

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 016**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2009** E 15151165 (6)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018** EP 2889033

54 Título: **Tratamiento de los síntomas negativos de la esquizofrenia 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:

**19.06.2018**

73 Titular/es:

**FORUM PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
225 Second Avenue  
Waltham, MA 02451 , US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 673 016 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 los síntomas negativos de la esquizofrenia con (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma

## Antecedentes

5 Los receptores de acetilcolina nicotínicos (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 de acetilcolina nicotínicos centrales están implicados en el aprendizaje y la memoria. Los receptores de acetilcolina nicotínicos del subtipo alfa7 son predominantes en el hipocampo y la corteza cerebral.

10 El documento WO 2003/055878 describe una variedad de agonistas del nAChR alfa7 que se dice que son útiles para mejorar el conocimiento. El documento WO 2003/055878 sugiere que ciertos agonistas del nAChR alfa7 son útiles para mejorar la percepción, la concentración, el aprendizaje o la memoria, especialmente después de deterioros cognitivos como los que se producen, por ejemplo, en situaciones/enfermedades/síndromes tales como deterioro cognitivo leve, deterioros del aprendizaje y la memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y ciertos otros trastornos cognitivos. Entre los compuestos descritos están la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

## Sumario

20 La materia que se reivindica es la (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 sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en un método de tratamiento de un individuo que sufre los síntomas negativos de la esquizofrenia, en donde 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 en una dosis diaria de 0,1 mg - 3 mg. 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. Así, la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma se pueden usar en dosis inesperadamente bajas mejoran el conocimiento en individuos que sufren deterioro de el conocimiento y en individuos sanos (es decir, individuos que no están sufriendo un déficit cognitivo evidente). Por ejemplo, se puede usar para mejorar el conocimiento en pacientes que sufren enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia y otros trastornos tales como otras enfermedades neurodegenerativas (p. ej., enfermedad de Huntington o enfermedad de Parkinson) y trastorno de déficit de atención. Se puede usar para tratar ciertos trastornos, p. ej., enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (p. ej., de tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico y tipo indiferenciado), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, síntomas positivos de esquizofrenia, síntomas negativos de esquizofrenia, en 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, 0,5, 0,3 mg o incluso 0,1 mg. El compuesto se puede usar para mejorar uno o más aspectos del conocimiento, p. ej., uno o más de: función ejecutiva, memoria (p. ej., memoria de trabajo), conocimiento social, aprendizaje visual, aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento.

40 Se describen en la presente métodos para tratar a un paciente al administrar una composición farmacéutica que comprende (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en 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 del conocimiento (p. ej., capacidad visual motriz, aprendizaje, retardo de la memoria, atención, memoria de trabajo, aprendizaje visual, velocidad de procesamiento, vigilancia, aprendizaje verbal, función visual motriz, conocimiento social, memoria a largo plazo, función ejecutiva, etc.). Los métodos se pueden usar para tratar: enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia (p. ej., tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico y tipo indiferenciado), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, síntomas positivos de esquizofrenia o síntomas negativos de esquizofrenia.

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

"Ingrediente farmacéutico activo" se define como bien 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.

Donde el solvato representa una relación estequiométrica de 0,1 a 10 moléculas de disolvente en comparación con hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida o (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-

il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida. Moléculas de disolvente incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, 1,4-dioxano, etanol, isopropanol o acetona. En algunos casos, el agua es el solvato preferido.

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

"EC<sub>ref</sub>" es la concentración de fármaco que provoca una respuesta igual en ovocitos transfectados con receptor alfa7 humano clonado en acetilcolina 50 µM. La estimulación máxima del receptor alfa7 humano clonado se produce a una concentración >250 µM de acetilcolina.

## 10 Figuras

La FIGURA 1 representa los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de prueba sobre la regulación de P50. El panel izquierdo representa la relación de regulación de P50 media ajustada al valor de referencia (T/C) como una función de la asignación al grupo [F=1,16, P=0,36]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras (de izquierda a derecha) representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba. El panel derecho representa la diferencia de P50 media ajustada al valor de referencia (C-T) como una función de la asignación al grupo [F=3,97, P=0,07]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba

La FIGURA 2 representa los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de prueba sobre la regulación de P100. El panel izquierdo representa la relación de regulación de N100 media ajustada al valor de referencia (T/C) como una función de la asignación al grupo [F=3,04, P=0,10]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba. El panel derecho representa la diferencia de N100 ajustada al valor de referencia (C-T) como una función de la asignación al grupo [F=1,02, P=0,38]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba.

La FIGURA 3 representa los resultados de un estudio sobre el efecto del compuesto de prueba sobre la amplitud MMN y la amplitud de P00. El panel izquierdo representa MMN como una función de la asignación al grupo [F=4,96, P=0,02]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba. El panel derecho representa la amplitud de P300 (en microvoltios con relación al voltaje anterior al estímulo) medida en cuero cabelludo Pz en una respuesta provocada por un estímulo raro pero no atendido. Efecto de asignación al grupo: F=6,88, P=0,008. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba.

## 35 Descripción detallada

Se describen posteriormente ensayos clínicos en seres humanos que demuestran que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida provoca efectos positivos sobre el conocimiento a una dosis inesperadamente baja de 1 mg o menos. Los efectos positivos se observan tanto en pacientes que sufren esquizofrenia como en sujetos normales. También se describen posteriormente estudios que muestran que la concentración libre de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida en seres humanos administrada en una dosis diaria de 1 mg (de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida) es al menos un orden de magnitud inferior que la que se espera requerir para ejercer un efecto positivo sobre la función cognitiva o puede mejorar respuestas electrofisiológicas sensoriales que se correlacionan con el comportamiento cognitivo y funcional en pacientes con esquizofrenia. También se describen posteriormente estudios que demuestran que esa (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida tiene una semivida inesperadamente prolongada en seres humanos en comparación con la esperada basándose en estudios preclínicos en animales.

Debido a que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida puede mejorar el conocimiento a una concentración plasmática libre inesperadamente baja, es menos probable que provoque efectos secundarios dañinos por sí misma y es menos probable que exhiba interacciones dañinas con otros fármacos. Debido a la concentración plasmática libre inesperadamente baja requerida y la semivida prolongada, se espera que la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida tenga propiedades farmacológicas esperadas. Estas propiedades incluyen un alto margen de seguridad y un régimen de dosificación favorable (p. ej., dosificación de una vez al día), ambos de los cuales son muy ventajosos para tratar pacientes con defectos cognitivos así como pacientes que se requiere que tomen medicaciones adicionales.

Efecto sobre el conocimiento en pacientes con esquizofrenia

Los estudios descritos posteriormente demuestran que el hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida puede mejorar respuestas electrofisiológicas sensoriales que se correlacionan con un comportamiento cognitivo y funcional mejorado en pacientes con esquizofrenia. Estos efectos se observaron con una dosis diaria tan baja como 0,3 mg.

El deterioro de la capacidad del sistema nervioso central para inhibir información sensorial irrelevante se ha usado durante mucho tiempo como un modelo para la comprensión de déficits de atención observados en pacientes esquizofrénicos. Se han empleado comúnmente dos enfoques para la medida de esta capacidad (véase (Heinrichs, 2004; Potter y cols., 2006; Turetsky y cols., 2007; Umbricht y Krljes, 2005) para revisiones de metaanálisis): (1) el paradigma de regulación sensorial en el que la presentación del estímulo normalmente suprime la respuesta provocada por un estímulo que sigue rápidamente. Los pacientes esquizofrénicos exhiben típicamente menos supresión (regulación) de la segunda respuesta. (2) el paradigma de la extrañeza u orientación en el que un episodio extraño raro o inesperado provoca una respuesta disminuida en pacientes esquizofrénicos debido a que los recursos de atención se enfocan inapropiadamente a aspectos menos destacados del entorno.

Comúnmente, se usan dos respuestas para valorar la actividad cerebral: (1) la respuesta auditiva a P50 provocada por el segundo miembro de un par de clics; y (2) la respuesta de negatividad desigual (MMN) o N2 provocada por un tono puro que se produce raramente sin importancia instruida para el paciente. Se han presentado anomalías tanto en la regulación de P50 como la MMN en pacientes esquizofrénicos. Más adelante, se describen estudios que valoran ambas respuestas en pacientes tratados con sal de hidrocloreto de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida ("el compuesto de prueba"). También se presentan más adelante estudios que valoran la influencia del compuesto de prueba sobre los componentes N100 y P300 de la respuesta provocada. Estos componentes surgen después del componente P50 y están tan relacionados con la atención hacia, y la memoria para, estímulos relevantes para tareas como procesos neurales por los que se filtran estímulos irrelevantes para tareas (Turetsky y cols., 2007; y Sandman y Patterson, 2000).

La neurobiología de la regulación sensorial de P50 está bien documentada en estudios de sujetos humanos y animales. Su regulación se basa intensamente en la integridad del hipocampo y las rutas que proporcionan entrada al hipocampo (Adler y cols., 1998). Por ejemplo, las lesiones de la ruta colinérgica que se origina en el núcleo septal medial alteran la respuesta reguladora, como también los antagonistas de receptores nicotínicos de baja afinidad. Se ha observado que los agonistas colinérgicos, incluyendo la propia nicotina (Adler y cols., 1993; Duncan y cols., 2001), potencian la regulación de P50 (Freedman y cols., 2001; Olincy y cols., 2006).

La neurobiología de la MMN es más compleja. Estudios por imagen sugieren que las cortezas auditivas primaria y secundaria en el lóbulo temporal son importantes para su generación (Naatanen y Alho, 1995). La corteza prefrontal dorsolateral también contribuye (Schall y cols., 2003). Los sistemas neurotransmisores subyacentes a la MMN están poco estudiados y son en gran parte desconocidos. Sin embargo, como es el caso para P50, los sistemas colinérgicos nicotínicos parecen importantes (Baldeweg y cols., 2006; Dunbar y cols., 2007).

La sensibilidad de P300 y N100 a compuestos colinérgicos se conoce desde hace muchos años (Dierks y cols., 1994; Kaga y cols., 1992). Diversos antagonistas colinérgicos -- tales como escopolamina -- reducen profundamente las amplitudes de estos componentes. En contraste, los componentes son notablemente mejorados en la amplitud por inhibidores de colinesterasa (Katada y cols., 2003; Werber y cols., 2001) y otros compuestos que potencian la actividad colinérgica (Easton y Bauer, 1997).

La prueba descrita anteriormente se usaron para estudiar el efecto del compuesto de prueba sobre el conocimiento en pacientes que sufren esquizofrenia. Antes de la prueba, el paciente se dosificaron con: 1 mg del compuesto de prueba diariamente, 0,3 mg del compuesto de prueba diariamente o se les administró un placebo durante 20 días. Los sujetos se probaron como se describe anteriormente.

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

Las respuestas EEG a los clics se amplificaron hasta una ganancia de 10 K y se filtraron (paso de banda=3-30 Hz, atenuación 12 db). Se recogieron de 63 electrodos de estaño colocados mediante una tapa de electrodos (Compumedics Neuroscan, Inc.). Electrodos adicionales del mismo tipo se aplicaron a la mitad de la frente (tierra) y en una orientación vertical por encima y por debajo del ojo izquierdo. Las impedancias entre electrodos se mantuvieron por debajo de 10 kOhms. Todos los registros se realizaron con el sujeto sentado derecho y relajado pero despierto.

Las señales EEG y de movimientos oculares se muestrearon mediante un convertidor de analógico programado para retener actividad EEG desde los 50 ms precedentes hasta los 325 ms siguientes al comienzo del clic. La

velocidad de muestreo era 1000 Hz. Las señales digitalizadas se almacenaron en una base de datos para el análisis posterior.

Los 150 barridos de las respuestas S1 y S2 se cribaron y los barridos con desviaciones de voltaje mayores de 100 microvoltios en los canales de movimiento ocular se rechazaron. Los barridos aceptados restantes se formaron en promedios de puntos temporales. Aunque con enmascaramiento con respecto a la asignación al grupo, el investigador examinaba visualmente las formas de onda potenciales provocadas en la zona del electrodo FCz. Cuando fuera posible, el investigador identificaba un seno negativo inmediatamente antes de la P50, la propia P50 y el siguiente componente N100. Ciertamente es que un componente P50 distinto podría no ser visualmente identificado en todos los pacientes en todos los puntos temporales. En esos casos, los datos se codificaron como ausentes.

La amplitud de la respuesta P50 se calculó como la diferencia de voltaje entre el pico de P50 y el seno negativo precedente. A continuación, se calculó la relación de regulación de P50 (Olincy y cols., 2006) como la amplitud de la respuesta P50 al segundo estímulo (de prueba) dividida por la amplitud de la respuesta P50 al primer estímulo (acondicionador). Un estímulo regulador pequeño se considera normal u óptimo. También se midió la diferencia de amplitudes P50 (Fuerst y cols., 2007). Era la amplitud de la respuesta P50 al estímulo acondicionador menos la amplitud de la respuesta P50 al estímulo de prueba. Una diferencia de amplitudes P50 grande indica una regulación normal.

La amplitud de N100 se calculó como el voltaje máximo de N100 menos el voltaje medio durante el breve período de preestimulación de 50 ms. Como era el caso para P50, las respuestas N100 a los estímulos acondicionadores y de prueba se calcularon como relaciones así como diferencias.

Los componentes MMN y P300 eran provocados durante la llamada secuencia extraña. La secuencia de estímulos era una serie de tonos puros calibrados inferior (500 Hz) y superior (1000 Hz) presentados a una velocidad de 1 tono por 0,6 s. Los tonos tenían una duración de 50 ms, 50 dB por encima del nivel auditivo y estaban intercalados aleatoriamente. El tono calibrado superior era el episodio extraño. A través de la serie de 600 tonos, se presentaba con una probabilidad de 0,2. El otro tono se presentaba con la probabilidad complementaria de 0,8. Los pacientes fueron instruidos para ignorar los tonos y en cambio atender a una revista sostenida en el regazo.

Durante la tarea, la actividad EEG y EOG se digitalizó a una velocidad de 500 Hz por canal durante los 50 ms precedentes y los 500 ms siguientes al comienzo del estímulo. Los experimentos contaminados por parpadeos o movimientos oculares se eliminaron. Un programa fuera de línea filtraba digitalmente (paso de banda=0,1-30 Hz, atenuación 12 db) respuestas a los episodios raros y frecuentes y construía respuestas medias relacionadas con los episodios para cada electrodo. En el electrodo FCz, la MMN se midió mediante un algoritmo automatizado que computaba la amplitud sumada, con relación al valor de referencia anterior al estímulo, a lo largo de un espacio de tiempo de 100-200 ms después de los comienzos de los tonos raros (extraños) y frecuentes. A continuación, la MMN se recalculó como la diferencia de voltaje entre estas respuestas. La amplitud de P300 se midió en la zona del electrodo Pz como la amplitud máxima entre 250 y 500 ms después del comienzo del estímulo.

El plan para el análisis de las medidas de EEG se desarrolló antes de romper el enmascaramiento. SE basaba en el diseño de estudio que implicaba 3 grupos (n=8 dosis alta, n=8 dosis moderada, n=4 placebo) y 4 puntos temporales (1 antes del fármaco + 3 después del fármaco). El plan ofrecía varias estrategias alternativas basadas en lo completo y la calidad de los registros. Desgraciadamente, en el caso del estudio de regulación P50/N100, era necesario descartar a varios pacientes y puntos de asignación posteriores al tratamiento del análisis debido a que, en esos casos, una forma de onda P50 no era identificable y por lo tanto no se podía medir. Esta problema se ha conocido en la bibliografía pero no se ha analizado tan abiertamente y frecuentemente como desearía un científico escéptico. Para el análisis de P50 y N100, se adoptó la estrategia 1b: "Si muchos puntos de datos después del fármaco faltan/están corruptos, entonces los puntos de datos posteriores al fármaco restantes se promediarán juntos para crear un solo punto de datos posteriores al fármaco". Desgraciadamente, el número significativo de P50's ausentes o no medibles eliminaba otras de las opciones de análisis de los presentes inventores, en donde se espera enfocarse al subgrupo de pacientes que mostraban la regulación sensorial más pobre en el valor de referencia y podrían mostrar la mejora más intensa en la regulación después del tratamiento. De los 12 pacientes que proporcionaban respuestas P50 válidas y medibles, 2 estaban en el grupo del placebo y 5 estaban en cada uno de los dos grupos con dosis de ingrediente activo.

La Figura 1 presenta los resultados de análisis simples de covarianza en los que todos los puntos temporales durante el período de tratamiento con datos válidos se promediaban conjuntamente para dar un solo valor. Este valor se ajustó a continuación al someterlo a regresión frente al valor de referencia y estimar un nuevo valor como si todos los pacientes poseyeran el mismo valor de referencia. A continuación, se realizó una prueba F simple. Para apoyar la suposición de ausencia de diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el valor de referencia (es decir, antes del tratamiento), se efectuaron ANOVAs simples que evaluaban el efecto del tratamiento sobre todos los componentes potenciales provocados analizados actualmente. En ningún caso el tratamiento afectaba significativamente al valor de referencia. El panel izquierdo de la Figura 1 muestra una reducción (es decir, normalización) no significativa [ $F=1,16$ ,  $P=0,36$ ] de la relación de regulación de P50 entre pacientes que recibían la dosis de 1,0 mg del compuesto de prueba. En contraste, el panel derecho de la Figura 1 muestra la diferencia de

amplitud de P50 - una métrica con fiabilidad superior. Asimismo, muestra normalización a la dosis alta. Sin embargo, en este caso, el cambio se aproxima a la significación estadística [F=3,97, P=0,07].

5 La Figura 2 presenta un análisis idéntico de la relación de regulación y la diferencia de amplitud de N100. Aquí, la relación de regulación demuestra un efecto más fiable de la medicación [F=3,04, P=0,10] que la diferencia de amplitud [F=1,02, P=0,38]. En el panel izquierdo de la Figura 2, la normalización es sugerida por una puntuación inferior. En el panel derecho de la Figura 2, la normalización está indicada por la dirección opuesta de cambio.

10 La amplitud de MMN y P300 refleja la activación de múltiples rutas precorticales y corticales sensibles a la novedad del estímulo, la memoria a corto plazo y la atención. La MMN se calculó como la diferencia de voltaje a lo largo de 100-200 ms después del comienzo del estímulo entre las respuestas a los estímulos raros y frecuentes. Una MMN más negativa sugiere una función cognitiva normal. P300 no es totalmente independiente de MMN. P300 se calculó como la amplitud máxima con relación al voltaje medio de la forma de onda durante el período de 50 ms anterior al estímulo. Una respuesta P300 más positiva es indicativa de una función cognitiva mejorada. P300 tiene amplitud máxima cuando el estímulo provocador es tanto raro como relevante para la tarea (es decir, atendido). En el presente estudio, el estímulo raro no era relevante para la tarea. De hecho, el paciente era instruido para no realizar ninguna tarea e ignorar los estímulos. Por lo tanto, en el presente estudio, la amplitud de P300 es muy pequeña en comparación con las amplitudes registradas bajo condiciones de tareas activas. El presente componente P300 es más similar al P300a pequeño generado frontalmente descrito por Knight y colaboradores que al P300b grande generado parietalmente descrito en la mayoría de los estudios de disfunción de la atención en la esquizofrenia.

20 En el análisis de P50 y N100, el valor de referencia era la covariable y todos los valores obtenidos durante el período de tratamiento se promediaron conjuntamente. La pérdida de datos procedentes de los componentes MMN y P300 inidentificables era mínima. Estos análisis se efectuaron sobre datos obtenidos de n=4 pacientes tratados con placebo, n=7 pacientes tratados con 0,3 mg del compuesto de prueba y n=8 pacientes tratados con 1,0 mg del compuesto de prueba.

25 La Figura 3 muestra los resultados del análisis de las amplitudes de MMN y P300 durante la prueba de extrañeza. Ambos componentes potenciales provocados eran sensibles al compuesto de prueba en la dirección predicha: MMN [F=4,96, P=0,02]; P300 [F=6,88, P=0,008]. De un modo dependiente de la dosis, el compuesto de prueba incrementaba las amplitudes de MMN y P300.

30 A pesar del pequeño número de pacientes incluidos en este experimento, el análisis revelaba varios resultados significativos o marginalmente significativos. Las dosis tanto de 0,3 mg como de 1,0 mg del compuesto de prueba provocaban componentes P300 y MMN significativamente ( $p < 0,05$ ) mayores que los observados bajo la condición de placebo. Los efectos del compuesto de prueba sobre un componente anterior del componente de respuesta provocada (es decir, el P50) se limitaban a la dosis más alta, 1,0 mg, y no eran técnicamente significativos ( $p = 0,1$ ). Estos resultados indican que se anticipa que tanto la dosis de 0,3 mg como la de 1,0 mg del compuesto de prueba son eficaces para tratar la esquizofrenia.

35 La sensibilidad o insensibilidad relativa de diversos componentes de la respuesta provocada al compuesto de prueba 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 neurales e inervación por aferentes colinérgicos. En efecto, los dos componentes (MMN y P300) que son más sensibles al compuesto de prueba se generan o modulan mediante rutas corticales frontales que reciben alimentación de fibras colinérgicas del tronco encefálico. En contraste, el P50 se genera subcorticalmente.

### Efecto sobre el conocimiento en sujetos normales

El impacto del compuesto de prueba sobre el conocimiento en sujetos normales se valoró según se describe a continuación. En estos estudios, los sujetos se trataron con el compuesto de prueba disuelto en zumo de arándanos.

50 El impacto del compuesto de prueba sobre el conocimiento en sujetos normales se valoró en un estudio de SAD (dosis ascendente simple) con la prueba de sustitución de dígitos por símbolos (DSST). Utilizando esta prueba, se observó que el compuesto de prueba tenía efectos procognitivos con una dosis diaria tan baja como 1 mg. Esto es inesperado ya que no se entiende que los inhibidores de acetilcolina esterasa, que activa indirectamente el receptor alfa7 al incrementar los niveles de acetilcolina, exhiban efectos procognitivos en un sujeto normal e incluso no se entiende que exhiban efectos procognitivos en pacientes con deterioro cognitivo después de una sola dosis. Los efectos positivos del compuesto de prueba en la DSST indican un efecto beneficioso sobre la memoria de trabajo y la memoria ejecutiva.

60 En los estudios de MAD (dosis ascendente múltiple), el conocimiento se midió usando pruebas procedentes de la serie CogState (cogstate.com). Utilizando esta prueba, se observó que el compuesto de prueba tenía efectos procognitivos con una dosis diaria tan baja como 1 mg. La serie CogState es una serie cognitiva digital patentada de pruebas medir diversos dominios cognitivos incluyendo: atención, capacidad de identificación, memoria de trabajo,

- memoria visual y función ejecutiva. En estos estudios, se encontró que el compuesto de prueba tenía un impacto positivo sobre: habilidades motrices visuales, aprendizaje, función ejecutiva y memoria retardada. El perfil de la respuesta era único en tanto que el compuesto de prueba tenía 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, en muchos casos, era significativa, siendo los tamaños de los efectos  $> 0,4$  (un tamaño de efecto liminar que comúnmente es aceptado para tener significación clínica). Este perfil terapéutico (efectos procognitivos sobre el aprendizaje y la memoria no verbales y la función ejecutiva sin un efecto estimulante central) indica que el fármaco puede ser muy beneficioso para tratar a pacientes que tienen, como una característica de su afección, síntomas de ansiedad o agitación.
- El hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida muestra efectos en dosis y concentración plasmática libre inesperadamente bajas
- Los estudios descritos anteriormente demuestran que el hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida administrado en una dosis diaria de 1,0 mg o 0,3 mg puede mejorar el conocimiento en pacientes que sufren 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 del conocimiento es sorprendente debido a que a estas dosificaciones la concentración de fármaco libre está muy por debajo de la  $K_i$  del compuesto para unirse al receptor alfa7.
- A fin de que una molécula pequeña ejerza una acción en su diana, a menudo un receptor celular, se debe unir a su diana. Así, en general, se espera que un fármaco de molécula pequeña exhiba actividad cuando la concentración de fármaco libre en la diana (es decir, la concentración de fármaco que está libre y disponible para unirse a la diana) se aproxime a o supere la  $K_i$  del fármaco para la diana. Los estudios han mostrado que en numerosos casos la concentración de fármaco libre en un tejido particular es aproximadamente igual a la concentración de fármaco libre en plasma (Mauer y cols. 2005 y Trainor 2007). Para el cerebro, se considera generalmente que la concentración plasmática libre representa la concentración de fármaco libre máxima posible. La concentración de fármaco libre en plasma ( $[fármaco\ libre]_{plasma}$ ) se determina al medir la concentración de fármaco total en el plasma ( $[fármaco\ total]_{plasma}$ ) y la fracción libre del fármaco, es decir, la fracción del fármaco que no está unida a proteína plasmática ( $f_{u,plasma}$ ):  $[fármaco\ libre]_{plasma} = [fármaco\ total]_{plasma} \times f_{u,plasma}$ . La concentración de fármaco plasmática total y la fracción que se une a proteína plasmática se pueden medir ambas usando técnicas conocidas por los expertos en la especialidad.
- Los estudios sobre la (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida determinaron que la  $EC_{ref}$  para receptor alfa7 humano es aproximadamente 0,158  $\mu M$  y la  $K_i$  (membrana de rata) es aproximadamente 10 nM. Estudios adicionales encontraron los siguientes valores para la fracción libre de fármaco:  $f_{u,plasma}$  de rata = 0,112,  $f_{u,plasma}$  de perro = 0,107,  $f_{u,plasma}$  de ser humano = 0,129.
- Se efectuaron experimentos clínicos en seres humanos de dosis ascendentes múltiples (MAD). La concentración plasmática máxima se determinó y usó para calcular la concentración de fármaco libre máxima que se usaba para determinar la concentración de fármaco libre máxima como una fracción de la  $EC_{ref}$  del fármaco para receptor alfa7 humano y la concentración de fármaco libre máxima como una fracción de la  $K_i$  del fármaco para receptores alfa7 cerebrales de rata. Se determinó que la  $EC_{ref}$ , la concentración de fármaco que provoca una respuesta igual en ovocitos transfectados con receptor alfa7 humano clonado con 50  $\mu M$  de acetilcolina (el ligando endógeno del receptor), era 0,158  $\mu M$ . La  $K_i$  para receptores alfa7 cerebrales de rata era 10 nM.

Tabla 1

Estudio	Día	Dosis	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> total (nM)	C <sub>máx</sub> libre (nM)	Fracción de $\alpha 7$ EC <sub>ref</sub>	Fracción de unión a $\alpha 7$ K <sub>i</sub>
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

5 En experimentos clínicos de dosis ascendente simple y múltiple en seres humanos en pacientes tanto sanos como esquizofrénicos, se observó que una dosis diaria de 0,3 mg y una dosis diaria de 1,0 mg mejoraban la función cognitiva o correlaciones de la función cognitiva. Como se puede observar a partir de la Tabla 1, que presenta un análisis de la concentración de fármaco libre, la dosis de 0,3 mg de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida, produce una concentración plasmática libre máxima de 0,073-0,283 nM que es de 0,005 a 0,0018 de la EC<sub>ref</sub> de  $\alpha 7$  y de 0,0073 a 0,0283 de la K<sub>i</sub> de  $\alpha 7$ . Estos valores son 35-2000 veces inferiores de lo que se habría anticipado si la eficacia se fuera a alcanzar cuando la concentración plasmática libre alcanzara las concentraciones de K<sub>i</sub> o EC<sub>ref</sub>. Cuando se realiza un cálculo similar para las dosis de 1,0 mg (plasma libre de 0,237-1,06 nM) estos valores fraccionados de las concentraciones de K<sub>i</sub> y EC<sub>ref</sub> son de 0,0015 a 0,0067 (EC<sub>ref</sub>) y de 0,0237 a 0,106 (K<sub>i</sub>). Estos valores son 9,4-667 veces inferiores a los esperados.

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

15 La Tabla 2 presenta los datos de semivida ( $t_{1/2}$ ) para (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida obtenida a partir de especies preclínicas así como la semivida en seres humanos determinada en experimentos clínicos.

Tabla 2

Especie	Vía de administración	Dosis	$t_{1/2}$
Ratón	i.v.		n/e*
Rata	i.v.	1 mg/kg	2,77 h
Perro	i.v.	0,5 mg/kg	5,39
Perro	i.v.	3 mg/kg	13
Ser humano	p.o.	1 mg	50,1-70,1

20 \* La (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida no era utilizable en plasma de ratón y como tal no se podía calcular exactamente una semivida ( $t_{1/2}$ )

25 La semivida determinada en rata y perro sugería una semivida en ser humano mucho más corta que la semivida de 60 h observada (el escalado alométrico inicial sugería una semivida de aproximadamente 8 horas). La semivida inesperadamente larga en seres humanos tiene varias desventajas. Permite una dosificación de una vez al día. El fármaco también tendrá un intervalo plasmático dinámico muy pequeño a lo largo del transcurso de un día (aproximadamente 15-20%). Así, si un paciente olvida una dosis diaria, el nivel plasmático y el nivel cerebral consiguiente no se alterarán en un alto grado. Esto significa que los efectos beneficiosos del fármaco dependerán menos de la adhesión cuidadosa a un esquema de dosificación específico. En tercer lugar, la semivida prolongada y la eliminación lenta también significan que la dosis final será inferior que la esperada. Esto se observa fácilmente al

examinar los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  el Día 1 frente al Día 21. Los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  el Día 21 son aproximadamente 3,6 - 4,2 veces superiores que los valores del Día. Esta relación se traducirá en una dosis que es 3,6-4,2 veces inferior que la que se esperaría normalmente debido a esta acumulación favorable.

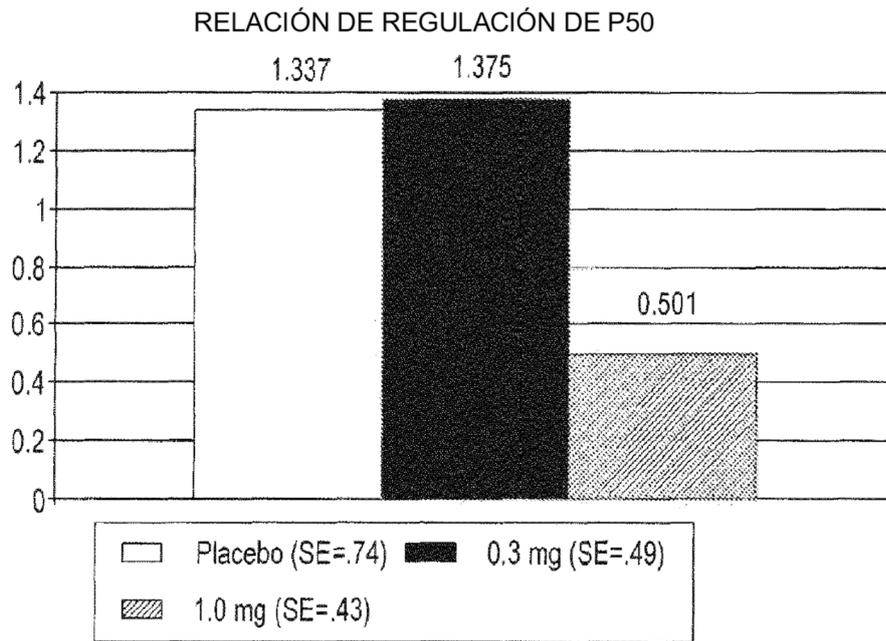
## REFERENCIAS

- Adler, L.E., Hoffer, L.D., Wisner, A., Freedman, R., 1993. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150, 1856-1861.
- 5 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. Esquizofrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24, 189-202.
- 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- Heinrichs, R.W., 2004. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 28, 379-394.
- 35 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.
- 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.
- 40 Naatanen, R., Alho, K., 1995. Generators of electrical and magnetic mismatch responses in humans. *Brain Topogr* 7, 315-320.

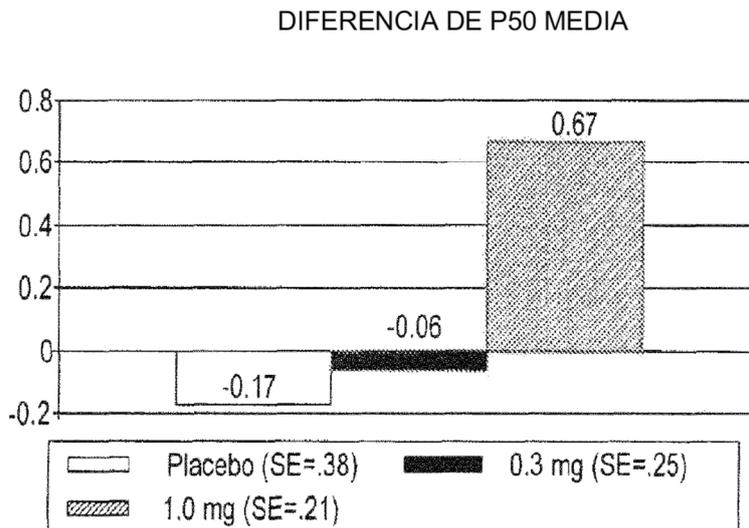
- Olinicy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., Pender, V., Kongs, S., Allensworth, D., Ellis, J., Zerbe, G.O., Leonard, S., Stevens, K.E., Stevens, J.O., Martin, L., Adler, L.E., Soti, F., Kem, W.R., Freedman, R., 2006. Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63, 630-638.
- 5 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.
- 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.
- 10 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., Olinicy, A., Radant, A.D., Swerdlow, N.R., 2007. Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures. *Schizophr Bull* 33, 69-94.
- Umbricht, D., Krljes, S., 2005. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 76, 1-23.
- 15 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 Supl 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 sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para el uso en un método de tratamiento de un individuo que sufre síntomas negativos de esquizofrenia, en donde 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 en un dosis diaria 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 el uso según la reivindicación 1, en donde dicha dosis diaria 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 el uso según la reivindicación 2, en donde dicha dosis diaria 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 el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde dicha dosis diaria 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 el uso según la reivindicación 1, en donde dicha sal se selecciona de 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.
- 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 el uso según la reivindicación 1, en donde dicha sal es 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 el uso según la reivindicación 1, en donde dicha sal es monohidrato de hidrocloreuro de (R)-7-cloro-N-(quinuclidin-3-il)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida.



Relación de regulación de P50 media ajustada al valor de referencia (T/C) como una función de la asignación al grupo [F=1,16, P=0,36]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba.



Diferencia de P50 media ajustada al valor de referencia (C-T) como una función de la asignación al grupo [F=3,97, P=0,07]. Los errores estándar de cada media se apuntan en la leyenda. Las barras de izquierda a derecha representan placebo, 0,3 mg de compuesto de prueba y 1,0 mg de compuesto de prueba.

**FIG. 1**

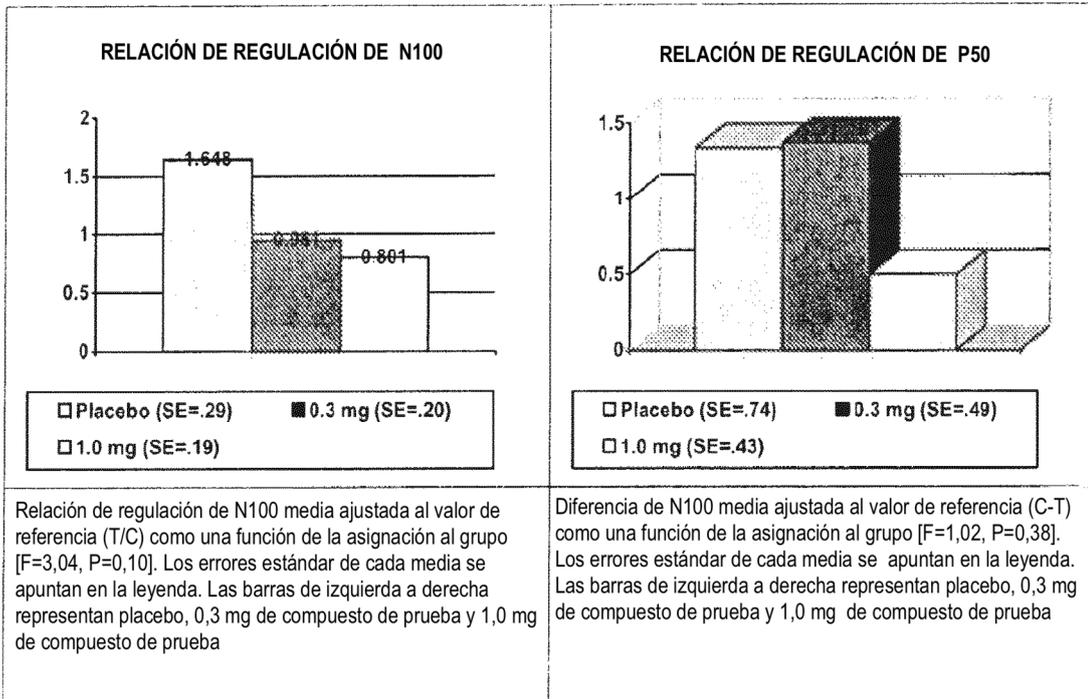


FIG. 2

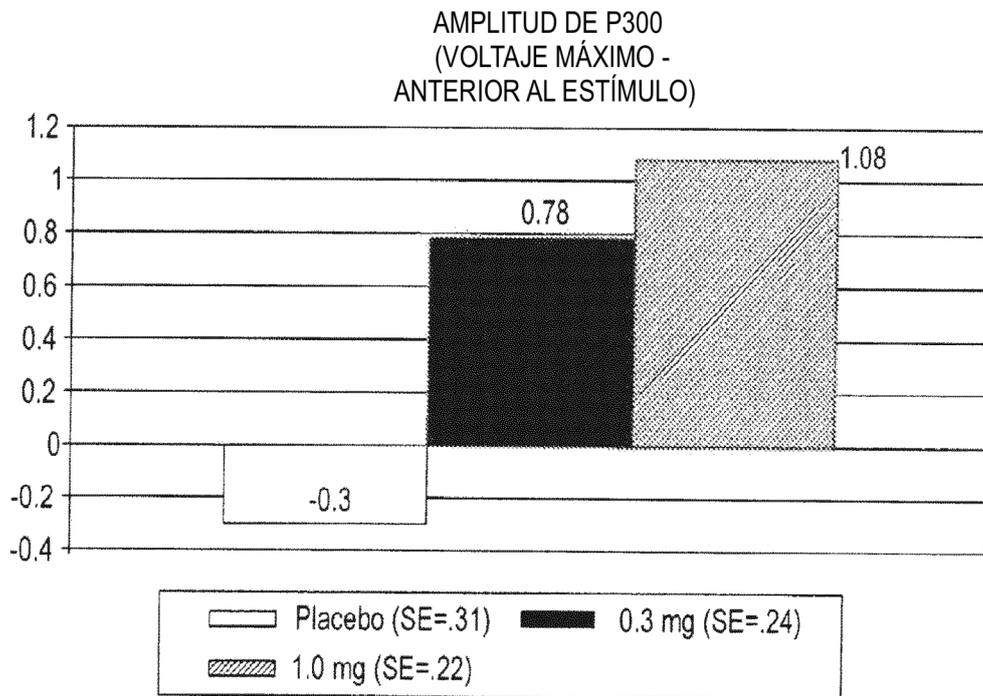
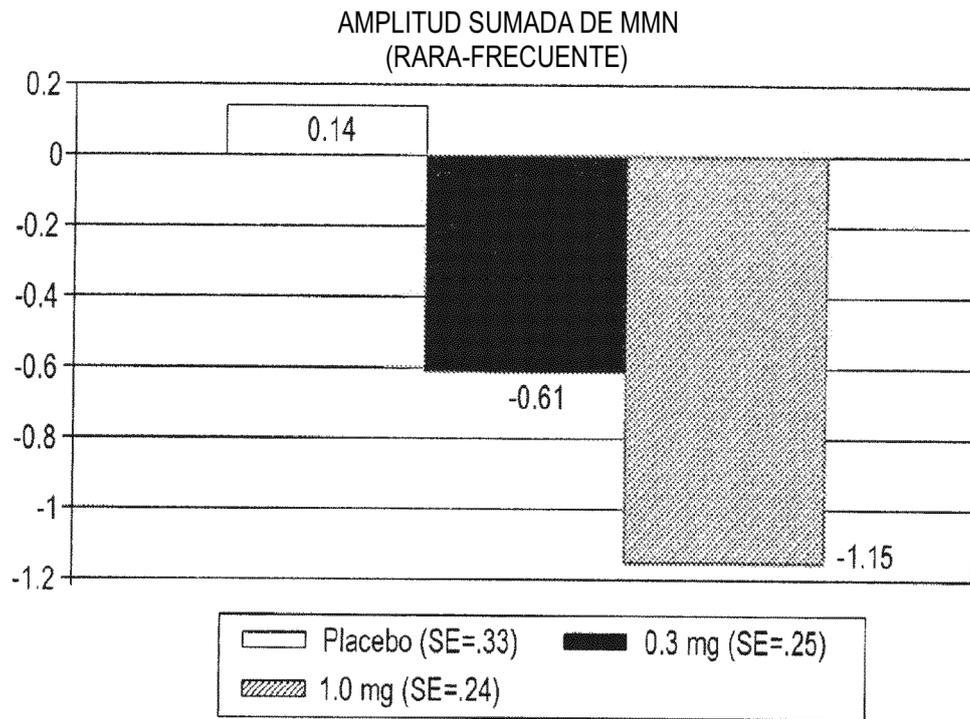


FIG. 3