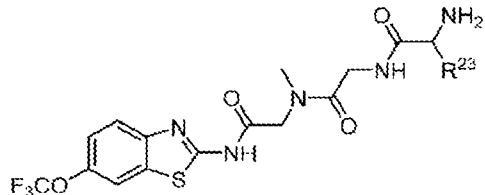
5 Recientemente, se ha demostrado que el riluzol tiene otros beneficios clínicos. Por ejemplo, el riluzol administrado por vía oral dos veces al día en una dosis total de 100 mg al día puede aliviar o tratar síntomas y trastornos neuropsiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión refractaria, ansiedad obsesiva compulsiva y similares. Véase, por ejemplo, "Riluzole Augmentation in Treatment-refractory Obsessive-compulsive Disorder", Universidad de Yale (2016) Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Número de identificación NCT00523718)). También, existen indicios de que el riluzol puede tener efectos antineoplásicos. Véase, por ejemplo, "Riluzole in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery", Universidad Rutgers (2013) Obtenido de <https://clinicaltrials.gov/ct2> (Número de identificación NCT00866840)).

10 De acuerdo con ello, se desean nuevos compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos de ansiedad, que incluyen, sin limitación, TAS, enfermedad de Alzheimer y mejora de la memoria que 15 pueden proporcionar beneficios a los pacientes que padecen estas enfermedades o afecciones.

Sumario de la invención

20 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se refiere a métodos de tratamiento del trastorno de ansiedad social en pacientes que lo necesitan, que comprende administrar al paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de riluzol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión.

25 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica sublingual para su uso en un método de tratamiento del trastorno de ansiedad social (TAS), comprendiendo la composición riluzol, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión con el fin de proporcionar una reducción de al menos 10 puntos en la escala EVA en comparación con la administración de un placebo; en donde los profármacos de riluzol son de acuerdo con la siguiente fórmula:



30 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

35 R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂.

40 De acuerdo con la invención, la dosis de riluzol en el comprimido sólido oral moldeado de rápida dispersión es de 20 a 50 mg.

En un aspecto, la dosis de riluzol en el comprimido sólido oral moldeado de rápida dispersión es de aproximadamente 35 mg.

45 En un aspecto, la administración proporciona una reducción de al menos 12 puntos en la escala EVA cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1.

En un aspecto, la administración proporciona una reducción de al menos 14 puntos en la escala EVA cuando se 50 ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1.

En un aspecto, la administración proporciona una reducción de aproximadamente 10 a 25 puntos en la escala EVA cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1.

55 En un aspecto, la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 49 a 60 cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1.

En un aspecto, la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 52 a 58 aproximadamente cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1.

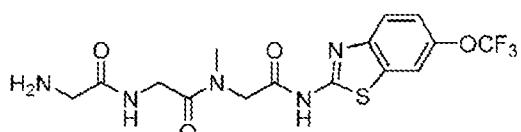
60 En un aspecto, la enfermedad es el TAS.

En un aspecto, hay una mejora de la memoria del paciente.

- 5 En un aspecto, la forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión comprende aproximadamente el 50-70 % en peso de riluzol, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente el 10-30 % en peso de gelatina de pescado, aproximadamente el 10-20 % en peso de una carga y el 0,1-5,0 % en peso de un aromatizante.

10 En un aspecto, la carga es manitol.

10 En un aspecto, el profármaco de riluzol tiene la siguiente fórmula:



- 15 En un aspecto de la invención, se proporciona un kit para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, comprendiendo el kit:

- (a) una composición farmacéutica sublingual de acuerdo con un aspecto de la invención; y
 20 (b) instrucciones para administrar la composición farmacéutica.

Breve descripción de los dibujos

Estos y/u otros aspectos se harán evidentes y se apreciarán más fácilmente a partir de la siguiente descripción de las realizaciones, tomadas junto con los dibujos adjuntos en los que:

- 25 la figura 1 ilustra los criterios principales de valoración de la calificación media de ansiedad medida mediante la escala visual analógica al inicio y durante una prueba que provoca ansiedad, una tarea de Discurso improvisado; la figura 2 ilustra los criterios principales de valoración de la calificación de ansiedad autoevaluada medida mediante la escala visual analógica al inicio y durante una situación que provoca ansiedad, una tarea de Discurso improvisado; y
 30 la figura 3 ilustra los criterios principales de valoración de la prueba de recuerdo de palabras inmediato y diferido.

Descripción detallada de la invención

- 35 La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la materia a poner en práctica la presente invención. Los expertos en la técnica pueden hacer modificaciones y variaciones en las realizaciones descritas en el presente documento. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente divulgación. La terminología utilizada en la descripción es solo para describir realizaciones particulares y no pretende ser limitante.

Como se usa en la presente solicitud, excepto que se indique expresamente lo contrario en el presente documento, cada uno de los siguientes términos tendrá el significado que se establece a continuación. Se establecen definiciones adicionales en toda la solicitud. En los casos en los que un término no se define específicamente en el presente documento, los expertos en la materia le dan un significado reconocido en la técnica al aplicar ese término en contexto a su uso al describir la presente invención.

45 Los artículos "un" y "una" se refieren a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

55 El término "aproximadamente" se refiere a un valor o composición que se encuentra dentro de un intervalo de error aceptable para el valor o composición particular, según lo determine un experto en la materia, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor o la composición, *es decir*, de las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar aproximadamente 1 o más de 1 desviación típica según la práctica en la técnica. Como alternativa, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 10 % o el 20 % (es decir, \pm 10 % o \pm 20 %). Por ejemplo, aproximadamente 3 mg puede incluir cualquier número entre 2,7 mg y 3,3 mg (para el 10 %) o entre 2,4 mg y 3,6 mg (para el 20 %). Igualmente, particularmente con respecto a los sistemas o procesos biológicos, los términos pueden significar hasta un orden de magnitud o hasta 5 veces un valor. Cuando se proporcionan valores o composiciones particulares en la solicitud y las reivindicaciones, a menos que se indique lo contrario, se debe asumir que el significado de "aproximadamente" está dentro de un intervalo de error aceptable para ese valor o composición en particular.

- El término "administrar" se refiere a la introducción física de una composición que comprende un agente terapéutico en un sujeto, usando cualquiera de los diversos métodos y sistemas de liberación conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las vías de administración del riluzol pueden incluir la yugal, intranasal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral, rectal, sublingual, tópica, transdérmica o vaginal. La administración también se puede realizar, por ejemplo, una vez, una pluralidad de veces y/o durante uno o más períodos prolongados y puede ser una dosis terapéuticamente eficaz o una dosis subterapéutica.
- 5 El término "ABC" (área bajo la curva) se refiere a la cantidad total de fármaco absorbida o a la que se expone un sujeto. En general, la ABC se puede obtener a partir del método matemático en una gráfica de la concentración del fármaco en el sujeto a lo largo del tiempo hasta que la concentración sea insignificante. El término "ABC" (área bajo la curva) también podría referirse al ABC parcial a intervalos de tiempo especificados (como puede ser el caso con la absorción sublingual que aumentaría el ABC en intervalos de tiempo anteriores).
- 10 El término "cáncer" se refiere a un amplio grupo de diversas enfermedades caracterizadas por el crecimiento no controlado de células anormales en el organismo. La división y el crecimiento celular no regulados dan como resultado la formación de tumores malignos que invaden los tejidos vecinos y también pueden formar metástasis en partes distantes del cuerpo a través del sistema linfático o del torrente sanguíneo. "Cáncer" incluye cánceres primarios, metastásicos y recurrentes, así como una condición precancerosa, es decir, un estado de morfología desordenada de las células que se asocia con un mayor riesgo de cáncer. El término "cáncer" incluye, pero sin limitación, las siguientes enfermedades proliferativas: leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, cánceres de la infancia, cánceres relacionados con el SIDA, sarcoma de Kaposi, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma primario del SNC, cáncer de ano, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, familia de tumores del sarcoma de Ewing, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, craneofaringioma, ependimoma, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide, carcinoma gastrointestinal, tumores cardíacos (del corazón), linfoma primario, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias 25 mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide y síndrome de Sézary, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de las trompas de Falopio, histiocitoma fibroso del hueso, maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor 30 carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, ovárico, testicular, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, tricoleucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, de riñón, de células renales, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, linfoblástica aguda (LLA), mieloide aguda 35 (LMA), linfocítica crónica (LLC), mielógena crónica (LMC), tricoleucemia, cáncer de labio y de la cavidad bucal, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón, no microcítico, microcítico, linfoma, de Hodgkin, no Hodgkin, macroglobulinemia, de Waldenström, cáncer de mama masculino, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media que implica al gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de 40 células plasmáticas, micosis fungoideas, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, crónica (LMC), leucemia mieloide, aguda (LMA), mieloma, multiple, neoplasias mieloproliferativas, cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer bucal, cáncer de la cavidad bucal, cáncer de labio y orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovario, tumor de bajo potencial maligno, cáncer de 45 páncreas, tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de células de islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del SNC, cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, 50 rhabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, rhabdomiosarcoma, uterino, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello con tumor primario oculto, metastásico, cáncer de estómago (gástrico), linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, con tumor primario desconocido, uréter y pelvis renal, cáncer de células transicionales, cáncer de uretra, cáncer de útero, endometrial, 55 sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilms.
- 60 El término "C_{máx}" se refiere a una concentración máxima de un fármaco en sangre, suero, un compartimento o área de prueba especificada de un sujeto entre la administración de una primera dosis y la administración de una segunda dosis. El término C_{máx} también podría referirse a las relaciones normalizadas de las dosis si se especifica.
- 65 La expresión "intervalo de dosificación" se refiere a la cantidad de tiempo que transcurre entre múltiples dosis de una

composición farmacéutica divulgada en el presente documento que se administran a un sujeto. El intervalo de dosificación se puede indicar como intervalos.

- 5 El término "enfermedad" significa anomalías en las funciones sistémicas resultantes de una respuesta fisiopatológica a factores externos o internos, incluidos trastornos, afecciones y síndromes, por ejemplo, una alteración de las funciones normales o regulares del organismo o de una parte del organismo, un conjunto o colección de signos y síntomas que caracterizan o sugieren una enfermedad particular, o un estado anormal de salud física o mental que interfiere con las actividades habituales o la sensación de bienestar.
- 10 La expresión "frecuencia de dosificación" se refiere a la frecuencia de administración de dosis de una composición farmacéutica divulgada en el presente documento en un tiempo determinado. La frecuencia de dosificación se puede indicar como el número de dosis por tiempo determinado, por ejemplo, una vez a la semana o una vez cada dos semanas.
- 15 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a aquella cantidad que sea suficiente para obtener el resultado deseado. La cantidad eficaz variará según el sujeto y el estado de la enfermedad que se va a tratar, la gravedad del padecimiento y la forma de administración, y puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la materia.
- 20 La expresión "dosis fija" con respecto a una composición farmacéutica se refiere a que dos o más agentes terapéuticos diferentes en una única composición están presentes en la composición en proporciones particulares (fijas) entre sí. En algunas realizaciones, la dosis fija se basa en el peso (por ejemplo, mg) de los agentes terapéuticos. En algunas realizaciones, la proporción de los agentes terapéuticos es al menos de aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:6, de aproximadamente 1:7, de aproximadamente 1:8, de aproximadamente 1:9, de aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:15, de aproximadamente 1:20, de aproximadamente 1:30, de aproximadamente 1:40, de aproximadamente 1:50, de aproximadamente 1:60, de aproximadamente 1:70, de aproximadamente 1:80, de aproximadamente 1:90, de aproximadamente 1:100, de aproximadamente 1:120, de aproximadamente 1:140, de aproximadamente 1:160, de aproximadamente 1:180, de aproximadamente 1:200, de aproximadamente 200:1, de aproximadamente 180:1, de aproximadamente 160:1, de aproximadamente 140:1, de aproximadamente 120:1, de aproximadamente 100:1, de aproximadamente 90:1, de aproximadamente 80:1, de aproximadamente 70:1, de aproximadamente 60:1, de aproximadamente 50:1, de aproximadamente 40:1, de aproximadamente 30:1, de aproximadamente 20:1, de aproximadamente 15:1, de aproximadamente 10:1, de aproximadamente 9:1, de aproximadamente 8:1, de aproximadamente 7:1, de aproximadamente 6:1, de aproximadamente 5:1, de aproximadamente 4:1, de aproximadamente 3:1, o de aproximadamente 2:1 mg del primer agente terapéutico por mg del segundo agente terapéutico.
- 40 Las expresiones "en combinación con" y "junto con" se refieren a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Por ello, "en combinación con" o "junto con" se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al sujeto.
- 45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de uno o más de los agentes terapéuticos descritos, por ejemplo, riluzol, en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos o gastrointestinales del tracto gastrointestinal del paciente con el fin de promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas obtenidas a partir de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, según proceda. Las sales adecuadas incluyen aquellas procedentes de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre otros muchos ácidos y bases de sobre conocidos en la técnica farmacéutica.
- 50 El término "profármaco" se refiere a un precursor de un fármaco que puede administrarse en una forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma de fármaco activo en entornos fisiológicos por hidrólisis u otras vías metabólicas. Un análisis de los profármacos se proporciona en. T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 de la serie del Simposio A.C.S., y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., Asociación Farmacéutica de Estados Unidos y Pergamon Press.
- 55 La expresión "administración sublingual" se refiere a una vía de administración de un agente químico o un fármaco poniéndolo bajo la lengua de un sujeto.
- 60 Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a cualquier animal humano o no humano. La expresión "animal no humano" incluye, pero sin limitación, vertebrados, tales como primates no humanos, ovejas, perros y roedores tales como ratones, ratas y cobayas. En algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.
- 65 El término o expresión "dosis subterapéutica" se refiere a una dosis de un agente terapéutico que es menor que la dosis habitual o típica del agente terapéutico cuando se administra solo para el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, cáncer).

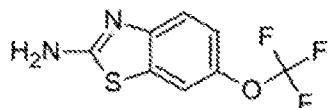
- Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz", "dosis terapéuticamente eficaz" y "dosis terapéuticamente efectiva" de un agente (también citado en ocasiones en el presente documento como "medicamento") se refiere a cualquier cantidad del agente que, cuando se usa sola o en combinación con otro agente, protege a un sujeto contra la aparición contra una enfermedad o promueve la regresión de la enfermedad evidenciada por una disminución en la gravedad de los síntomas de la enfermedad, un aumento de la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de la enfermedad o una prevención del deterioro o discapacidad debidos a la enfermedad. Puede evaluarse la capacidad de un agente para promover la regresión de una enfermedad utilizando diversos métodos conocidos por un experto en la materia, tal como en sujetos humanos durante ensayos clínicos, en sistemas de modelos animales que predicen la eficacia en humanos, o ensayando la actividad del agente en ensayos *in vitro*. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz previene el desarrollo o la reaparición del cáncer por completo. "Inhibir" el desarrollo o la recurrencia de un cáncer significa disminuir la probabilidad de desarrollo o recurrencia del cáncer, o prevenir por completo el desarrollo o la recurrencia de la enfermedad.
- El término " $T_{\text{máx}}$ " se refiere a un tiempo o período después de la administración de un fármaco cuando se alcanza la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) en sangre, suero, un compartimento especificado o área de prueba de un sujeto.

El término "tratamiento" se refiere a cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un sujeto y puede incluir: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predisposto a la enfermedad o afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la afección; o (iii) mejorar o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, síntomas de la enfermedad. El tratamiento podría utilizarse solo o en combinación con otras terapias estándar. El tratamiento o "terapia" de un sujeto también incluye cualquier tipo de intervención o proceso realizado en, o la administración de un agente a, el sujeto con el objetivo de revertir, aliviar, mejorar, inhibir, ralentizar o prevenir la aparición, la progresión, el desarrollo, la gravedad o recidiva de un síntoma, complicación o afección o indicios bioquímicos asociados a una enfermedad.

La expresión "dosis basada en el peso" se refiere a una dosis que se administra a un paciente y se calcula en función del peso del paciente. Por ejemplo, cuando un paciente con un peso corporal de 60 kg requiere 3 mg/kg de un agente terapéutico, se pueden administrar las cantidades adecuadas del agente terapéutico (es decir, 180 mg).

Los niveles de dosis reales del principio o los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de tal forma que se obtiene una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin que sea indebidamente tóxico para el paciente. El nivel de dosis seleccionado dependerá de una diversidad de factores farmacocinéticos que incluyen la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, el sexo, el peso, la condición, el estado de salud general y la anamnesis previa del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

El riluzol está actualmente disponible en el mercado como RILUTEK® (riluzol), que es comercializado por Sanofi-Aventis, Bridgewater, NJ y tiene la estructura que se muestra a continuación.



45 6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina

El riluzol, tal como se utiliza de acuerdo con la presente invención, puede estar presente como formas marcadas isotópicamente de compuestos detallados en el presente documento. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, excepto por que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número mísico seleccionado. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{129}I . Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C , se proporcionan. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden ser útiles en estudios metabólicos, estudios de cinética de reacción, técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos los ensayos de distribución tisular de fármacos o sustratos, o en el tratamiento radiactivo de sujetos (por ejemplo, humanos). Para los compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento también se proporcionan sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, según sea el caso.

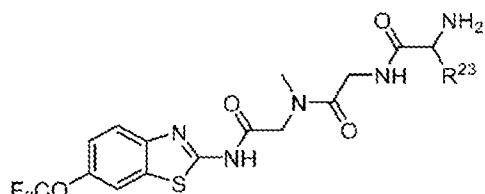
En algunas variaciones, pueden modificarse los compuestos divulgados en el presente documento, de tal forma que de 1 a "n" hidrógenos unidos a un átomo de carbono se reemplazan por deuterio, en donde "n" es el número de hidrógenos en la molécula. Dichos compuestos pueden presentar una mayor resistencia al metabolismo y, por lo tanto, 5 son útiles para aumentar la semivida del compuesto cuando se administra a un sujeto. Véase, por ejemplo, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism", *Trends Pharmacol. Sci.* 5(12):524-527 (1984). Dichos compuestos se sintetizan por medios bien conocidos en la técnica, por ejemplo empleando materiales de partida en los que uno o más hidrógenos han sido reemplazados por deuterio.

10 Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la divulgación pueden tener propiedades metabólicas y farmacocinéticas del fármaco (DMPK) mejoradas, en relación con la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo*, requisitos de dosificación reducidos y/o una mejora en el índice terapéutico. Un compuesto 15 marcado con ¹⁸F puede ser útil para estudios de TEP o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente divulgación pueden prepararse en general llevando a cabo los procedimientos conocidos por un experto en la materia sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente. Se entiende que, en este contexto, el deuterio se considera un sustituyente en los compuestos proporcionados en el presente documento.

20 La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente divulgación, se entiende que cualquier átomo no indicado específicamente como un isótopo en particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la 25 posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

El término "riluzol" también se refiere a todos los profármacos, enantiómeros o derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables, salvo que se indique lo contrario. La expresión "profármaco de riluzol" se refiere a un 30 compuesto que es un derivado de riluzol con modificación en el mismo. Un profármaco de riluzol también puede hacer referencia a un compuesto que el cuerpo metaboliza en una forma activa de riluzol.

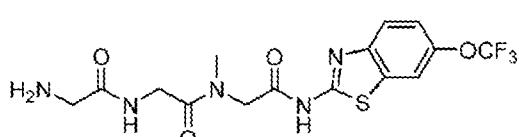
Ciertos profármacos preferentes del riluzol tienen la estructura:



35 incluyendo enantiómeros, diastereómeros, hidratos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de los mismos, en donde:

R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, 40 CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂ y CH₂CH₂CONH₂.

45 Un profármaco especialmente preferente del riluzol es el trriluzol (también conocido como trigriluzol), que tiene la siguiente fórmula:



Se describen profármacos de riluzol, por ejemplo, en la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/385.551, la solicitud de patente de Estados Unidos con número de serie 14/410.647, la solicitud PCT con número 50 de serie PCT/US2016/019773 y la solicitud PCT con número de serie PCT/US2016/019787. Se describen formulaciones sublinguales de riluzol que proporcionan estabilidad y excelentes propiedades en la solicitud PCT con número de serie PCT/US2015/061106 y en la solicitud PCT con número de serie PCT/US2015/061114.

55 La dosis de riluzol adecuada para su uso de acuerdo con la presente invención depende de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la enfermedad o trastorno que se va a tratar, el sujeto que se va a tratar incluyendo la edad, el sexo, el peso y el estado general de salud del mismo. A este respecto, las cantidades precisas de los agentes para

- la administración dependerán del criterio del médico al cargo. Para determinar la cantidad eficaz de riluzol que se va a administrar en el tratamiento o la reducción de las afecciones asociadas a los síntomas y trastornos, el médico puede evaluar factores clínicos, entre los que se incluyen la gravedad de los síntomas o la progresión del trastorno. La cantidad eficaz del tratamiento variará según el sujeto y la enfermedad que se está tratando, la gravedad del padecimiento y la forma de administración, y puede ser determinada de forma rutinaria por un experto en la materia.
- Las dosis de riluzol incluyen, por ejemplo, para tratar una enfermedad o síntomas pueden ser de aproximadamente 400 mg/día o menos, de aproximadamente 300 mg/día o menos, de aproximadamente 150 mg/día o menos, de aproximadamente 120 mg/día o menos, de aproximadamente 80 mg/día o menos, de aproximadamente 40 mg/día o menos, de aproximadamente 20 mg/día o menos, de aproximadamente 10 mg/día o menos, de aproximadamente 5 mg/día o menos, o de aproximadamente 1 mg/día o menos.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención que comprenden riluzol normalmente incluyen también otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes, lubricantes, diluyentes, recubrimientos, disgragantes, componentes de la capa de barrera, deslizantes, agentes colorantes, potenciadores de la solubilidad, agentes gelificantes, cargas, proteínas, cofactores, emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de suspensión y mezclas de los mismos. Un experto en la materia sabría qué otros vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables podrían incluirse en las formulaciones de acuerdo con la invención. La elección de los excipientes dependería de las características de las composiciones y de la naturaleza de otros compuestos farmacológicamente activos en la formulación. Los expertos en la materia conocen los excipientes adecuados (véase Manual de excipientes farmacéuticos, quinta edición, 2005 editado por Rowe *et al.*, Colina McGraw).
- Algunos ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir, pero sin limitación, cargas, tales como azúcares, entre las que se incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona (PVP), talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones tamponadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica, agua sin pirógenos y combinaciones de los mismos. Si se desea, también pueden combinarse agentes disgragantes y algunos ejemplos de agentes disgragantes pueden ser, pero sin limitación, polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. En un aspecto de la invención, el agente aromatizante se selecciona entre agentes aromatizantes de menta, menta piperita, bayas, cerezas, mentol y cloruro de sodio, y combinaciones de los mismos. En un aspecto de la invención, el edulcorante se selecciona entre azúcar, sucralosa, aspartamo, acesulfamo, neotamo y combinaciones de los mismos.
- De acuerdo con la invención, las composiciones farmacéuticas que contienen riluzol deben administrarse por vía sublingual. La solicitud PCT n.º PCT/US2015/061106 y la solicitud PCT n.º PCT/US2015/061114 describen una formulación sublingual de riluzol. Cuando el riluzol se prepara como una formulación sublingual, el agente químico o el fármaco administrado por vía sublingual pueden difundirse a los capilares a través de la membrana mucosa bajo la lengua y después entran en la circulación venosa del sujeto. Por ello, la administración sublingual puede tener ventajas con respecto a la administración oral como comprimido convencional al permitir una entrada directa o más rápida en la circulación venosa, sin riesgos de degradación en el tracto gastrointestinal, alteración por metabolismo del fármaco en el hígado y similares. Como alternativa, las formulaciones sublinguales de la presente invención que contienen riluzol también se pueden administrar de manera que se permita su disolución en la parte superior de la lengua.
- Una formulación sublingual útil en la presente invención comprende una cantidad eficaz de riluzol o sales, solvatos, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo. La formulación proporciona suficiente solubilidad para que el riluzol se incorpore a la formulación sublingual y sea administrado por vía sublingual. La formulación se presenta preferentemente como un comprimido bucodispersable (CBD) de riluzol. En general, los excipientes, que incluyen manitol y gelatina, se mezclan, se solubilizan con agua y se desairean antes de mezclarlos con el principio activo (PA), riluzol, que se ha molido por separado. El tamaño de partícula del PA (D_{50}) preferentemente es inferior a aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y, a continuación, se criodeseca. La cantidad eficaz de riluzol para la formulación sublingual útil en la presente invención para lograr una dosis terapéuticamente eficaz puede ser menor que la del agente administrado por vía oral. Asimismo, la dosis eficaz de la formulación sublingual de riluzol puede ser aproximadamente del 1 al 95 %, preferentemente del 50 al 90 %, más preferentemente del 70 al 85 % y lo más preferentemente aproximadamente el 80 % del agente administrado por vía oral en un comprimido convencional, por ejemplo, RILUTEK. Por ejemplo, una formulación de CBD de la presente invención puede contener aproximadamente 40 mg de riluzol y ser bioequivalente a un comprimido de 50 mg de RILUTEK.
- En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas se preparan en una forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión, tal como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 9.192.580, publicada el 24 de noviembre de 2015.
- La expresión "forma farmacéutica de rápida dispersión" se refiere a composiciones que se disgragan o dispersan en un periodo de 1 a 60 segundos, preferentemente de 1 a 30 segundos, más preferentemente de 1 a 10 segundos, y particularmente de 2 a 8 segundos, después de haberla puesto en contacto con un fluido. El fluido es preferentemente

el que se encuentra en la cavidad bucal, es decir, saliva, como en la administración oral. De acuerdo con la presente invención, un CBD es una forma farmacéutica de rápida dispersión.

- 5 En una realización preferente, las composiciones de la invención son formas farmacéuticas sólidas de rápida dispersión que comprenden una red sólida del principio activo, rimege pant y un vehículo soluble en agua o dispersable en agua que contiene gelatina de pescado. De acuerdo con ello, el vehículo es inerte frente al principio activo. La red se obtiene sublimando el disolvente de una composición en estado sólido, comprendiendo la composición el principio activo y una solución del vehículo en el disolvente. Las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar según el proceso descrito en Gregory *et al.*, patente del Reino Unido n.º 1.548.022 utilizando gelatina de pescado como vehículo. De acuerdo con ello, se prepara una composición (o mezcla) inicial que comprende el principio activo y una solución del vehículo de gelatina de pescado en un disolvente y a continuación se sublima. La sublimación se lleva a cabo preferentemente mediante liofilización de la composición. La composición puede estar contenida en un molde durante el proceso de liofilización para producir una forma sólida en cualquier forma deseada. El molde se puede enfriar utilizando nitrógeno líquido o dióxido de carbono sólido en una etapa preliminar antes de la deposición de la composición en el mismo. Después de congelar el molde y la composición, se someten después a presión reducida y, si se desea, se aplica calor de manera controlada para ayudar a la sublimación del disolvente. La presión reducida aplicada en el proceso puede ser inferior a unos 0,53 kPa (4 mm Hg), preferentemente inferior a aproximadamente 0,04 kPa (0,3 mm Hg). Las composiciones liofilizadas se pueden retirar después del molde si se desea o se pueden almacenar en el mismo hasta su uso posterior.
- 10
- 15
- 20
- Cuando el proceso se utiliza con principios activos y gelatina de pescado como vehículo, se produce una forma farmacéutica sólida de rápida dispersión que tiene las ventajas asociadas al uso de gelatina de pescado descrito en el presente documento. En general, la gelatina de pescado se clasifica según proceda de fuentes de pescado de agua fría y de agua tibia y según sea gelificante o no gelificante. La gelatina de pescado no gelificante, en comparación con la gelatina de pescado gelificante y la gelatina bovina, contiene menor contenido de los aminoácidos prolina e hidroxiprolina, que son conocidos por estar asociados a propiedades de reticulación y capacidad gelificante. La gelatina de pescado no gelificante puede permanecer en concentraciones en solución de hasta aproximadamente el 40 %, así como a temperaturas de tan solo 20 °C. En un aspecto de la invención, la gelatina de pescado utilizada de acuerdo con la invención se obtiene preferentemente de fuentes de pescado de agua fría y es del tipo de gelatina de pescado no gelificante. Más preferentemente, en un aspecto de la invención, se utiliza la forma no hidrolizada de gelatina de pescado no gelificante. En una realización alternativa, se puede utilizar gelatina de pescado no gelificante y no hidrolizada secada por aspersión. Las gelatinas de pescado adecuadas para su uso en la invención están disponibles en el mercado.
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- Otros materiales que también pueden incorporarse a las composiciones de rápida disolución de la presente invención incluyen azúcares tales como manitol, dextrosa, lactosa, galactosa y trehalosa; azúcares cílicos tales como la ciclodextrina; sales inorgánicas tales como fosfato de sodio, cloruro de sodio y silicatos de aluminio; y aminoácidos que tienen de 2 a 12 átomos de carbono tales como la glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina y L-fenilalanina. Se pueden incorporar uno o más agentes formadores de matriz a la solución o suspensión antes de la solidificación (congelación). El agente formador de matriz puede estar presente además de un tensioactivo o excluyendo un tensioactivo. Además de formar la matriz, el agente formador de matriz puede ayudar a mantener la dispersión de cualquier principio activo dentro de la solución de suspensión. Esto es especialmente útil en el caso de principios activos que no son suficientemente solubles en agua y deben, por consiguiente, suspenderse en lugar de disolverse. Componentes secundarios tales como conservantes, antioxidantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, agentes colorantes, agentes aromatizantes, modificadores de pH, edulcorantes o agentes enmascaradores del sabor, también se pueden incorporar a las composiciones de disolución rápida. Colorantes adecuados incluyen óxidos de hierro rojos, negros y amarillos y colorantes FD&C tales como FD&C azul n.º 2 y FD&C rojo n.º 40 comercializados por Ellis & Everard. Agentes aromatizantes adecuados incluyen sabores de menta, frambuesa, regaliz, naranja, limón, pomelo, caramelo, vainilla, cereza y uva y combinaciones de estos. Modificadores de pH adecuados incluyen los ácidos y bases comestibles, tales como ácido cítrico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido maleico e hidróxido de sodio. Edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo, sucralosa, aspartamo, acesulfamo K y taumatinia. Agentes enmascaradores del sabor adecuados incluyen, por ejemplo, bicarbonato de sodio, resinas de intercambio iónico, compuestos de inclusión de ciclodextrina, adsorbatos o activos microencapsulados.
- 65
- En un aspecto preferente de la invención, las composiciones de rápida disolución comprenden aproximadamente el 50-70 por ciento en peso (% en peso) de riluzol, aproximadamente el 10-30 % en peso de gelatina de pescado, aproximadamente el 10-20 % en peso de una o más cargas y el 0,1-5,0 % en peso de uno o más aromatizantes.

- El efecto clínico o terapéutico del riluzol formulado sublingualmente puede tener un perfil farmacocinético mejorado para el agente farmacéutico medido por los parámetros de prueba estándar. Cuando el riluzol se administra por vía sublingual, uno o más de $T_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$ y el ABC del fármaco se pueden mejorar en comparación con la misma dosis de la versión administrada por vía oral del mismo compuesto. Por ejemplo, la formulación sublingual del riluzol puede tener una $C_{\text{máx}}$ mayor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. La formulación sublingual del riluzol puede tener un $T_{\text{máx}}$ anterior o menor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso y, en algunos casos, un efecto terapéutico más rápido. Como alternativa, la formulación sublingual del riluzol puede tener un ABC mayor por miligramo del agente que el riluzol administrado por vía oral.
- La identificación del sujeto que necesita dicho tratamiento puede quedar a criterio del sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un método de prueba o diagnóstico). El sujeto identificado puede ser un animal o ser humano que lo necesite, particularmente un ser humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a los sujetos, en particular seres humanos, que sufren la enfermedad.
- El efecto terapéutico de las composiciones farmacéuticas de la presente invención puede ser evidente que se produzca en un tiempo de unos pocos minutos a aproximadamente una hora después de su administración. En particular, el efecto terapéutico puede comenzar en aproximadamente 1 minuto, en aproximadamente 2 minutos, en aproximadamente 3 minutos, en aproximadamente 4 minutos, en aproximadamente 5 minutos, en aproximadamente 6 minutos, en aproximadamente 7 minutos, en aproximadamente 8 minutos, en aproximadamente 9 minutos, en aproximadamente 10 minutos, en aproximadamente 11 minutos, en aproximadamente 12 minutos, en aproximadamente 13 minutos, en aproximadamente 14 minutos, en aproximadamente 15 minutos, en aproximadamente 16 minutos, en aproximadamente 17 minutos, en aproximadamente 18 minutos, en aproximadamente 20 minutos, en aproximadamente 60 minutos o en aproximadamente 90 minutos después de la administración. Sin embargo, la cura a largo plazo o la mejoría de la enfermedad pueden no ocurrir hasta semanas o meses después de la administración.
- Los efectos sobre los síntomas pueden mantenerse durante aproximadamente 1 hora, durante aproximadamente 2 horas, durante aproximadamente 3 horas, durante aproximadamente 4 horas, durante aproximadamente 5 horas, durante aproximadamente 6 horas, durante aproximadamente 7 horas, durante aproximadamente 8 horas, durante aproximadamente 9 horas, durante aproximadamente 10 horas, durante aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 16 horas, durante aproximadamente 18 horas, durante aproximadamente 20 horas, durante aproximadamente 22 horas, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 2 días o durante aproximadamente 3 días o más después de la administración del mismo. Es de esperar, una vez que se logren los efectos a largo plazo sobre el estado de la enfermedad, que la enfermedad y los síntomas sean eliminados definitivamente.
- Las enfermedades que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen cualquier enfermedad en la que la administración de riluzol pueda tener un efecto terapéutico o subterapéutico. Por ejemplo, la enfermedad puede ser un trastorno o síntoma neuropsiquiátrico. En particular, el trastorno neuropsiquiátrico puede ser trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de pánico, ansiedad social, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia, agitación, apatía, ansiedad, psicosis, trastornos de estrés postraumático, irritabilidad, desinhibición, trastornos del aprendizaje, pérdida de memoria, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares, trastornos obsesivos compulsivos, autismo, síndrome de Rett, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la conducta en DSM-5 y/o combinaciones de los mismos. El estado de la enfermedad también puede incluir trastornos neurodegenerativos, trastornos de dolor, ELA, ataxia cerebelosa, otras ataxias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobular frontotemporal, delirios, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, drogadicción, acúfenos y retraso mental.
- Además, el síntoma neuropsiquiátrico puede ser ansiedad, depresión, estrés, fatiga, sentimientos de pánico, miedo, inquietud, problemas para dormir, manos y/o pies fríos o sudorosos, responsabilidad anímica, manía, alteración de la concentración o atención, problemas cognitivos, obsesiones, compulsiones, conductas repetitivas, agresión, fobias o impedimentos sociales, miedo escénico, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, incapacidad para estar quieto y tranquilo, boca seca, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, náuseas, tensión muscular, mareos, apatía, exaltación, desinhibición, irritabilidad, deambulación errante, intestino irritable, dolor estomacal, malestar estomacal, diarrea, cambio en los hábitos intestinales, distensión abdominal, gas abdominal, distensión abdominal, estreñimiento o combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, un método puede comprender administrar a un sujeto uno o más agentes adicionales simultáneamente o secuencialmente con el riluzol. La selección de los agentes adicionales que se administrarán en combinación con el riluzol depende, entre otras cosas, de la enfermedad que se está tratando, cuya selección puede efectuarla una persona con conocimientos ordinarios en la materia, por ejemplo, un médico.

En un aspecto, la invención también proporciona kits para su uso en los métodos actuales. Los kits pueden incluir uno o más recipientes que comprenden una composición farmacéutica descrita en el presente documento e instrucciones de uso de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. En general, estas instrucciones comprenden una descripción de la administración de la composición farmacéutica para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad, *por ejemplo*, el TAS, de acuerdo con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. El kit puede, por ejemplo, comprender una descripción de la selección de un individuo apto para el tratamiento basándose en la identificación de si ese individuo tiene TAS. Las instrucciones normalmente se proporcionan en forma de prospecto o etiqueta, de conformidad con los requisitos de la autoridad reguladora que tenga autoridad sobre la jurisdicción donde se proporcionará la composición farmacéutica a los pacientes.

10 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no pretenden limitar el alcance de la misma. En algunos ejemplos, se utilizan abreviaturas que son conocidas por los expertos en la materia o son fácilmente accesibles a partir de los documentos citados en los ejemplos.

EJEMPLO 1. EFECTOS ANSOLÍTICOS AGUDOS DEL RILUZOL EN SUJETOS CON TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL

20 El estudio se conoce como 1605017768. El estudio se describe con más detalle en ClinicalTrials.gov., Identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03017508. Véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03017508?term=NCT03017508&rank=1>.

25 Los elementos principales del protocolo utilizado en el estudio son los siguientes.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Breve resumen:

30 El objetivo del presente estudio es examinar si el riluzol sublingual (BHV-0223) puede reducir la ansiedad en personas con trastorno de ansiedad social durante una tarea de hablar en público.

Afección o enfermedad	Intervención/tratamiento	Fase
Trastorno de ansiedad social	Fármaco: BHV-0223	Fase 2
Ansiedad por la realización	Fármaco: Placebo	Fase 3

35 Descripción detallada:

Los investigadores llevaron a cabo un estudio con enmascaramiento doble, cruzado y controlado con placebo que examina los efectos del BHV-0223 sobre la ansiedad por hablar en público. Veinte participantes con trastorno de ansiedad social definido según el DSM-5 y ansiedad por hablar en público clínicamente significativa en la tarea de Discurso improvisado se inscribieron en un estudio de desafío. A los participantes se les administró BHV-0223 (o placebo) en condiciones cruzadas y con enmascaramiento doble 1 hora antes de realizar cada una de las 2 tareas de discurso improvisado. Los dos días del estudio que incluyeron la administración de BHV-0223 (o placebo) y la tarea de Discurso improvisado estuvieron separados por un periodo de 2 a 10 días para permitir el lavado de la medicación. Se realizó una visita de seguimiento final entre 2 y 10 días después para realizar un examen físico completo y pruebas de seguimiento de la función hepática y un hemograma completo. El resultado primario fue examinar los efectos del BHV-0223 (en comparación con el placebo) sobre la ansiedad autoevaluada durante la tarea de Discurso improvisado. Los investigadores también recopilaron medidas fisiológicas de ansiedad, medidas de ansiedad evaluadas por el médico y medidas del rendimiento del habla como resultados secundarios.

DISEÑO DEL ESTUDIO

50

Tipo de estudio:	Intervencional (ensayo clínico)
Inscripción estimada:	20 participantes
Distribución:	Aleatorizada
Modelo de intervención:	Asignación cruzada

(continuación)

Tipo de estudio:	Intervencional (ensayo clínico)
Enmascaramiento:	Cuádruple (participante, profesional sanitario, investigador, evaluador de resultados)
Título oficial:	Estudio con doble enmascaramiento, controlado con placebo, cruzado y de dosis única que examina los efectos del riluzol sublingual (BHV-0223) en la oratoria de pacientes con trastorno de ansiedad social
Fecha de inicio del estudio:	enero de 2017
Fecha estimada de finalización primaria:	diciembre de 2018
Fecha estimada de finalización del estudio:	octubre de 2019

GRUPOS E INTERVENCIONES

Grupo	Intervención/Tratamiento
Parte experimental: BHV-0223 (Riluzol sublingual) A los participantes se les administró una dosis de BHV-0223 (riluzol sublingual), 35 mg, antes de realizar una tarea de hablar durante 10 minutos. Después se evaluó a los participantes cada hora durante las siguientes tres horas. Hubo un período de lavado de 2 a 10 días entre los grupos asignados aleatoriamente del estudio.	Fármaco: BHV-0223 35 mg de riluzol sublingual antes de realizar una tarea de habla que provoca ansiedad. Después los participantes se evaluaron clínicamente cada hora durante 3 horas. Otro nombre: riluzol sublingual
Comparador de placebo: Placebo A los participantes se les administrará una dosis de un placebo sublingual de aspecto idéntico antes de realizar una tarea de hablar durante 10 minutos. Después se evaluarán los participantes cada hora durante las siguientes tres horas. Habrá un período de lavado de 2 a 10 días entre los grupos asignados aleatoriamente del estudio.	Fármaco: Placebo se administrará un comprimido sublingual idéntico al fármaco activo antes de realizar una tarea de hablar que provoca ansiedad. Después los participantes se evaluarán clínicamente cada hora durante tres horas.

5

MEDIDAS DE LOS RESULTADOS

Medidas de los resultados principales:

- 10 1. Ansiedad según escala EVA después de la tarea Discurso improvisado [Período de tiempo: 10 minutos] Escala visual analógica para evaluar el nivel de ansiedad después de realizar una tarea de hablar que provoca ansiedad.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Edades elegibles para el estudio:	De 18 años a 65 años (adulto, adulto mayor)
Sexos elegibles para el estudio:	Todos
Acepta voluntarios sanos:	No

15

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 20 1. Hombre o mujer (postmenopáusica, quirúrgicamente estéril, o con prueba de embarazo negativa en el cribado y compromiso de utilizar un método anticonceptivo establecido, incluida la abstinencia completa, durante el período de ensayo) con una edad entre 18 y 65 años.
2. Cumplir los criterios del DSM-5 para el trastorno de ansiedad social mediante una entrevista clínica estructurada (SCID por sus siglas en inglés) y tener una puntuación >6 en la subescala LSAS de hablar en público.
- 25 3. Medicamentos psiquiátricos estables. Los participantes deben haber tenido dosis estables de todos los medicamentos psiquiátricos durante el mes anterior al tratamiento y haber estado tomando dosis estables de ISRS y antidepresivos durante al menos 1 mes antes de la inscripción en el estudio. Se permitirá el uso de benzodiazepinas según sea necesario siempre que los sujetos se abstengan de usar benzodiazepinas durante las 48 horas previas al estudio.
- 30 4. Médicamente y neurológicamente sano según el examen físico, SMAC-20 (incluidos LFT, TFT), VDRL, CBC con diferenciación, análisis de orina, toxicología de orina, ECG y anamnesis. Se pueden incluir personas con problemas médicos estables que no tienen efectos sobre el SNC ni interfieren con los medicamentos administrados (por ejemplo, hipoglucemiantes orales) si sus medicamentos no se han ajustado el mes previo al ingreso.
- 35 5. Prueba de toxicología de orina negativa para drogas.
6. Capaz de proporcionar consentimiento informado por escrito de acuerdo con las pautas del Comité de investigación humana (HIC) de Yale.

35

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Prueba de embarazo positiva.
2. Mujeres en periodo de lactancia.
- 5 3. Antecedentes de trastorno por abuso de sustancias (ETOH, cocaína, opiáceos, PCP) en los últimos 6 meses o toxicología de orina positiva en el cribado (en los 6 meses anteriores).
4. Antecedentes de trastorno generalizado del desarrollo o trastorno psicótico según los criterios DSM-IV-TR.
- 10 5. Presencia de dentaduras postizas, aparatos dentales, *piercings* en el momento de la dosificación, o cualquier hallazgo físico en la boca o la lengua que, en opinión del investigador principal, podría interferir con la finalización exitosa del procedimiento de dosificación.
6. Participantes con una condición médica que pueda interferir con la absorción y motilidad fisiológica (es decir, derivación gástrica, duodenectomía) o bandas gástricas.
- 10 7. Participantes con cualquier anomalía clínicamente significativa o resultados anormales en las pruebas de laboratorio.
- 15 8. El participante tiene un diagnóstico actual de hepatitis vírica (HBsAG o HVC) o antecedentes de enfermedad hepática.
9. El participante tiene antecedentes significativos de trastornos convulsivos distintos de una única convulsión febril infantil (por ejemplo, epilepsia).
- 20 10. El participante que utiliza cualquier fármaco conocido por inducir o inhibir el metabolismo de CYP 1A2 (ejemplos de inductores: rifampina, carbamazepina, etc.; ejemplos de inhibidores: fluvoxamina, ciprofloxacino, fluoroquinolonas, etc.) en los 30 días previos a la primera administración del fármaco del estudio.
11. Participantes con antecedentes de reacciones alérgicas al riluzol u otros fármacos relacionados.
- 25 12. El participante tiene antecedentes de anafilaxia, una reacción de hipersensibilidad documentada o una reacción clínicamente importante a cualquier fármaco.
13. El participante ha recibido otro medicamento o dispositivo en investigación en los 30 días (90 días para productos biológicos) previos a la primera dosis o está participando actualmente en un estudio de investigación que no implica la administración de fármacos.
- 30 14. El participante con anomalías clínicamente significativas en el electrocardiograma (ECG) ($QTcF > 450$ ms) o anomalías en los signos vitales (presión arterial sistólica inferior a 90 o superior a 140 mm Hg, presión arterial diastólica inferior a 50 o superior a 90 mm Hg, o frecuencia cardíaca inferior a 50 o superior a 100 lpm) en el cribado o al inicio (día 1).
15. Cualquier razón que, en opinión del investigador principal, impediría que el participante participara en el estudio.

EJEMPLO 2. RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO DEL EJEMPLO 1

35 Se llevó a cabo el estudio tal como se describe sustancialmente en el protocolo establecido en el ejemplo 1.

El objetivo principal del ensayo era examinar el potencial ansiolítico agudo del BHV-0223 en comparación con placebo en sujetos con trastorno de ansiedad social y ansiedad por hablar en público mientras realizaban una tarea de hablar durante 10 minutos que provocaba ansiedad. Veintiún sujetos que cumplían los criterios del DSM-5 para el trastorno de ansiedad social y ansiedad clínicamente significativa en la tarea de Discurso improvisado se inscribieron en un estudio de desafío de hablar en público. Los sujetos fueron tratados con BHV-0223, 35 mg, o placebo, en condiciones cruzadas y con enmascaramiento doble una hora antes de realizar cada una de las dos tareas de Discurso improvisado, que estuvieron separadas por un periodo de dos a diez días para permitir el lavado del medicamento. El ensayo fue potenciado al 80 %, para detectar una magnitud del efecto de 0,58, con un alfa de $p = 0,10$, en el criterio de valoración principal de la ansiedad autoinformada medida mediante la escala EVA durante la tarea de Discurso improvisado. La ansiedad inicial se midió mediante la escala EVA antes del ejercicio de hablar.

En el análisis primario pre-especificado, el BHV-0223 redujo la ansiedad en 8,3 puntos con respecto al placebo en la Escala visual analógica (EVA) de 100 puntos (véase la figura 1). La reducción observada en la ansiedad fue significativa ($p = 0,056$), con respecto al nivel especificado en el protocolo de $p = 0,10$. Un análisis basado en la probabilidad, que analizaba el cambio en la escala EVA desde el inicio previo al discurso, encontró que el BHV-0223 tenía una ventaja de 14,4 puntos respecto al placebo ($p = 0,0259$). Los resultados del ensayo se ilustran con más detalle en la figura 1.

55 El BHV-0223 redujo la ansiedad en 8,3 puntos con respecto al placebo en la Escala visual analógica (EVA) de 100 puntos. La reducción observada en la ansiedad fue significativa ($p = 0,056$), con respecto al nivel especificado en el protocolo de $p = 0,10$. Un análisis basado en la probabilidad, que analizaba el cambio en la escala EVA desde el inicio previo al discurso, encontró que el BHV-0223 tenía una ventaja de 14,4 puntos respecto al placebo ($p = 0,0259$). Preferentemente de acuerdo con la presente invención, cuando se realiza la prueba a un paciente de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1, la administración proporciona una reducción de al menos 12 puntos en la escala EVA, más normalmente la administración proporciona una reducción de al menos 14 puntos en la escala EVA, y aún más normalmente, la administración proporciona una reducción de aproximadamente 10 a 25 puntos en la escala EVA. Preferentemente, de acuerdo con la presente invención, cuando se realiza la prueba a un paciente de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 1, la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 49 a 60, y más normalmente la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 52 a 58 cuando se ensaya de acuerdo con el procedimiento establecido en el

ejemplo 1.

EJEMPLO 3. RESULTADOS ADICIONALES DEL ESTUDIO DEL EJEMPLO 1

- 5 Se llevó a cabo el estudio tal como se describe sustancialmente en el protocolo establecido en el ejemplo 1.

El estudio encontró que el BHV-0223 reducía significativamente la ansiedad social en comparación con el placebo.

- 10 El estudio fue potenciado al 80 %, para detectar una magnitud del efecto de 0,58, con un alfa de 0,10. El criterio de valoración principal fue la ansiedad autoinformada, evaluada durante un ejercicio de hablar en público y medida en la escala visual analógica (EVA). También se midió la ansiedad inicial mediante una escala analógica visual (EVA) antes del ejercicio de hablar.

- 15 El protocolo especificó el análisis, una prueba t de medidas repetidas, era significativa en $p = 0,056$ ($t = 2,03$, ($df=19$). Este valor está por debajo del nivel alfa especificado en el protocolo de 0,10. Con respecto al placebo, el BHV-0223 redujo la ansiedad social en 8,3 puntos en la escala EVA (error estándar = 4,1).

- 20 Un análisis basado en la probabilidad, que utilizó el cambio en la escala EVA desde el inicio previo al discurso como variable dependiente, encontró que el BHV-0223 redujo la ansiedad social en 14,4 puntos en la escala EVA con respecto al placebo (error estándar = 5,9). Este resultado era significativo en $p = 0,0259$ ($t = 2,41$, $df=20$). El uso de un método basado en la probabilidad permitió la inclusión de un sujeto adicional que tenía datos parciales. La eliminación de ese sujeto del análisis mejoró ligeramente los resultados, con el BHV-0233 que redujo la ansiedad social en 14,9 puntos con respecto al placebo ($t = 2,44$, $df=19$, $p = 0,0246$).

- 25 Los datos obtenidos en el estudio se muestran en las tablas 1, 2, 3 y en las figuras 2 y 3. Con respecto al conjunto de datos que se muestra en la tabla 3, se observa lo siguiente:

uid	identificación del sujeto
día	día de estudio
tiempo	tiempo de calificación -1= inicio, 0 = estudio med, 1 = discurso, 2 = 1 hora después del discurso, 3 = 2 horas después del discurso
calificador	0 = el propio sujeto; 1= evaluador clínico inconsistente; 2 = evaluador clínico consistente
tratam.	0 = placebo, 1 = riluzol
puntuación	puntuación en la escala EVA
inicial	EVA al inicio del mismo día del estudio
Corte de puntuación	Cambio en la EVA del inicio hasta al discurso

TABLA 1

Id. del sujeto	día	tratam.	puntuación	inicial	tratam.	cambio desde inicio	secuencia
1	1	1	82,25	90	BHV	-7,75	BHV_PBO
1	2	0	65,5	75	PBO	-9,5	BHV_PBO
3	1	0	71,5	78	PBO	-6,5	PBO_BHV
3	2	1	67,75	52	BHV	15,75	PBO_BHV
6	1	0	57,25	41	PBO	16,25	PBO_BHV
6	2	1	62	60	BHV	2	PBO_BHV
7	1	1	44,5	59	BHV	-14,5	BHV_PBO
7	2	0	74,5	54	PBO	20,5	BHV_PBO
8	1	0	69,25	52	PBO	17,25	PBO_BHV
8	2	1	57,75	49	BHV	8,75	PBO_BHV
10	1	1	64	78	BHV	-14	BHV_PBO
10	2	0	67,25	73	PBO	-5,75	BHV_PBO
11	1	0	50,5	55	PBO	-4,5	PBO_BHV
11	2	1	54,25	67	BHV	-12,75	PBO_BHV
12	1	0	68,5	75	PBO	-6,5	PBO_BHV
12	2	1	30,75	37	BHV	-6,25	PBO_BHV
14	1	0	55	29	PBO	26	PBO_BHV
14	2	1	12,25	0	BHV	12,25	PBO_BHV
15	2	0	78,25	75	PBO	3,25	BHV_PBO
16	1	1	16,75	65	BHV	-48,25	BHV_PBO
16	2	0	47	25	PBO	22	BHV_PBO
17	1	0	58	39	PBO	19	PBO_BHV
17	2	1	23,75	33	BHV	-9,25	PBO_BHV

ES 2 987 802 T3

(continuación)

Id. del sujeto	día	tratam.	puntuación	inicial	tratam.	cambio desde inicio	secuencia
18	1	1	64,75	57	BHV	7,75	BHV_PBO
18	2	0	68,25	62	PBO	6,25	BHV_PBO
20	1	1	29,25	35	BHV	-5,75	BHV_PBO
20	2	0	27,75	22	PBO	5,75	BHV_PBO
21	1	1	92,5	52	BHV	40,5	BHV_PBO
21	2	0	75,5	41	PBO	34,5	BHV_PBO
22	1	0	77,5	0	PBO	77,5	PBO_BHV
22	2	1	67,75	79	BHV	-11,25	PBO_BHV
24	1	1	79,5	82	BHV	-2,5	BHV_PBO
24	2	0	83,25	62	PBO	21,25	BHV_PBO
27	1	1	68,75	40	BHV	28,75	BHV_PBO
27	2	0	60	30	PBO	30	BHV_PBO
28	1	0	49,25	55	PBO	-5,75	PBO_BHV
28	2	1	27,5	21	BHV	6,5	PBO_BHV
29	1	0	78,75	42	PBO	36,75	PBO_BHV
29	2	1	82,25	86	BHV	-3,75	PBO_BHV
30	1	1	57	52	BHV	5	BHV_PBO
30	2	0	47,5	53	PBO	-5,5	BHV_PBO

TABLA 2

xid	uid	día	tiempo	calificador	tratam.	puntuación	inicial	Corte de puntuación
1_1	1	1	1	0	1	82,25	90	-7,75
1_2	1	2	1	0	0	65,5	75	-9,5
10_1	10	1	1	0	1	64	78	-14
10_2	10	2	1	0	0	67,25	73	-5,75
11_1	11	1	1	0	0	50,5	55	-4,5
11_2	11	2	1	0	1	54,25	67	-12,75
12_1	12	1	1	0	0	68,5	75	-6,5
12_2	12	2	1	0	1	30,75	37	-6,25
14_1	14	1	1	0	0	55	29	26
14_2	14	2	1	0	1	12,25	0	12,25
15_2	15	2	1	0	0	78,25	75	3,25
16_1	16	1	1	0	1	16,75	65	-48,25
16_2	16	2	1	0	0	47	25	22
17_1	17	1	1	0	0	58	39	19
17_2	17	2	1	0	1	23,75	33	-9,25
18_1	18	1	1	0	1	64,75	57	7,75
18_2	18	2	1	0	0	68,25	62	6,25
20_1	20	1	1	0	1	29,25	35	-5,75
20_2	20	2	1	0	0	27,75	22	5,75
21_1	21	1	1	0	1	92,5	52	40,5
21_2	21	2	1	0	0	75,5	41	34,5
22_1	22	1	1	0	0	77,5	0	77,5
22_2	22	2	1	0	1	67,75	79	-11,25
24_1	24	1	1	0	1	79,5	82	-2,5
24_2	24	2	1	0	0	83,25	62	21,25
27_1	27	1	1	0	1	68,75	40	28,75
27_2	27	2	1	0	0	60	30	30
28_1	28	1	1	0	0	49,25	55	-5,75
28_2	28	2	1	0	1	27,5	21	6,5
29_1	29	1	1	0	0	78,75	42	36,75
29_2	29	2	1	0	1	82,25	86	-3,75
3_1	3	1	1	0	0	71,5	78	-6,5
3_2	3	2	1	0	1	67,75	52	15,75
30_1	30	1	1	0	1	57	52	5
30_2	30	2	1	0	0	47,5	53	-5,5
6_1	6	1	1	0	0	57,25	41	16,25
6_2	6	2	1	0	1	62	60	2
7_1	7	1	1	0	1	44,5	59	-14,5
7_2	7	2	1	0	0	74,5	54	20,5

(continuación)

xid	uid	día	tiempo	calificador	tratam.	puntuación	inicial	Corte de puntuación
8_1	8	1	1	0	0	69,25	52	17,25
8_2	8	2	1	0	1	57,75	49	8,75

TABLA 3

Id. del sujeto	día	tratam.	puntuación	inicial	tratam.	cambio desde inicio	secuencia
1	1	1	82,25	90	BHV	-7,75	BHV_PBO
1	2	0	65,5	75	PBO	-9,5	BHV_PBO
3	1	0	71,5	78	PBO	-6,5	PBO_BHV
3	2	1	67,75	52	BHV	15,75	PBO_BHV
6	1	0	57,25	41	PBO	16,25	PBO_BHV
6	2	1	62	60	BHV	2	PBO_BHV
7	1	1	44,5	59	BHV	-14,5	BHV_PBO
7	2	0	74,5	54	PBO	20,5	BHV_PBO
8	1	0	69,25	52	PBO	17,25	PBO_BHV
8	2	1	57,75	49	BHV	8,75	PBO_BHV
10	1	1	64	78	BHV	-14	BHV_PBO
10	2	0	67,25	73	PBO	-5,75	BHV_PBO
11	1	0	50,5	55	PBO	-4,5	PBO_BHV
11	2	1	54,25	67	BHV	-12,75	PBO_BHV
12	1	0	68,5	75	PBO	-6,5	PBO_BHV
12	2	1	30,75	37	BHV	-6,25	PBO_BHV
14	1	0	55	29	PBO	26	PBO_BHV
14	2	1	12,25	0	BHV	12,25	PBO_BHV
15	2	0	78,25	75	PBO	3,25	BHV_PBO
16	1	1	16,75	65	BHV	-48,25	BHV_PBO
16	2	0	47	25	PBO	22	BHV_PBO
17	1	0	58	39	PBO	19	PBO_BHV
17	2	1	23,75	33	BHV	-9,25	PBO_BHV
18	1	1	64,75	57	BHV	7,75	BHV_PBO
18	2	0	68,25	62	PBO	6,25	BHV_PBO
20	1	1	29,25	35	BHV	-5,75	BHV_PBO
20	2	0	27,75	22	PBO	5,75	BHV_PBO
21	1	1	92,5	52	BHV	40,5	BHV_PBO
21	2	0	75,5	41	PBO	34,5	BHV_PBO
22	1	0	77,5	0	PBO	77,5	PBO_BHV
22	2	1	67,75	79	BHV	-11,25	PBO_BHV
24	1	1	79,5	82	BHV	-2,5	BHV_PBO
24	2	0	83,25	62	PBO	21,25	BHV_PBO
27	1	1	68,75	40	BHV	28,75	BHV_PBO
27	2	0	60	30	PBO	30	BHV_PBO
28	1	0	49,25	55	PBO	-5,75	PBO_BHV
28	2	1	27,5	21	BHV	6,5	PBO_BHV
29	1	0	78,75	42	PBO	36,75	PBO_BHV
29	2	1	82,25	86	BHV	-3,75	PBO_BHV
30	1	1	57	52	BHV	5	BHV_PBO
30	2	0	47,5	53	PBO	-5,5	BHV_PBO

5 EJEMPLO 4. RESULTADOS ADICIONALES DEL ESTUDIO DEL EJEMPLO 1

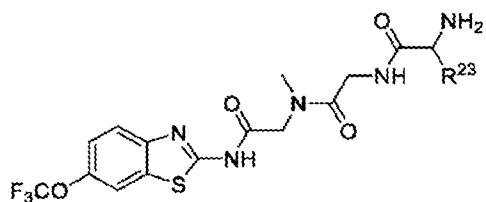
Se llevó a cabo el estudio tal como se describe sustancialmente en el protocolo establecido en el ejemplo 1. Sorprendentemente, como se muestra en la figura 3 a continuación, el estudio demostró una mejora en las pruebas de seguridad cognitiva realizadas y mostró mejoras en la memoria de recuerdo diferido, $p < 0,05$.

- 10 A lo largo de esta solicitud, las distintas publicaciones están referenciadas por el nombre del autor y la fecha, o por el número de patente o el número de publicación de la patente. Sin embargo, la cita de una referencia en el presente documento no debe interpretarse como un reconocimiento de que dicha referencia es técnica anterior para la presente invención.
- 15 Los expertos en la materia reconocerán o podrán determinar, utilizando únicamente experimentación habitual, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Igualmente, se pretende que los elementos específicos dentro de las listas de elementos, o los grupos de subconjuntos de elementos dentro de grupos más grandes de elementos, puedan combinarse con otros artículos específicos, subgrupos de

artículos o grupos más grandes de artículos, haya o no una divulgación específica en el presente documento que identifique dicha combinación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica sublingual para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de ansiedad, comprendiendo la composición riluzol, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión; en donde los profármacos de riluzol son de acuerdo con la siguiente fórmula:



- 10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R₂₃ se selecciona entre el grupo que consiste en H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH₂CCH, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂OH, CH₂OCH₂Ph, CH₂CH₂OCH₂Ph, CH(OH)CH₃, CH₂Ph, CH₂(ciclohexilo), CH₂(4-OH-Ph), (CH₂)₄NH₂, (CH₂)₃NHC(NH₂)NH, CH₂(3-indol), CH₂(5-imidazol), CH₂CO₂H, CH₂CH₂CO₂H, CH₂CONH₂, y CH₂CH₂CONH₂; en donde la dosis de riluzol en la forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión es de 20 a 50 mg, y en donde el trastorno de ansiedad es el trastorno de ansiedad social (TAS).

- 20 2. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la dosis de riluzol en la forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión es de aproximadamente 35 mg.

- 25 3. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la administración proporciona una reducción de al menos 10 puntos en la Escala visual analógica (EVA) en comparación con la administración de un placebo.

4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la administración proporciona una reducción de al menos 12 puntos en la escala EVA.

- 30 5. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la administración proporciona una reducción de al menos 14 puntos en la escala EVA.

- 35 6. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración proporciona una reducción de aproximadamente 10 a 25 puntos en la escala EVA.

7. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 49 a 60.

- 40 8. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la administración proporciona una puntuación media en la escala EVA de aproximadamente 52 a 58.

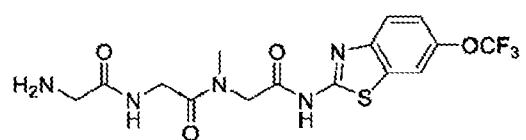
9. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que proporciona una mejora en la memoria del paciente.

- 45 10. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma farmacéutica sólida oral moldeada de rápida dispersión comprende aproximadamente el 50-70 % en peso de riluzol, una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, aproximadamente el 10-30 % en peso de gelatina de pescado, aproximadamente el 10-20 % en peso de una carga y el 0,1-5,0 % en peso de un aromatizante.

- 50 11. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la carga es manitol.

12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende un profármaco de riluzol.

- 55 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el profármaco de riluzol tiene la siguiente fórmula:



14. Un kit para su uso en un método de tratamiento del trastorno de ansiedad social, comprendiendo el kit:

- 5 (a) una composición farmacéutica sublingual de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y
 (b) instrucciones para administrar la composición farmacéutica.

FIG. 1

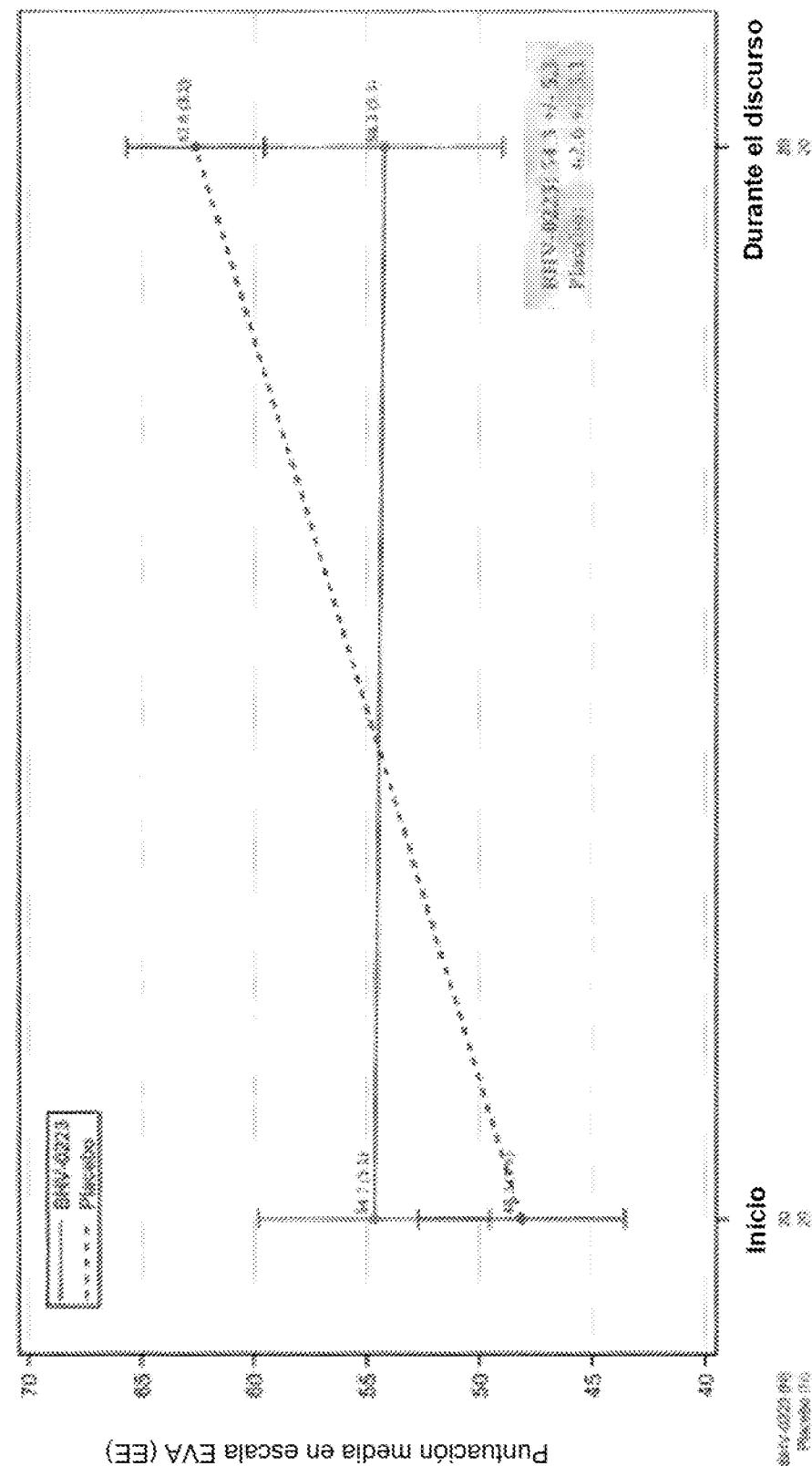


FIG. 2

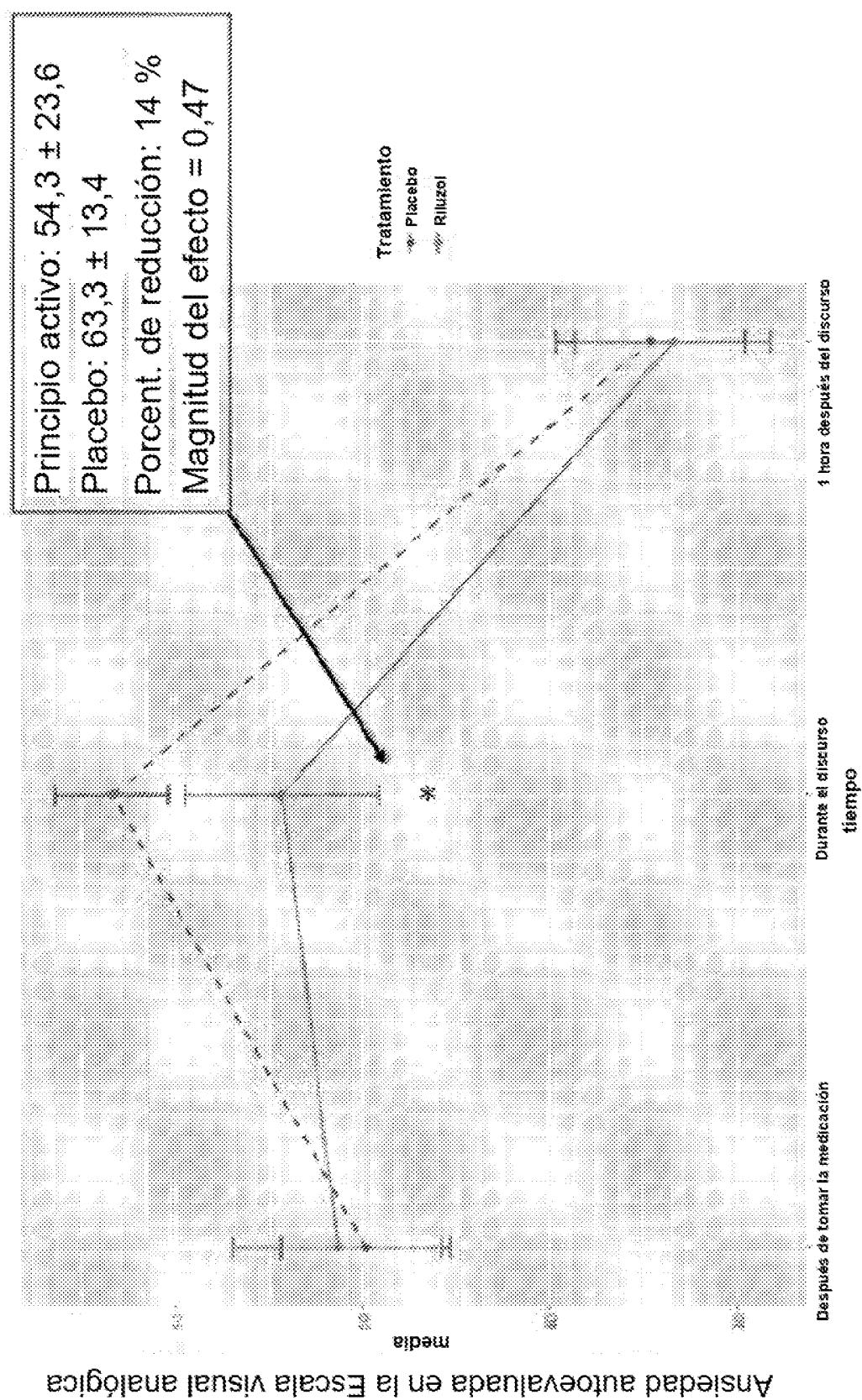


FIG. 3

