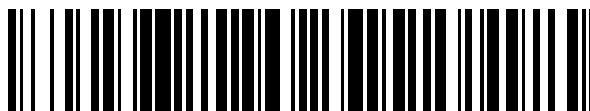


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 300**

51 Int. Cl.:

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009 E 09756921 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2012 EP 2355822**

54 Título: **Tratamiento de trastornos cognitivos con (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma**

30 Prioridad:

19.11.2008 US 116106 P

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

20.02.2013

73 Titular/es:

**ENVIVO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
500 Arsenal Street
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**KOENIG, GERHARD;
CHESWORTH, RICHARD y
SHAPIRO, GIDEON**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 396 300 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 de trastornos cognitivos con (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma

Antecedentes

- 5 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) forman una familia de canales iónicos activados por acetilcolina. Los receptores funcionales contienen cinco subunidades y existen numerosos subtipos de receptores. Los estudios han mostrado que los receptores nicotínicos de acetilcolina del sistema nervioso central están involucrados en el aprendizaje y la memoria. Los receptores nicotínicos de acetilcolina del subtipo alfa7 son comunes en el hipocampo y en la corteza cerebral.
- 10 El documento de Patente WO 2003/055878 describe una diversidad de agonistas del nAChR alfa7 que dicen ser útiles para la mejora de la cognición. El documento de Patente WO 2003/055878 sugiere que ciertos agonistas del nAChR alfa7 son útiles para la mejora de la percepción, concentración, aprendizaje o memoria, especialmente después de deterioros cognitivos como los que ocurren por ejemplo en situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y de la memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociada con la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos cognitivos. Entre los
- 15 compuestos descritos se encuentran (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Sumario

- 20 Se ha encontrado que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida puede tener efectos procognitivos en seres humanos a dosis inesperadamente bajas. Por lo tanto, (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma se pueden usar a dosis inesperadamente bajas para mejorar la cognición en individuos que sufren un deterioro de la cognición y en individuos sanos (es decir, individuos que no sufren un déficit cognitivo aparente). Por ejemplo, se pueden usar para mejorar la cognición en pacientes que sufren de enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos tales
- 25 como otras enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson) y trastorno por déficit de atención. Se pueden usar para tratar ciertos trastornos, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (por ejemplo, de tipo paranoide, de tipo desorganizado, de tipo catatónico, y de tipo indiferenciado), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, síntomas positivos de esquizofrenia, y síntomas negativos de esquizofrenia a una dosis diaria de 3 mg, 2,70 mg, 2,50 mg, 2,25 mg, 2 mg,
- 30 1,75 mg, 1,50 mg, 1,25 mg, 1 mg, 0,7, 0,5, 0,3 mg o incluso 0,1 mg. El compuesto se puede usar para mejorar uno o más aspectos de la cognición, por ejemplo, uno o más de: función ejecutiva, memoria (por ejemplo, memoria de trabajo), cognición social, aprendizaje visual, aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento.

- En el presente documento se describen procedimientos para el tratamiento de un paciente mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-
- 35 carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma a una dosis diaria de: 3 mg, 2,70 mg, 2,50 mg, 2,25 mg, 2 mg, 1,75 mg, 1,50 mg, 1,25 mg, 1 mg, 0,7 mg, 0,5 mg, 0,3 mg, o 0,1 mg. El tratamiento puede mejorar una o más facetas de la cognición (por ejemplo, habilidad motora visual, aprendizaje, memoria retardada, atención, memoria de trabajo, aprendizaje visual, velocidad de procesamiento, vigilancia, aprendizaje verbal, función motora visual, cognición social, memoria a largo plazo, función ejecutiva, etc.). Los procedimientos se pueden usar para
- 40 tratar: enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (por ejemplo, de tipo paranoide, de tipo desorganizado, de tipo catatónico, y de tipo indiferenciado), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, síntomas positivos de esquizofrenia o síntomas negativos de esquizofrenia.

"Dosis" es la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (API) administrada un paciente. Por ejemplo una dosis de 1 mg significa que se administró 1 mg de API a cada paciente cada día.

- 45 "Ingrediente farmacéutico activo" se define como hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, monohidrato de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o solvato de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

- En el que solvato representa una relación estequiométrica de 0,1 a 10 moléculas de disolvente con respecto al hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o a la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. Las moléculas del disolvente incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, 1,4 dioxano, etanol, iso-propanol o acetona. En algunos casos el agua es el solvato preferente.
- 50

"El compuesto de ensayo" se define como hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.

- 55 "EC_{ref}" es la concentración de fármaco que provoca una respuesta igual en oocitos transfectados con receptor alfa7 humano clonado a una concentración 50 µM de acetilcolina. La estimulación máxima del receptor alfa7 humano

clonado ocurre a una concentración de acetilcolina > 250 μ M.

Figuras

5 La Figura 1 representa los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de ensayo en la estimulación de P50. El panel izquierdo representa la relación de estimulación media de P50 ajustada a línea base (T/C) en función de la asignación de grupo [F = 1,16, P = 0,36]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras (de izquierda a derecha) representan placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo. El panel derecho representa la diferencia de P50 media ajustada a línea base (C-T) en función de la asignación de grupo [F = 3,97, P = 0,07]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo.

10 La Figura 2 representa los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de ensayo en la estimulación de N100. El panel de la izquierda representa la relación de estimulación media de N100 ajustada a línea base (T/C) en función de la asignación de grupo [F = 3,04, P = 0,10]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo. El panel de la derecha representa la diferencia media de N100 ajustada a línea base (C-T) en función de la asignación de grupo [F = 1,02, P = 0,38]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo.

20 La Figura 3 representan los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de ensayo en la amplitud de MMN y en la amplitud de P300. El panel superior representa MMN en función de la asignación de grupo [F = 4,96, P = 0,02]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo. El panel inferior representa la amplitud de P300 (en microvoltios con respecto a la tensión de preestímulo) medido en cuero cabelludo Pz en respuestas evocadas por un estímulo poco frecuente pero desatendido. Efecto de la asignación de grupo: F = 6,88, P = 0,008. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo.

Descripción detallada

30 A continuación se describen los ensayos clínicos humanos que demuestran que (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida produce efectos positivos sobre la cognición a una dosis diaria inesperadamente baja de 1 mg o inferior. Los efectos positivos se observan tanto en pacientes que sufren esquizofrenia como en sujetos normales. También se describen a continuación estudios que muestran que la concentración libre de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en humanos administrada a una dosis diaria de 1 mg (de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida) es al menos un orden de magnitud inferior de lo que se esperaba que fuera necesario para ejercer un efecto positivo sobre la función cognitiva o poder mejorar las respuestas sensoriales electrofisiológicas que correlacionan con una mejora de la cognición y de rendimiento funcional en pacientes con esquizofrenia. También se describen a continuación estudios que demuestran que dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida tiene una vida media inesperadamente larga en humanos en comparación con lo esperado en base a los estudios preclínicos en animales.

40 Debido a que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida puede mejorar la cognición con una concentración libre en plasma inesperadamente baja, es menos probable que produzca efectos secundarios perjudiciales por sí misma y es menos probable que exhiba interacciones perjudiciales con otros fármacos. Debido a la concentración libre en plasma inesperadamente baja necesaria y a la larga vida media, se espera que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida tenga propiedades farmacológicas especiales. Estas propiedades incluyen un elevado margen de seguridad y un régimen de dosificación favorable (por ejemplo, la dosificación una vez al día), las cuales son altamente ventajosas para el tratamiento de pacientes con defectos cognitivos así como de pacientes que necesitan tomar medicaciones adicionales.

Efectos sobre la cognición en pacientes con esquizofrenia

50 Los estudios descritos a continuación demuestran que el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida puede mejorar las respuestas sensoriales electrofisiológicas que correlacionan con un aumento de la cognición y del rendimiento funcional en pacientes con esquizofrenia. Estos efectos se observaron con una dosis diaria tan baja como 0,3 mg.

55 El deterioro de la capacidad del sistema nervioso central para inhibir la información sensorial irrelevante se ha usado durante largo tiempo como modelo para la comprensión de los defectos de atención observados en pacientes esquizofrénicos. Se han empleado habitualmente dos aproximaciones para la medida de esta capacidad (véanse (Heinrichs, 2004; Potter et al., 2006; Turetsky et al., 2007; Umbricht y Krljes, 2005) para revisiones y metaanálisis): (1) el paradigma de estimulación sensorial en el que la presentación de un estímulo suprime normalmente la respuesta provocada por un estímulo que le sigue rápidamente. Los pacientes esquizofrénicos exhiben típicamente una menor supresión (estimulación) de la segunda respuesta. (2) el paradigma *oddball* o de orientación en el que un

evento poco frecuente o inesperado provocada una disminución de la respuesta en pacientes esquizofrénicos debido a que los recursos de la atención se concentran inapropiadamente sobre aspectos menos llamativos del entorno.

5 Se usan habitualmente dos respuestas para evaluar la actividad cerebral: (1) la respuesta auditiva P50 provocada por el segundo miembro de un par de clics; y (2) la onda de disparidad negativa (MMN) o respuesta N2 evocada por un tono puro que ocurre con poca frecuencia de ninguna relevancia indicada para el paciente. Se ha informado de anomalías tanto en la estimulación P50 como en la MMN en pacientes esquizofrénicos. A continuación se describen estudios que evaluaron ambas respuestas en pacientes tratados con sal de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ("el compuesto de ensayo"). También se presentan a continuación estudios que evalúan la influencia del compuesto de ensayo sobre los componentes N100 y P300 de la respuesta evocada. Estos componentes que se producen después del componente P50 y están mucho más relacionados con la atención, y la memoria, frente a estímulos de tareas relevantes como los procedimientos neuronales mediante los cuales se filtran los estímulos de tareas irrelevantes (Turetsky et al., 2007; y Sandman y Patterson, 2000).

15 La neurobiología de la estimulación sensorial de P50 está bien documentada en estudios de sujetos humanos y animales. Su regulación depende en gran medida de la integridad del hipocampo y de las rutas que proporcionan la entrada de datos al hipocampo (Adler et al., 1998). Por ejemplo, las lesiones en la ruta colinérgica que se originan en el núcleo septal medial interrumpen la respuesta a la estimulación, como hacen los antagonistas de los receptores nicotínicos de baja afinidad. Los agonistas colinérgicos, incluyendo la propia nicotina (Adler et al., 1993; Duncan et al., 2001), han mostrado que potencian la estimulación de P50 (Freedman et al., 2001; Olincy et al., 2006).

20 La neurobiología de la MMN es más compleja. Los estudios de formación de imágenes sugieren que las cortezas auditivas primaria y secundaria del lóbulo temporal son importantes para su generación (Naatanen y Alho, 1995). La corteza dorsolateral prefrontal también contribuye (Schall et al., 2003). Los sistemas de neurotransmisores subyacentes a la MMN se han estudiado poco y se desconocen en gran medida. Aún así, como es el caso para P50, los sistemas colinérgicos nicotínicos parecen ser importantes (Baldeweg et al., 2006; Dunbar et al., 2007).

25 La sensibilidad de P300 y N100 a los compuestos colinérgicos se conoce desde hace muchos años (Dierks et al., 1994; Kaga et al., 1992). Diversos antagonistas colinérgicos, tales como la escopolamina, reducen significativamente las amplitudes de estos componentes. Por el contrario, los componentes mejoran notablemente en amplitud con inhibidores de la colinesterasa (Katada et al., 2003; Werber et al., 2001) y otros compuestos que potencian la actividad colinérgica (Easton y Bauer, 1997).

30 El ensayo descrito a continuación se usó para estudiar el efecto del compuesto de ensayo sobre la cognición en pacientes que sufren esquizofrenia. Antes del ensayo paciente se dosificó con: 1 mg de compuesto de ensayo diariamente, 0,3 mg del compuesto de ensayo diariamente o se le administró un placebo durante 20 días. Los sujetos se ensayaron como se describe a continuación.

35 Las ondas P50 se provocaron mediante clics, de una duración de 1 ms, agrupados en pares en la secuencia clásica S1-S2 y presentados a través de auriculares insertados en el interior de los canales auditivos. Se ajustó individualmente la intensidad del clic 50 dB por encima del umbral auditivo. El tiempo de final a inicio de S1 a S2 se fijó en 500 ms. El tiempo de final a inicio entre pares de clics se varió de 7-11 s. Se presentaron un total de 30 pares de clics durante cada uno de los 5 o más bloques de ensayo con un período de un minuto de descanso intercalado entre cada bloque.

40 Se amplificaron las respuestas del EEG a los clics hasta una ganancia de 10K- y se filtraron (paso de banda = 3-30 Hz, atenuación de 12 dB). Se recogieron de 63 electrodos de estaño posicionados mediante un gorro de electrodos (Compumedics Neuroscan, Inc.). Se aplicaron electrodos adicionales del mismo tipo a la parte media de la frente (base) y en orientación vertical por encima y por debajo del ojo izquierdo. Las interacciones interelectrodo se mantuvieron por debajo de 10 kOhm. Todos los registros se realizaron con el sujeto sentado derecho y relajado pero despierto.

45 Las señales del EEG y de movimiento ocular se muestrearon mediante un convertidor analógico a digital programado para retener la actividad del EEG de los 50 ms precedentes a los 325 ms posteriores al inicio del clic. La relación de muestreo fue 1000 Hz. Las señales digitalizadas se almacenaron en una base de datos para su análisis posterior.

50 Se cribaron los 150 barridos de las respuestas S1 y S2 y se rechazaron los barridos con desviaciones de tensión mayores de 100 microvoltios en los canales de movimiento ocular. Los barridos aceptados restantes se convirtieron en puntos de tiempo promedio. Mientras hacía el ciego a la asignación de grupo, el investigador examinó visualmente la forma de onda del potencial evocado en el sitio del electrodo FCz. Cuando fue posible, el investigador identificó una depresión negativa inmediatamente anterior al P50, en el mismo P50, y en el componente N100 siguiente. Hay que reconocer que no se pudo identificar visualmente un componente P50 distinto en todos los pacientes para todos los puntos de tiempo. En estos casos, los datos se codificaron como perdidos.

55 Se calculó la amplitud de la respuesta P50 como la diferencia de tensión entre el pico P50 y la depresión negativa precedente. A continuación se calculó la relación de estimulación P50 (Olincy et al., 2006) como la amplitud de la respuesta P50 al segundo estímulo (ensayo) dividida por la amplitud de la respuesta P50 al primer estímulo

(condicionamiento). Una relación de estimulación baja se considera normal u óptima. También se midió la diferencia de amplitud de P50 (Fuerst et al., 2007). Se calculó como la amplitud de la respuesta P50 del estímulo de condicionamiento menos la amplitud de la respuesta P50 del estímulo de ensayo. Una diferencia elevada de amplitud de P50 indica una estimulación normal.

- 5 Se calculó la amplitud N100 como el pico de tensión de N100 menos la tensión promedio durante el breve periodo de preestímulo de 50 ms. Como en el caso de P50, se calcularon las respuestas N100 a los estímulos de condicionamiento y de ensayo como relaciones y como diferencias.

10 Los componentes MMN y P300 se provocaron durante la denominada secuencia *oddball*. La secuencia de estímulo fue una serie de tonos puros graves (500 Hz) y agudos (1000 Hz) presentados con una frecuencia de 1 tono cada 0,6 s. Los tonos tuvieron una duración de 50 ms, 50 dB por encima del nivel de audición, y se intercalaron de forma aleatoria. El tono agudo fue el evento *oddball*. A lo largo de una serie de 600 tonos, apareció con una probabilidad de 0,2. El otro tono apareció con la probabilidad complementaria de 0,8. Se indicó a los pacientes que ignoraran los tonos y en su lugar prestaran atención a una revista que descansaba sobre sus rodillas.

15 Durante la tarea, se digitalizó la actividad de EEG y de EOG a una frecuencia de 500 Hz por canal durante los 50 ms precedentes y los 500 ms posteriores al inicio del estímulo. Los ensayos contaminados con parpadeo o movimientos oculares se eliminaron. Un programa fuera de línea filtró digitalmente (paso de banda = 0,1-30 Hz, atenuación de 12 dB) las respuestas a los eventos poco frecuentes y frecuentes y construyó el evento promediado con respecto a las respuestas para cada electrodo. En el electrodo FCz, se midió la MMN mediante un algoritmo automatizado que computó la amplitud acumulada, con respecto a la línea base de preestímulo, durante una ventana de tiempo de
20 100-200 ms después del inicio de los tonos poco frecuentes (*oddball*) y frecuentes. A continuación se recalculó la MMN como la diferencia de tensión entre estas respuestas. Se midió la amplitud de P300 en el sitio del electrodo Pz como el pico de amplitud entre 250 y 500 ms después del inicio del estímulo.

25 El plan para el análisis de las medidas de EEG se desarrolló antes de la ruptura del ciego. Se basó en un diseño de estudio que involucra 3 grupos (n = 8 dosis elevada, n = 8 dosis moderada, n = 4 placebo) y 4 puntos de tiempo (1 anterior al fármaco + 3 posterior al fármaco). El plan ofrecía varias estrategias alternativas basadas en la completitud y calidad de los registros. Desafortunadamente, en el caso del estudio de estimulación de P50/N100, fue necesario descartar del análisis varios pacientes y puntos de tiempo de la asignación posterior al tratamiento debido a que, en estos ejemplos, no se identificó y por lo tanto no se pudo medir una forma de onda P50. Este problema se ha admitido en la bibliografía pero no se ha discutido tan abierta y frecuentemente como un científico escéptico podría
30 desear. Para el análisis de P50 y N100, los inventores adoptaron la estrategia 1b: "Si se pierden/corrompen muchos puntos de datos posteriores al fármaco, los puntos de datos posteriores al fármaco restantes se promediarán para crear un único punto de datos posterior al fármaco". El número significativo de P50 perdidos o no medibles, desafortunadamente, acabó con otra de las opciones de análisis de los inventores, en la que estos esperaban concentrarse en el subgrupo de pacientes que mostrara la estimulación sensorial más baja en la línea base y
35 pudiera mostrar una mejora más importante en la estimulación después del tratamiento. De los 12 pacientes que proporcionaron respuestas P50 válidas y medibles, 2 estaban en el grupo del placebo, y 5 estaban en cada uno de los dos grupos de dosis activa.

40 La Figura 1 presenta los resultados de los análisis simples de covarianza en los que todos los puntos de tiempo durante el período de tratamiento con datos válidos se promediaron para proporcionar un valor único. A continuación este valor se ajustó por regresión frente a un valor de la línea base y se estimó un nuevo valor como si todos los pacientes poseyeran la misma línea base. A continuación, se realizó un ensayo F sencillo. En apoyo de la suposición de que no habría diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la línea base (es decir, antes del tratamiento), los inventores realizaron análisis de la varianza ANOVAs sencillos que evalúan el efecto del tratamiento sobre todos los componentes de los potenciales evocados discutidos en el presente documento. El tratamiento no
45 afectó significativamente en ningún caso el valor de la línea base. El panel superior de la Figura 1 muestra una reducción no significativa [$F = 1,16, P = 0,36$] (es decir, normalización) de la relación de estimulación de P50 entre los pacientes que reciben la dosis de 1,0 mg de compuesto de ensayo. Por el contrario, el panel inferior de la Figura 1 muestra una métrica de la diferencia de amplitud de P50 con una mayor fiabilidad. Asimismo muestra normalización a dosis elevada. Sin embargo, en este caso, el cambio se aproxima a la significación estadística [$F =$
50 $3,97, P = 0,07$].

La Figura 2 presenta un análisis idéntico de la relación de estimulación y de la diferencia de amplitud de N100. En este caso, la relación de estimulación demuestra un efecto más fiable de la medicación [$F = 3,04, P = 0,10$] que la diferencia amplitud [$F = 1,02, P = 0,38$]. En el panel izquierdo de la Figura 2 se sugiere la normalización por un valor inferior. En el panel derecho de la Figura 2, la normalización se indica por la dirección opuesta de cambio.

55 La amplitud de MMN y P300 refleja la activación de múltiples rutas precorticales y corticales sensibles a la novedad de estímulo, memoria a corto plazo y atención. Se calculó MMN como la diferencia de tensión durante los 100-200 ms posteriores al inicio del estímulo entre las respuestas a los estímulos poco frecuentes y frecuentes. Una MMN más negativa sugiere una función cognitiva normal. P300 no es completamente independiente de MMN. P300 se calculó como la amplitud del pico con respecto a la tensión media de la forma de onda durante los 50 ms del periodo de preestímulo. Una respuesta P300 más positiva es indicativa de una mejora de la función cognitiva. P300 presenta
60

un máximo de amplitud cuando la provocación del estímulo es tanto poco frecuente como relevante a la tarea (es decir, atendida). En el presente estudio, el estímulo poco frecuente no fue relevante a la tarea. De hecho, se indicó al paciente que no realizara ninguna tarea y que ignorara el estímulo. En el presente estudio, por lo tanto, la amplitud de P300 es muy pequeña en comparación con las amplitudes registradas en condiciones de tarea activa. La presente componente P300 es más similar a la pequeña P300a generada frontalmente descrita por Knight y colaboradores que la gran P300b generada parietalmente descrita en la mayoría de los estudios de disfunción de la atención en la esquizofrenia.

En el análisis de P50 y N100, el valor de la línea base fue el covariado y todos los valores obtenidos durante el periodo de tratamiento se promediaron. La pérdida de datos por componentes MMN y P300 no identificables fue mínima. Estos análisis se realizaron con los datos obtenidos a partir de $n = 4$ pacientes tratados con placebo, $n = 7$ pacientes tratados con 0,3 mg de compuesto de ensayo, y $n = 8$ pacientes tratados con 1,0 mg de compuesto de ensayo.

La Figura 3 muestra los resultados del análisis de las amplitudes de MMN y P300 durante la tarea *oddball*. Ambos componentes de los potenciales evocados fueron sensibles al compuesto de ensayo en la dirección prevista: MMN [$F = 4,96$, $P = 0,02$]; P300 [$F = 6,88$, $P = 0,008$]. De una forma relacionada con la dosis, el compuesto de ensayo aumentó las amplitudes de MMN y P300.

A pesar del pequeño número de pacientes registrados en este ensayo, los análisis revelaron varios resultados significativos o ligeramente significativos. Tanto la dosis de 0,3 mg como la de 1,0 mg de compuesto de ensayo evocaron componentes P300 y MMN considerablemente mayores ($p < ,05$) que los que se observaron en condiciones de placebo. Los efectos del compuesto de ensayo sobre un componente más temprano del componente de la respuesta evocada (es decir, P50) se limitaron a la dosis más elevada, 1,0 mg, y no fueron técnicamente significativos ($p = 0,1$). Estos resultados indican que se espera que tanto la dosis de 0,3 mg como la dosis de 1,0 mg de compuesto de ensayo sean eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia.

La sensibilidad o la insensibilidad relativa de diversos componentes de la respuesta evocada al compuesto de ensayo se puede relacionar con su tamaño y fiabilidad de medida. Además, las diferencias de sensibilidad se pueden relacionar con diferencias a través de los componentes en sus generadores e inervaciones neuronales mediante aferentes colinérgicos. De hecho, los dos componentes (MMN y P300) que fueron más sensibles a los compuestos de ensayo se generan o modulan mediante rutas corticales frontales que reciben los datos de las fibras colinérgicas del tronco del encéfalo. Por el contrario, P50 se genera subcorticalmente.

30 **Efectos sobre la cognición en sujetos normales**

El impacto del compuesto de ensayo sobre la cognición en sujetos normales se evaluó como se describe a continuación. En estos estudios los sujetos se trataron con el compuesto de ensayo disuelto en zumo de arándano.

El impacto del compuesto de ensayo sobre la cognición en sujetos normales se evaluó en un estudio SAD (Dosis Única Ascendente) con la Prueba de Sustitución de Dígitos por Letras (DSST). Utilizando esta prueba, el compuesto de ensayo mostró que tenía efectos procognitivos con una dosis diaria tan baja como 1 mg. Esto es inesperado ya que no se comprende que los inhibidores de la acetilcolina esterasa, que activan directamente el receptor alfa7 por aumento de los niveles de acetilcolina, exhiban efectos procognitivos en sujetos normales e incluso en los pacientes con deterioro cognitivo no se comprende que exhiban efectos procognitivos después de una dosis única. Los efectos positivos del compuesto de ensayo en la prueba DSST indican un efecto beneficioso sobre la memoria de trabajo y la función ejecutiva.

En los estudios MAD (Dosis Múltiple Ascendente) se evaluó la cognición usando ensayos de la batería CogState (cogstate.com). Utilizando este ensayo, el compuesto de ensayo mostró que tenía efectos procognitivos con una dosis diaria tan baja como 1 mg. La batería CogState es una batería de ensayos cognitivos computerizada patentada que mide diversos dominios cognitivos incluyendo: atención, capacidad de identificación, memoria de trabajo, memoria visual, y función ejecutiva. En estos estudios se descubrió que el compuesto de ensayo tenía un impacto positivo sobre: habilidades motoras visuales, aprendizaje, función ejecutiva, y memoria retardada. El perfil de la respuesta fue único en la medida en que el compuesto de ensayo tuvo efectos positivos sobre el aprendizaje y la memoria no verbales y la función ejecutiva sin tener un efecto estimulante sobre la atención. La magnitud de los efectos fue, en numerosos casos, significativa siendo los tamaños de efecto $> 0,4$ (un tamaño de efecto umbral que se acepta habitualmente que tiene significado clínico). Este perfil terapéutico (efectos procognitivos sobre el aprendizaje y memoria no verbales y la función ejecutiva sin un efecto de estimulación central) indica que el fármaco puede ser muy beneficioso para el tratamiento de pacientes que tienen, como rasgo de su afección, síntomas de ansiedad o agitación.

55 **El hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida muestra efectos a una dosis y una concentración libre en plasma inesperadamente bajas**

Los estudios descritos anteriormente demuestran que el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida administrado a una dosis diaria de 1,0 mg o 0,3 mg puede mejorar la cognición en pacientes que sufren de esquizofrenia y en sujetos normales.

El hecho de que una dosis de 0,3 mg o 1,0 mg de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida pueda provocar un efecto en diversas medidas de la cognición es sorprendente a causa de que con estas dosificaciones la concentración del fármaco libre es bastante inferior al valor de K_i del compuesto para unirse al receptor $\alpha 7$.

- 5 Para que una molécula pequeña ejerza una acción en su objetivo, a menudo un receptor celular, se debe unir a su objetivo. Por lo tanto, en general, se espera que un fármaco de molécula pequeña exhiba actividad cuando la concentración de fármaco libre en el objetivo (es decir, la concentración de fármaco que está libre y disponible para unirse al objetivo) se aproxima o excede el valor de K_i del fármaco para el objetivo. Los estudios han demostrado que en numerosos casos la concentración de fármaco libre en un tejido en particular es aproximadamente igual a la concentración de fármaco libre en plasma (Mauer et al. 2005 y Trainor 2007). Para el cerebro, se considera generalmente que la concentración libre en plasma representa la máxima concentración de fármaco libre posible. La concentración de fármaco libre en plasma ($[fármaco\ libre]_{plasma}$) se determina mediante la medida de la concentración total de fármaco en el plasma ($[fármaco\ total]_{plasma}$) y la fracción de fármaco libre, es decir, la fracción del fármaco que no está unido a proteína plasmática ($f_{u,plasma}$): $[fármaco\ libre]_{plasma} = [fármaco\ total]_{plasma} \times f_{u,plasma}$. Se pueden medir tanto la concentración total de fármaco en plasma como la fracción que está unida a proteína plasmática usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Los estudios de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida determinaron que la EC_{ref} para el receptor $\alpha 7$ humano es aproximadamente de 0,158 μM y el valor de K_i (membrana de rata) es aproximadamente de 10 nM. Estudios adicionales descubrieron los siguientes valores para la fracción de fármaco libre: $f_{u,plasma}$ en rata = 0,112, $f_{u,plasma}$ en perro = 0,107, $f_{u,plasma}$ humana = 0,129.

Se realizaron ensayos clínicos humanos de dosis múltiple ascendente (MAD). Se determinó la concentración máxima en plasma y se usó para calcular la concentración máxima de fármaco libre que se usó para determinar la concentración máxima de fármaco libre como fracción de la EC_{ref} del fármaco para el receptor $\alpha 7$ humano y la concentración máxima de fármaco libre como fracción del valor de K_i del fármaco para los receptores $\alpha 7$ de cerebro de rata. Se determinó que la EC_{ref} , la concentración de fármaco que produce una respuesta igual en oocitos transfectados con receptor $\alpha 7$ humano clonado a una concentración de 50 μM de acetilcolina (el ligando del receptor endógeno), era de 0,158 μM . Se determinó que el valor de K_i para los receptores $\alpha 7$ de cerebro de rata era de 10 nM.

Tabla 1

Estudio	Día	Dosis	C_{max} (ng/ml)	C_{max} total (nM)	C_{max} libre (nM)	Fracción de EC_{ref} para $\alpha 7$	Fracción de K_i de unión a $\alpha 7$
SAD	1	1 mg	0,59	1,84	0,237	0,0015	0,0237
SAD	1	3,5 mg	2,06	6,42	0,828	0,0052	0,0828
MAD 1	1	1 mg	0,63	1,96	0,252	0,0016	0,0252
MAD 1	7	1 mg	2,12	6,61	0,853	0,0054	0,0853
MAD 1	14	1 mg	2,64	8,23	1,06	0,0067	0,1060
MAD 2	1	0,1 mg	0,055	0,172	0,022	0,0001	0,0022
MAD 2	21	0,1 mg	0,232	0,724	0,093	0,0006	0,0093
MAD 2	1	1 mg	0,623	1,943	0,251	0,0016	0,0251
MAD 2	21	1 mg	2,42	7,547	0,974	0,0062	0,0974
MAD 3	1	0,3 mg	0,182	0,568	0,073	0,0005	0,0073
MAD 3	21	0,3 mg	0,704	2,195	0,283	0,0018	0,0283
MAD 3	1	1 mg	0,547	1,71	0,221	0,0014	0,0221
MAD 3	21	1 mg	1,99	6,20	0,800	0,0051	0,0800

- 30 En los ensayos clínicos ascendentes de dosis única y múltiple humanos tanto en pacientes sanos como con esquizofrenia, se mostró que una dosis diaria de 0,3 mg y una dosis diaria de 1,0 mg mejoraron la función cognitiva o de los aspectos relacionados con la función cognitiva. Como se puede observar en la Tabla 1, que presenta un análisis de la concentración libre de fármaco, la dosis de 0,3 mg de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida produce una concentración máxima libre en plasma de 0,073-0,283 nM que es de 0,005 a 0,0018 de la EC_{ref} para $\alpha 7$ y de 0,0073 a 0,0283 de la K_i para $\alpha 7$. Estos valores son 35-2000 veces inferiores que los que se habrían previsto si se hubiese conseguido la eficacia cuando la concentración libre en plasma hubiera

alcanzado las concentraciones K_i o EC_{ref} . Cuando se realiza un cálculo similar para la dosis de 1,0 mg (libre en plasma de 0,237-1,06 nM) estos valores fraccionarios de las concentraciones K_i y EC_{ref} son de 0,0015 a 0,0067 (EC_{ref}) y de 0,0237 a 0,106 (K_i). Estos valores son 9,4-667 veces inferiores a lo esperado.

Vida media de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en humanos

- 5 La Tabla 2 representa los datos de vida media ($t_{1/2}$) para (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-obtenidos a partir de especies preclínicas así como la vida media en humanos determinada en ensayos clínicos.

Tabla 2

Especies	Vía de administración	Dosis	$t_{1/2}$
Ratón	i.v.		n/a*
Rata	i.v.	1 mg/kg	2,77 h
Pero	i.v.	0,5 mg/kg	5,39
Dog	i.v.	3 mg/kg	13
Humano	p.o.	1 mg	50,1-70,1

* (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida fue inestable en el plasma de ratón y no se pudo calcular exactamente tal vida media ($t_{1/2}$)

- 10 La vida media determinada en rata y en perro sugerían una vida media humana mucho más corta que la vida media observada de 60 h (el escalado alométrico inicial sugería una vida media de aproximadamente 8 horas). La vida media inesperadamente larga en humanos tiene varias ventajas. Permite una dosificación una vez al día. El fármaco también tendrá un pequeño rango dinámico en plasma durante el curso del día (aproximadamente un 15-20%). Por lo tanto, si un paciente se pierde una dosis diaria, el nivel en plasma y el consecuente nivel cerebral no se alterarán en gran medida. Esto significa que los efectos beneficiosos del fármaco serán menos dependientes del seguimiento cuidadoso de un programa de dosificación específico. En tercer lugar, la larga vida media y la lenta eliminación también significan que la dosis final será menor de la esperada. Esto se observa fácilmente al prestar atención a los valores de C_{max} del Día 1 frente al Día 21. Los valores de C_{max} del Día 21 son aproximadamente 3,6 - 4,2 veces mayores que los valores del Día 1. Esta relación se traducirá en una dosis que es 3,6-4,2 veces inferior que la que se habría esperado normalmente debido a esta acumulación favorable.

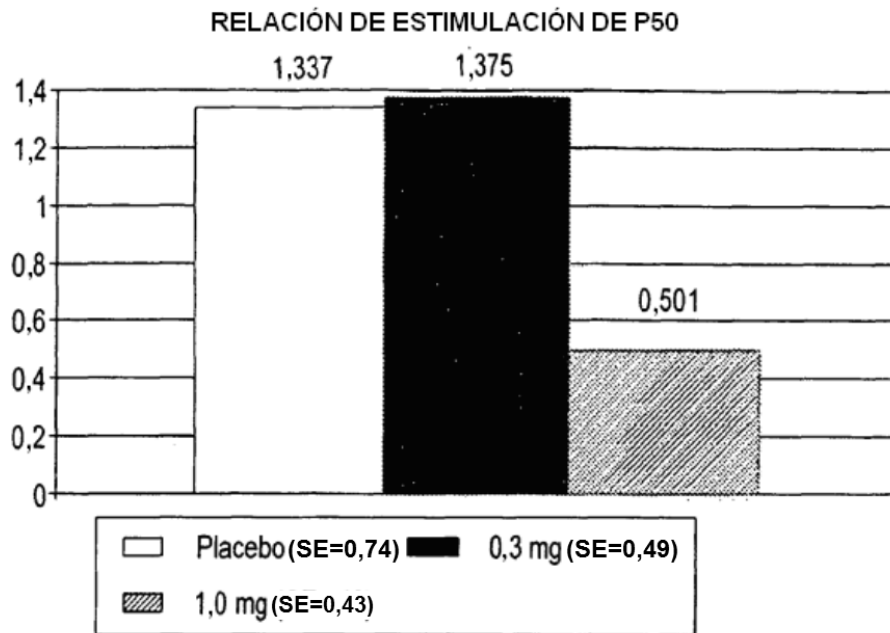
Referencias

- 20 Adler, L.E., Hoffer, L.D., Wiser, A., Freedman, R., 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150, 1856-1861.
- Adler, L.E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J.G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., Nagamoto, H., Bickford, P., Leonard, S., Freedman, R., 1998. Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24, 189-202.
- 25 Baldeweg, T., Wong, D., Stephan, K.E., 2006. Nicotinic modulation of human auditory sensory memory: Evidence from mismatch negativity potentials. *Int J Psychophysiol* 59, 49-58.
- Boutros, N.N., Overall, J., Zouridakis, G., 1991. Test-retest reliability of the P50 mid-latency auditory evoked response. *Psychiatry Res* 39, 181-192.
- 30 Dalebout, S.D., Fox, L.G., 2001. Reliability of the mismatch negativity in the responses of individual listeners. *J Am Acad Audiol* 12, 245-253.
- de Wilde, O.M., Bour, L.J., Dingemans, P.M., Koelman, J.H., Linszen, D.H., 2007. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: differences in methodology between research groups. *Schizophr Res* 97, 137-151.
- 35 Dierks, T., Frolich, L., Ihl, R., Maurer, K., 1994. Event-related potentials and psychopharmacology. Cholinergic modulation of P300. *Pharmacopsychiatry* 27, 72-74.
- Dunbar, G., Boeijinga, P.H., Demazieres, A., Cisterni, C., Kuchibhatla, R., Wesnes, K., Luthringer, R., 2007. Effects of TC-1734 (AZD3480), a selective neuronal nicotinic receptor agonist, on cognitive performance and the EEG of young healthy male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 191, 919-929.
- 40 Duncan, E., Madonick, S., Chakravorty, S., Parwani, A., Szilagyi, S., Efferen, T., Gonzenbach, S., Angrist, B., Rotrosen, J., 2001. Effects of smoking on acoustic startle and prepulse inhibition in humans.

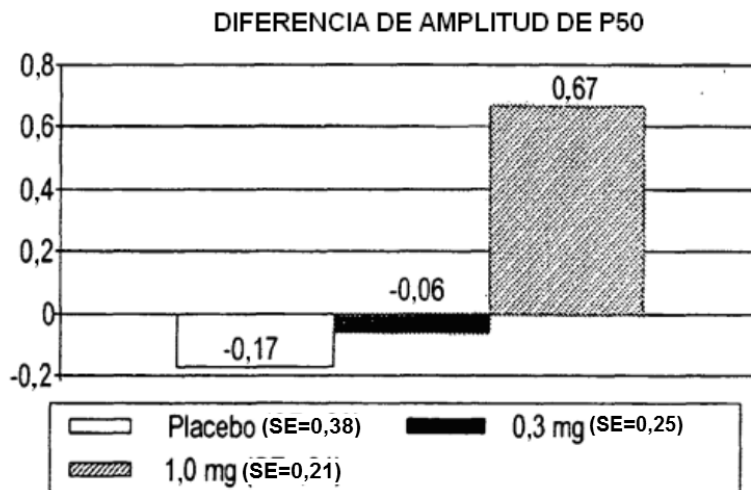
- Psychopharmacology (Berl) 156, 266-272.
- Easton, C.J., Bauer, L.O., 1997. Beneficial effects of thiamine on recognition memory and P300 in abstinent cocaine-dependent patients. *Psychiatry Res* 70, 165-174.
- 5 Freedman, R., Leonard, S., Gault, J.M., Hopkins, J., Cloninger, C.R., Kaufmann, C.A., Tsuang, M.T., Farone, S.V., Malaspina, D., Svrakic, D.M., Sanders, A., Gejman, P., 2001.
- Linkage disequilibrium for schizophrenia at the chromosome 15q13-14 locus of the alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene (CHRNA7). *Am J Med Genet* 105, 20-22.
- Fuerst, D.R., Gallinat, J., Boutros, N.N., 2007. Range of sensory gating values and test-retest reliability in normal subjects. *Psychophysiology* 44, 620-626.
- 10 Heinrichs, R.W., 2004. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 28, 379-394.
- Kaga, K., Harrison, J.B., Butcher, L.L., Woolf, N.J., Buchwald, J.S., 1992. Cat 'P300' and cholinergic septohippocampal neurons: depth recordings, lesions, and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *Neurosci Res* 13, 53-71.
- 15 Katada, E., Sato, K., Sawaki, A., Dohi, Y., Ueda, R., Ojika, K., 2003. Long-term effects of donepezil on P300 auditory event-related potentials in patients with Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16, 39-43.
- Maurer, T., DeBartolo, D., Tess, D., and Scott, D., 2005. The relationship between the exposure and non-specific binding of thirty-three central nervous system drugs in mice. *Drug Metabolism and Disposition* 33, 175-181.
- 20 Naatanen, R., Alho, K., 1995. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr* 7, 315-320.
- Olincy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G.O., Leonard, S., Stevens, K.E., Stevens, J.O., Martin, L., Adler, L.E., Soti, F., Kem, W.R., Freedman, R., 2006. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63, 630-638.
- 25 Potter, D., Summerfelt, A., Gold, J., Buchanan, R.W., 2006. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 32, 692-700.
- Sandman, C.A., Patterson, J.V., 2000. The auditory event-related potential is a stable and reliable measure in elderly subjects over a 3 year period. *Clin Neurophysiol* 111, 1427-1437.
- 30 Schall, U., Johnston, P., Todd, J., Ward, P.B., Michie, P.T., 2003. Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs. *Neuroimage* 20, 729-736.
- Trainor, G., 2007. The importance of plasma protein binding in drug discovery. *Expert Opinion in Drug Discovery* 2: 51-64.
- Turetsky, B.I., Calkins, M.E., Light, G.A., Olincy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R., 2007. Neurophysiological end-dopphenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 33, 69-94.
- 35 Umbricht, D., Krljes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 76, 1-23.
- Werber, A.E., Klein, C., Rabey, J.M., 2001. Evaluation of cholinergic treatment in demented patients by P300 evoked related potentials. *Neurol Neurochir Pol* 35 Suppl 3, 37-43.

REIVINDICACIONES

- 5 1. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en la mejora de la cognición de un paciente que sufre enfermedad de Alzheimer o esquizofrenia en el que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra al paciente a una dosis diaria oral de 0,1 mg - 3 mg.
- 10 2. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha dosis diaria oral es de 0,3 mg - 3 mg.
- 15 3. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que dicha dosis diaria oral es de 1 mg - 3 mg.
- 20 4. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha dosis diaria oral es 0,3 mg, 1 mg, 2 mg o 3 mg.
- 25 5. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha esquizofrenia se selecciona entre la de tipo paranoide, la de tipo desorganizado, la de tipo catatónico o la de tipo indiferenciado.
- 30 6. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha sal se selecciona entre hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, monohidrato de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, o solvato de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
- 35 7. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha sal es hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
- 40 8. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha sal es monohidrato de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.
9. (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una composición farmacéutica que comprende dicha (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha composición farmacéutica es una composición de dosis unitaria.



Relación de estimulación media de P50 ajustada a línea base (T/C) en función de la asignación de grupo [F = 1,16, P = 0,36]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo



Diferencia media de P50 ajustada a línea base (C-T) en función de la asignación de grupo [F = 3,97, P = 0,07]. Los errores estándar de cada medida se indican en la leyenda. Las barras representan, de izquierda a derecha, placebo, 0,3 mg de compuesto de ensayo, y 1,0 mg de compuesto de ensayo

FIGURA 1

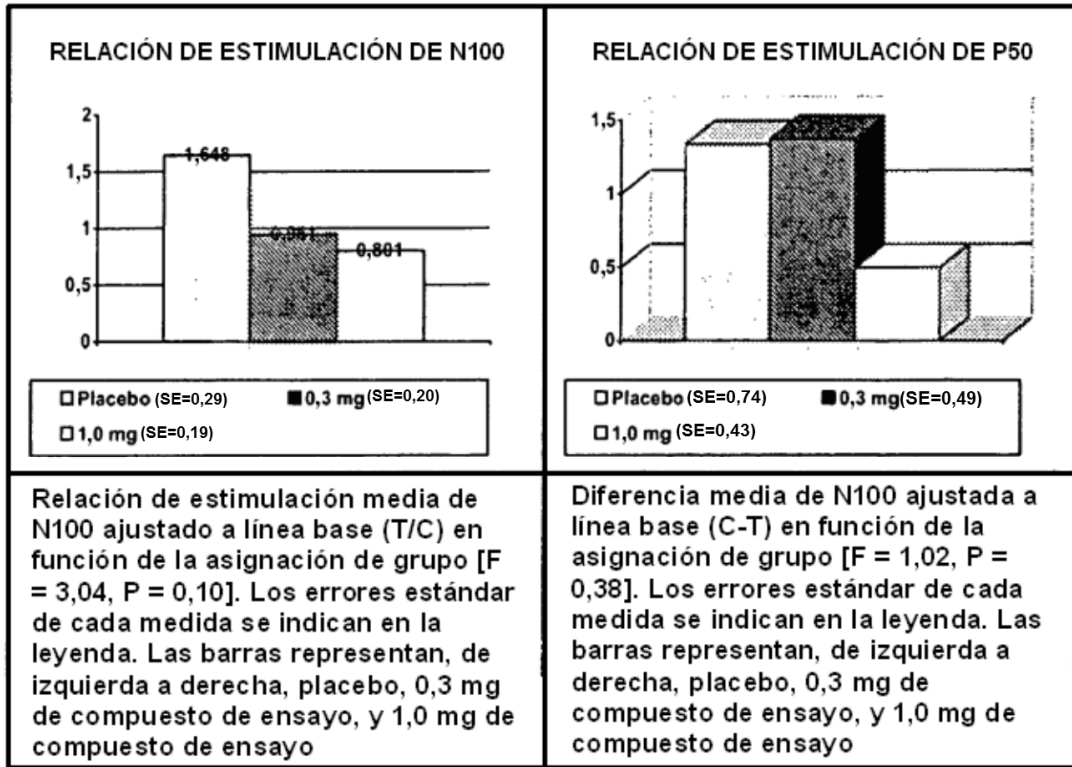
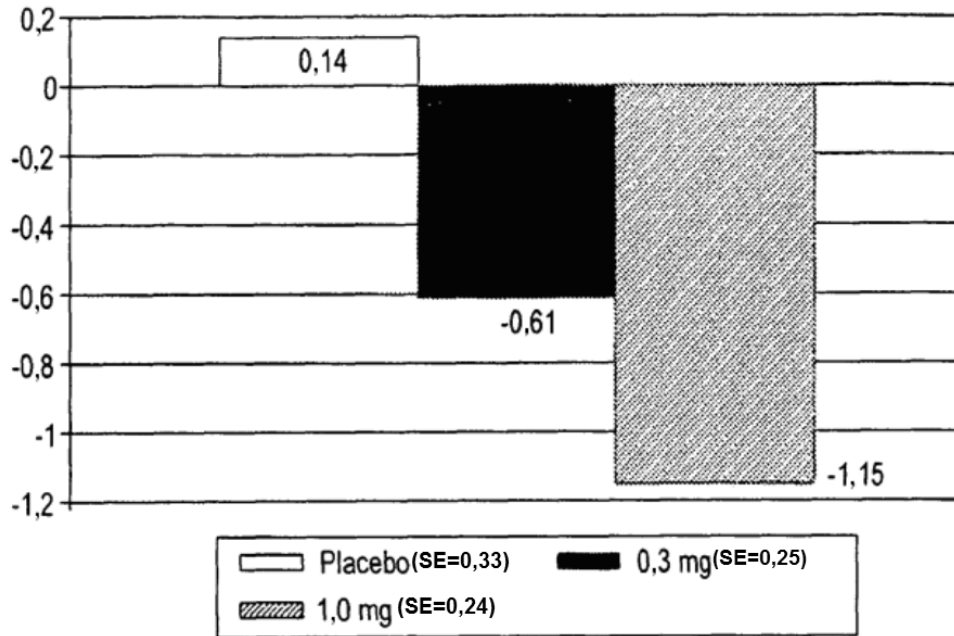


FIGURA 2

AMPLITUD ACUMULADA DE MMN
(POCO FRECUENTE-FRECUENTE)



AMPLITUD DE P300
(PICO - TENSIÓN DE PREESTÍMULO)

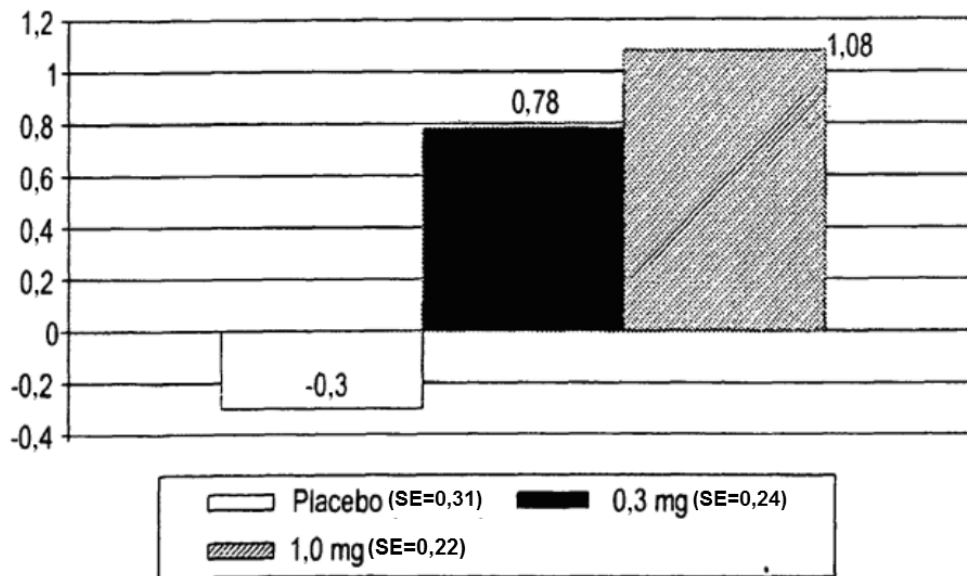


FIGURA 3