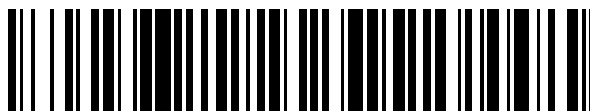


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 300**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2015 PCT/US2015/061114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2016 WO16081472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2015 E 15823415 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3220891**

54 Título: **Formulación sublingual de riluzol**

30 Prioridad:

**21.11.2014 US 201462083094 P**

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

**31.03.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CORIC, VLADIMIR;  
BERMAN, ROBERT, M.;  
VLADYKA, RONALD, SAMUEL;  
SALEH, AMGAD y  
YU, DANNY**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 751 300 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**

Formulación sublingual de riluzol

**5 Referencia a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 62/083,094, presentada el 21 de noviembre de 2014.

**10 Campo técnico**

La presente invención se refiere a la administración sublingual de riluzol y a métodos que usan una formulación sublingual de riluzol.

**15 Antecedentes**

El riluzol (6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina) es un producto farmacéutico que se ha utilizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Véanse, por ejemplo, los documentos US4370338 A, WO2013010015 A2, US2014371277 A, CA2864008 A y EP2228054 A.

20 Recientemente, se ha demostrado que el riluzol tiene otros beneficios clínicos. Por ejemplo, el riluzol administrado por vía oral dosificado dos veces al día a una dosis total de 100 mg puede aliviar o tratar los síntomas y trastornos neuropsiquiátricos, tales como trastornos del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, depresión refractaria, ansiedad obsesiva compulsiva y similares.

25 Sin embargo, dichos efectos neuropsiquiátricos terapéuticos a través de la dosificación oral actual no son evidentes hasta varios días después de la administración, o hasta semanas, y a dosis de 100 mg/día. La presente administración oral está limitada actualmente por una mala solubilidad, absorción variable, tolerabilidad indeseable, que incluye anomalías de la función hepática aumentada y un extenso metabolismo anterior que requiere dosis altas. 30 A pesar de estar aprobado para la ELA, ampliamente investigado en trastornos neuropsiquiátricos y disponible comercialmente desde hace más de 20 años, los efectos clínicamente indeseables del riluzol no se han superado y han limitado su uso. La propiedad intrínseca del fármaco en sí mismo se aleja de la administración sublingual de riluzol. El riluzol tiene una solubilidad muy baja en agua, mala palatabilidad oral, estabilidad química dependiente del pH y entumecimiento intenso o persistente o sensación de ardor en toda la cavidad oral. Las técnicas destinadas a 35 reducir estos efectos indeseables, tales como el uso de agentes quelantes, solo facilitarían la deglución oral y la absorción gástrica en lugar de dar como resultado una absorción sublingual. La administración novedosa de riluzol y sus efectos no se han abordado para mejorar el uso terapéutico, particularmente en el tratamiento neuropsiquiátrico, o para atenuar los efectos adversos indeseables. Desviándose del uso de riluzol sublingual, las vías de administración sublinguales se han limitado a administrar dosis desde el intervalo de microgramos hasta 10 mg.

40 Como tal, se desea una vía alternativa de administración de riluzol para uso terapéutico y clínico extendido.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención se refiere a una formulación sublingual en forma de una composición farmacéutica liofilizada que proporciona adsorción sublingual de riluzol que comprende una cantidad efectiva de riluzol o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, anómero, enantiómero, hidrato o profármaco del mismo, comprendiendo dicha formulación además un aglutinante de comprimido, un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste 50 en manitol y sorbitol como agente de carga y docusato de sodio como agente solubilizante.

De acuerdo con una realización, la formulación sublingual de la invención comprende además un agente aromatizante y/o un edulcorante, por ejemplo, sucralosa.

De acuerdo con una realización, la formulación sublingual de la invención comprende un profármaco de riluzol.

55 La presente invención proporciona: 1) un nuevo método de administración sublingual de riluzol a un sujeto, particularmente a un ser humano, que lo necesite, 2) dosis bajas inesperadas de riluzol que poseen efectos terapéuticos en todas las indicaciones de la enfermedad, incluidos efectos neuropsiquiátricos deseables, y 3) la capacidad de proporcionar una dosis de riluzol mayor de la esperada en una formulación sublingual.

60 La formulación sublingual como se proporciona en la presente invención comprende una cantidad efectiva de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos del mismo. La formulación proporciona suficiente solubilidad para que el riluzol se incorpore en la formulación sublingual a dosis relativamente grandes y se administre sublingualmente. La formulación es, preferentemente, una formulación de 65 disgregación oral modificada de riluzol. Los excipientes, incluyendo manitol, se mezclan, solubilizan con agua y se desairean antes de mezclarlo con el principio farmacéutico activo (o "API"), riluzol, que se ha molido por separado. El

tamaño de partícula del API (D<sub>50</sub>) es inferior a aproximadamente 2 micrómetros. La mezcla se liofiliza por congelación rápida y, a continuación, se deseca por congelación. La formulación tiene buena palatabilidad oral.

En otro aspecto, se desvela un método para tratar una enfermedad de un sujeto mediante la administración de la formulación sublingual. El método comprende proporcionar una formulación sublingual hecha usando el proceso descrito en el presente documento que tiene una cantidad efectiva de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos del mismo, y administrar la formulación a un sujeto para tratar el estado de la enfermedad. El riluzol se administra, preferentemente, en un formato de una vez al día, pero si es necesario, se pueden usar dos o más dosis al día.

El sujeto puede ser un ser humano.

La enfermedad puede ser un trastorno o síntoma neuropsiquiátrico. En particular, el trastorno neuropsiquiátrico puede ser trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, ansiedad social, trastornos del estado de ánimo, trastornos cognitivos, esquizofrenia, demencia, agitación, apatía, ansiedad, psicosis, trastornos de estrés postraumático, irritabilidad, desinhibición, trastornos del aprendizaje, pérdida de memoria, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares, trastorno obsesivo compulsivo, autismo, síndrome de Rett, trastornos de la conducta alimentaria, trastornos de la conducta en DSM-5 y/o combinaciones de los mismos. El estado de la enfermedad también puede incluir trastornos neurodegenerativos, trastornos de dolor, ELA, ataxia cerebelosa, otras ataxias, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobular frontotemporal, delirios, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, drogadicción, tinnitus y retraso mental.

Además, el síntoma neuropsiquiátrico puede ser ansiedad, depresión, estrés, fatiga, sentimientos de pánico, miedo, inquietud, problemas para dormir, manos y/o pies fríos o sudorosos, responsabilidad anímica, manía, alteración de la concentración o atención, problemas cognitivos, obsesiones, compulsiones, conductas repetitivas, agresión, fobias o impedimentos sociales, miedo escénico, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, incapacidad para estar quieto y tranquilo, boca seca, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, náuseas, tensión muscular, mareos, apatía, elación, desinhibición, irritabilidad, deambulación errante, intestino irritable, dolor estomacal, malestar estomacal, diarrea, cambio en los hábitos intestinales, distensión abdominal, gas abdominal, estreñimiento o combinaciones de los mismos.

La cantidad efectiva de riluzol para la formulación sublingual de la presente invención para lograr una dosis terapéutica más baja puede ser menor que la de riluzol administrado por vía oral. Por otro lado, la dosis efectiva de la formulación sublingual del riluzol puede ser aproximadamente del 1 al 95 % de la del riluzol administrado por vía oral.

La formulación sublingual de riluzol puede producir un rápido inicio de acción terapéutica en minutos o un inicio más rápido que la dosis ingerida por vía oral. Adicionalmente, la formulación sublingual de riluzol está asociada con un entumecimiento oral mínimo o nulo. La palatabilidad también es buena y al mismo tiempo resulta en absorción sublingual.

De acuerdo con la presente divulgación, el método de tratamiento de la enfermedad del sujeto mediante la administración de la formulación sublingual puede reducir los efectos secundarios del riluzol, incluso atenúa las anomalías de la función hepática, que se asocian con el riluzol administrado por vía oral. De acuerdo con el presente informe, el método de tratamiento de la enfermedad del sujeto mediante la administración de la formulación sublingual puede reducir la carga total de fármaco necesaria para producir un efecto terapéutico. Una dosis sublingual más baja de la formulación puede producir efectos similares en comparación con una dosis oral más alta o incluso efectos mejorados en comparación con una dosis oral más alta.

La formulación sublingual para tratar los trastornos o síntomas neuropsiquiátricos se puede dosificar a aproximadamente 200 mg/día o menos, a o por debajo de aproximadamente 150 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 100 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 70 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 60 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 50 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 42,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 37,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 35 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 20 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 17,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 15 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 10 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 5 mg/día o a o por debajo de aproximadamente 1 mg/día.

De acuerdo con el método de la presente divulgación, un efecto terapéutico puede comenzar en un plazo de aproximadamente 30 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 20 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 15 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 10 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 5 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 4 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 3 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 2 minutos después de la administración o en un plazo de aproximadamente 1 minuto después de la administración.

El método para tratar una enfermedad de un sujeto mediante la administración de una formulación sublingual puede comprender además el uso de la formulación sublingual, incluyendo un profármaco de riluzol, lo que puede ayudar a minimizar las parestesias o el entumecimiento asociado con el riluzol.

5 En otro aspecto más, se proporciona un método para aliviar o reducir el dolor oral de un sujeto. El método puede comprender administrar una cantidad eficaz de riluzol o de sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, hidratos o profármacos del mismo en la cavidad oral. Como alternativa, un método para aliviar o reducir el dolor oral de un sujeto mediante la administración de una formulación sublingual que comprende una cantidad efectiva de  
10 riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, hidratos o profármacos del mismo.

Aunque la formulación sublingual puede causar entumecimiento o parestesias, el efecto es normalmente nominal y bien tolerado.

15 Un área de tratamiento del dolor oral puede ser a lo largo de una cavidad oral, incluida la superficie superior de la lengua, los labios, el área bucal, la parte posterior de la garganta, la cavidad oral completa o combinaciones de las mismas. Además, el dolor oral para el tratamiento está causado por una infección, inflamación, quemaduras, cortes, dolor de muelas, dolor de encías, aftas, aparatos dentales, procedimientos dentales menores, irritación de la dentadura postiza, cirugía oral, trastornos neurológicos, trastornos de la mucosa, úlceras orales, agentes de  
20 quimioterapia o combinaciones de los mismos.

Un efecto terapéutico comienza en un plazo de aproximadamente 30 minutos después de la administración, en un plazo de 20 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 15 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 10 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 5 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 4 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 3 minutos después de la administración, en un plazo de aproximadamente 2 minutos después de la administración o en un plazo de aproximadamente 1 minuto después de la administración.

30 La formulación sublingual para tratar el dolor oral se puede dosificar a o por debajo de 200 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 100 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 70 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 50 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 42,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 37,5 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 35 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 20 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 15 mg/día, a o por debajo de aproximadamente 10 mg/día o a o por debajo de aproximadamente  
35 5 mg/día.

De acuerdo con varias realizaciones de ejemplo, la formulación sublingual puede tener una  $C_{m\acute{a}x}$  mayor o una  $C_{m\acute{a}x}$  normalizada a dosis mayor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. Por otro lado, la formulación sublingual de la presente invención puede tener un  $T_{m\acute{a}x}$  menor o anterior que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. Además, la formulación sublingual puede tener una AUC mayor por miligramo de riluzol que el riluzol administrado por vía oral. La mayor AUC por miligramo puede medirse en  $AUC_{0-0,5\text{ h}}$  parcial,  $AUC_{0-1\text{ h}}$ ,  $AUC_{0-2\text{ h}}$ ,  $AUC_{0-12\text{ h}}$ ,  $AUC_{0-t}$  o  $AUC_{0-inf}$ .

45 La presente divulgación también proporciona una formulación sublingual que comprende una cantidad eficaz de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos del mismo para tratar el síndrome del intestino irritable. La presente divulgación también proporciona una formulación sublingual que comprende una cantidad eficaz de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos del mismo para tratar cánceres, tales como gliomas, glioblastoma o melanoma. La presente divulgación también proporciona una formulación sublingual que comprende una cantidad eficaz de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables, solvato, anómeros, enantiómeros, hidratos o profármacos del mismo para tratar cánceres en combinación con inmunoterapias (incluso solo o en combinación con vacunas, anti-PD1, anti-PDL1, anti-CTLA4 u otros objetivos de inmunoterapia o inhibidores del punto de control, incluyendo: CTLA4, antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos; Ig, inmunoglobulina; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; mAb, anticuerpos monoclonales; PD1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD1; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T, CD40L, A2aR, receptor A2a de adenosina; B7RP1, proteína 1 relacionada con B7; BTLA, atenuador de linfocitos B y T; GAL9, galectina 9; HVEM, mediador de entrada del virus herpes; ICOS, coestimulador inducible de linfocitos T; IL, interleucina; KIR, receptor de tipo inmunoglobulina de células asesinas; LAG3, gen 3 de activación de linfocitos; PD1, proteína 1 de muerte celular programada; PDL, ligando de PD1; TGF $\beta$ , factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; TIM3, proteína 3 de la membrana de linfocitos T; CD27).

60 Otros aspectos de la invención se desvelan en el presente documento.

### Descripción detallada de la invención

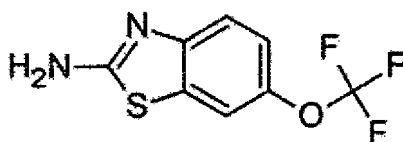
65 La siguiente es una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica a la práctica de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden hacer modificaciones y variaciones en las realizaciones

descritas en el presente documento. Salvo que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente divulgación. La terminología utilizada en la descripción es solo para describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa.

5 Los siguientes términos se usan para describir la invención. En los casos en que un término no se define específicamente en el presente documento, los expertos en la técnica le dan un significado reconocido en la técnica al aplicar ese término en contexto a su uso al describir la presente invención.

10 Los artículos "un" y "uno/una" como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

15 El término "riluzol", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un fármaco que tiene una estructura química como sigue. Actualmente está disponible en el mercado como RILUTEK®. El término "riluzol" también se refiere a todos los profármacos, enantiómeros o derivados y sus sales farmacéuticamente aceptables.



20 **6- (tri:fluorometoxi)benzotiazol-2-arrvina**

La expresión "administración sublingual", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una vía de administración de un agente químico o un fármaco al colocarlo debajo de la lengua de un sujeto.

25 El término "profármaco", como se usa en el presente documento, es un precursor de un fármaco que puede administrarse en forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma de fármaco activo en entornos fisiológicos por hidrólisis u otras vías metabólicas.

30 La expresión "profármaco de riluzol" se refiere a un compuesto que es un derivado de riluzol con modificación en el mismo. Un profármaco de riluzol también puede hacer referencia a un compuesto que el cuerpo metaboliza en una forma activa de riluzol.

El término "ELA", tal como se usa en el presente documento, significa esclerosis lateral amiotrófica.

35 El término "trastorno neuropsiquiátrico", tal como se usa en el presente documento, Es un trastorno mental o neurológico asociado con el sistema nervioso. Por ejemplo, el trastorno neuropsiquiátrico puede incluir trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos, trastornos del neurodesarrollo, autismo, trastorno profundo del desarrollo, trastornos de dolor, dolor neuropático, ELA, trastornos cognitivos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobular frontotemporal, delirios, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, depresión, manía, trastornos por déficit de atención, drogadicción, demencia, agitación, apatía, ansiedad, psicosis, trastornos de estrés postraumático, irritabilidad y desinhibición, trastornos del aprendizaje, pérdida de memoria, retraso mental, demencia, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares, depresión bipolar, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía, trastornos alimenticios y similares. Más específicamente, los trastornos neuropsiquiátricos incluyen los enumerados en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (American Psychiatric Association, 5ª edición): Trastornos del neurodesarrollo, Discapacidades intelectuales, Discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual), Retraso global del desarrollo, Discapacidad intelectual no especificada (trastorno del desarrollo intelectual), Trastornos de la comunicación, Trastorno del lenguaje, Trastorno del sonido del habla, Trastorno de fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo), Trastorno de comunicación social (pragmática), Trastorno de comunicación sin especificar, trastorno del espectro autista, síndrome de Rett, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), Trastorno por déficit de atención/hiperactividad sin especificar, Trastorno de aprendizaje específico, Trastornos motores, Trastorno del desarrollo de la coordinación, Trastorno del movimiento estereotípico, Trastornos de tic, Trastorno de Tourette, Trastorno persistente (crónico) del tic motor o vocal, Trastorno de tics provisionales, Otro trastorno de tic especificado, Trastorno de tic sin especificar, Otros trastornos del neurodesarrollo, Trastorno del neurodesarrollo sin especificar, Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, Trastorno de delirio, Trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, Trastorno depresivo o maniaco mayor concurrente con síntomas primarios de esquizofrenia, Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación, Trastorno psicótico debido a otra afección médica, Catatonia, Otro trastorno del espectro de esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico, Espectro de esquizofrenia sin especificar y otros trastornos psicóticos, Trastornos bipolares y relacionados, Trastornos de ansiedad, Trastornos obsesivo compulsivos y relacionados, Trastornos relacionados con el estrés y el trauma,

Trastorno de vinculación reactiva, Trastorno de relación social desinhibida, Trastorno de estrés postraumático, Trastorno de estrés agudo, Trastorno de adaptación, Otro trastorno específico relacionado con el trauma y el estrés, Trastorno sin especificar relacionado con el trauma y el estrés, Trastornos disociativos, Trastorno de identidad disociativo, Amnesia disociativa, Trastorno de despersonalización/desrealización, Trastornos de síntomas somáticos, Encopresis, otro trastorno de eliminación, trastornos disruptivos, de control de impulsos y trastornos de la conducta en el DSM-5, Trastorno negativista desafiante, Trastorno explosivo intermitente, Trastorno de la conducta, Otro trastorno de la conducta disruptiva especificado, trastorno disruptivo sin especificar y trastorno de la conducta, Trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos, Trastornos relacionados con sustancias, Trastornos relacionados con el alcohol, Trastornos por abuso de alcohol, Trastornos relacionados la abstinencia de alcohol y del cannabis, Trastorno por consumo de cannabis, Trastorno de juego, Trastornos de la personalidad del grupo A, Trastorno de la personalidad paranoide, Trastorno de la personalidad esquizoide, Trastorno esquizotípico de la personalidad, Trastornos de la personalidad del grupo B, Trastorno de la personalidad antisocial, Trastorno límite de la personalidad, Trastorno de la personalidad histriónica, Trastorno de la personalidad narcisista, Trastornos de la personalidad del grupo C, Trastorno de la personalidad evitativa, Trastorno de la personalidad dependiente, Trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad, Trastornos parafilicos.

El término "DSM" se refiere a un Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, según lo dispuesto por la herramienta de clasificación y diagnóstico de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA). El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5 o DSM-V) se actualizó en 2013 y los trastornos de ejemplo en el DSM-V se enumeran en el Apéndice A. Además, el DSM-V tiene una estructura que incluye categorías amplias y subdiagnósticos que indican trastornos, afecciones y problemas.

Los "trastornos neuropsiquiátricos" también podrían incluir trastornos neurodegenerativos o neurológicos, que incluyen: enfermedad de Alzheimer, demencia, demencia vascular, demencia mixta, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), afecto pseudobulbar, agitación en la enfermedad de Alzheimer, ataxia cerebelosa, ataxias hereditarias, esclerosis múltiple, parálisis supranuclear progresiva, trastornos de dolor, dolor neuropático, neuropatías, ictus, convulsiones, X frágil, tinnitus y afecciones similares.

Los síntomas neuropsiquiátricos pueden incluir ansiedad, depresión, estrés, fatiga, sentimientos de pánico, miedo, inquietud, problemas para dormir, manos y/o pies fríos o sudorosos, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, fobia social, miedo a hablar en público, incapacidad para estar quieto y tranquilo, boca seca, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, náuseas, tensión muscular, mareos apatía, elación, desinhibición, irritabilidad, deambulación errante, y similares. Además, los síntomas neuropsiquiátricos pueden incluir: delirio, alucinaciones, pensamiento o discurso desorganizado, descarrilamiento del tema focal o asociaciones laxas, incoherencia, comportamiento motor excesivamente desorganizado o anormal (incluida la catatonía), síntomas negativos, expresión emocional reducida, abulia, alergia, anhedonia, asociabilidad, discinesias (incluyendo discinesia tardía), anhedonia y disforia, ira y agresión, o síntomas de disociación, o alguna combinación de estos.

Otros trastornos tratados pueden incluir cáncer (incluida la leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, cánceres de la infancia, cánceres relacionados con SIDA, sarcoma de Kaposi, linfoma relacionado con SIDA, linfoma primario del SNC, cáncer de ano, astrocitomas, tumor teratoideo/rabdoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, familia de tumores del sarcoma de Ewing, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, glioma del tronco encefálico, tumor teratoideo/rabdoide atípico, tumores embrionarios, tumores de células germinales, craneofaringioma, ependimoma, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, linfoma no Hodgkin, tumor carcinoide, carcinoma gastrointestinal, tumores cardíacos (del corazón), linfoma primario, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasias mieloproliferativas crónicas, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, micosis fungoide y síndrome de Sezary, carcinoma ductal in situ (DCIS), tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioblastoma, tumor extracraneal de células germinales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer ocular, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de las trompas de Falopio, histiocitoma fibroso del hueso, maligno y osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, enfermedad trofoblástica ovárica, testicular, gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), histiocitosis, células de Langerhans, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, tumores de las células de los islotes, tumores neuroendocrinos pancreáticos, sarcoma de Kaposi, tumor de Wilms, de riñón, células renales, histiocitosis de las células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, linfoblástica aguda (LLA), mieloide aguda (LMA), linfocítica crónica (LLC), mielógena crónica (LMC), cáncer de labio y de la cavidad oral, células pilosas, cáncer de hígado (primario), cáncer de pulmón, amicrocítico, microcítico, linfoma, Hodgkin, no Hodgkin, macroglobulinemia, Waldenström, cáncer de mama masculino, melanoma, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico con tumor primario oculto, carcinoma del tracto de la línea media que implica al gen NUT, cáncer de boca, síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena, crónica (LMC), leucemia mieloide, mieloma agudo (LMA), neoplasias mieloproliferativas múltiples, cáncer de la cavidad paranasal y del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico,

cáncer oral, cáncer de la cavidad oral, cáncer de labio y orofaringe, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer de ovarios, tumor de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de células de islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, embarazo y cáncer de mama, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer peritoneal primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), pelvis renal y uréter, cáncer de células transicionales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, rhabdomyosarcoma, uterino, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de cuello escamoso con cáncer de estómago (gástrico) metastásico primario oculto, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículos, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de células transicionales de uréter y pelvis renal, desconocido, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma uterino endometrial, cáncer de vagina, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumor de Wilms.

El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye cualquier tratamiento de una afección o enfermedad en un sujeto, o particularmente un ser humano, y puede incluir: (i) prevenir la aparición de la enfermedad o afección en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad o afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padece; (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo; alivio de la enfermedad o afección, es decir, causando la regresión de la afección; o (iii) mejorar o aliviar las afecciones causadas por la enfermedad, es decir, síntomas de la enfermedad. "Tratamiento", tal como se usa en el presente documento, podría usarse en combinación con otras terapias estándar o solo.

El término "efectivo" se utiliza para describir una cantidad de un compuesto, composición o componente que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, efectúa un resultado deseado.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define en el presente documento, cuando se administra a un sujeto que necesita dicho tratamiento. La cantidad efectiva variará según el sujeto y el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la técnica.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la especificación para describir, cuando sea aplicable, una forma de sal de uno o más de los compuestos o profármacos descritos en el presente documento que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos o gastrointestinales del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos y orgánicos farmacéuticamente aceptables, cuando sea aplicable. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre numerosos otros ácidos y bases bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio son particularmente preferidas como sales de neutralización de los fosfatos de acuerdo con la presente invención. En una realización preferida, la descripción proporciona sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos modificados como se describe en el presente documento, que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos originales y que no son biológicamente, ni de otro modo, dañinos como la dosis administrada. Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales tanto ácidas como básicas en virtud de la presencia de grupos amino y carboxi, respectivamente.

El término " $C_{máx}$ ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una concentración máxima de un fármaco en sangre, suero, un compartimento o área de prueba especificada de un sujeto entre la administración de una primera dosis y la administración de una segunda dosis. El término  $C_{máx}$  también podría referirse a las relaciones normalizadas de las dosis si se especifica.

El término " $T_{máx}$ ", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un tiempo o período después de la administración de un fármaco cuando se alcanza la concentración máxima ( $C_{máx}$ ) en la sangre, suero, un compartimento especificado o área de prueba de un sujeto.

El término "AUC" (área bajo la curva), tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad total de fármaco absorbida o expuesta a un sujeto. Generalmente, el AUC se puede obtener del método matemático en una gráfica de la concentración del fármaco en el sujeto a lo largo del tiempo hasta que la concentración sea insignificante. El término "AUC" (área bajo la curva) también podría referirse al AUC parcial a intervalos de tiempo especificados (como puede ser el caso con la absorción sublingual que aumentaría el AUC en intervalos de tiempo anteriores).

#### FORMULACIÓN SUBLINGUAL DE RILUZOL

La invención se refiere a una formulación sublingual de riluzol. La formulación sublingual puede administrarse en una cantidad efectiva a un sujeto que lo necesite. El sujeto puede ser un animal o un ser humano.

Según la presente invención, el riluzol, o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se formula en una composición farmacéutica adecuada para administración sublingual.

5 El riluzol y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo pueden formularse usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración sublingual. Dichos vehículos permiten que el riluzol para la administración sublingual se formule en formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para absorción sublingual por un sujeto a tratar.

10 El agente químico o el fármaco administrado por vía sublingual puede difundirse en los capilares a través de la membrana mucosa debajo de la lengua, y, después, entrar en la circulación venosa del sujeto. Como tal, la administración sublingual puede tener ventajas sobre la administración oral, ya que permite la entrada directa o más rápida a la circulación venosa, sin riesgos de degradación en el tracto gastrointestinal, alteración por metabolismo del fármaco en el hígado y similares. En el mercado hay varios fármacos diseñados para la administración sublingual. El riluzol generalmente se usa para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Sin embargo, se han descubierto otros usos y, en particular, riluzol o profármacos de riluzol o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, se somete a una administración sublingual para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos. La administración sublingual también puede usarse para otros trastornos neuropsiquiátricos o para aliviar o reducir el dolor. En algunos casos, el efecto preferido es sobre el dolor oral.

20 La composición farmacéutica incluye un principio farmacéutico aprobado, es decir, riluzol, en una cantidad efectiva para lograr su propósito previsto. Por ejemplo, la dosis del riluzol administrado por vía sublingual al sujeto debe ser suficiente para proporcionar una respuesta beneficiosa en el sujeto a lo largo del tiempo, tal como la reducción de los síntomas.

25 La cantidad de riluzol a administrar puede depender del sujeto a tratar, incluida la edad, el sexo, el peso y el estado general de salud del mismo. En este sentido, las cantidades precisas de los agentes para la administración dependerán del juicio del profesional. Al determinar la cantidad efectiva del riluzol que se va a administrar en el tratamiento o la reducción de las afecciones asociadas con los síntomas y trastornos neuropsiquiátricos, el médico puede evaluar factores clínicos, incluyendo la gravedad de los síntomas o la progresión del trastorno. En algunas afecciones, puede ser deseable una rápida absorción de riluzol. En cualquier caso, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis adecuadas de los agentes químicos de la invención.

30 Además, la composición farmacéutica para uso sublingual se puede obtener combinando el principio farmacéutico aprobado, es decir, riluzol, con excipientes, con procesamiento opcional para obtener formas de dosificación tales como comprimidos, polvos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para absorción sublingual por un sujeto a tratar. Las composiciones pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia, pero todos los métodos incluyen la etapa de asociar uno o más agentes químicos como se ha descrito anteriormente con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden fabricarse en métodos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapando, procesos de liofilización y similares.

45 La formulación sublingual de la invención puede prepararse en forma de un comprimido de disolución o disgregación oral (CDO). El CDO como se usa en el presente documento puede prepararse mezclando el riluzol con diluyentes solubles en agua y comprimidos en un comprimido. Una suspensión que comprende riluzol se puede preparar con los excipientes adecuados y la suspensión de riluzol se puede dispensar en blíster y liofilizar. Una plataforma de preparación liofilizada de ejemplo que podría usarse para el CDO de riluzol es la formulación ZYDIS® (Catalent, Somerset, NJ, EE. UU.). En particular, los excipientes, incluyendo agua, se mezclan y el riluzol se muele por separado hasta el tamaño y se mezcla con los excipientes. La suspensión se somete a liofilización por congelación rápida y liofilización. Se pueden usar otros métodos de preparación de CDO sin limitación y se ha divulgado una descripción detallada de los métodos generales de los mismos, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N.º 5.631.023; 5.837.287; 6.149.938; 6.212.791; 6.284.270; 6.316.029; 6.465.010; 6.471.992; 6.471.992; 6.509.040; 6.814.978; 6.908.626; 6.908.626; 6.982.251; 7.282.217; 7.425.341; 7.939.105; 7.993.674; 8.048.449; 8.127.516; 50 8.158.152; 8.221.480; 8.256.233; y 8.313.768.

60 La formulación sublingual de la invención puede comprender riluzol o una cantidad eficaz de un profármaco de riluzol. El profármaco de riluzol puede ser una forma similar o menos activa de riluzol. El profármaco de riluzol puede haber mejorado las características fisicoquímicas, fisiológicas, farmacocinéticas o terapéuticas cuando se administra por vía sublingual. El profármaco de riluzol puede reducir los efectos secundarios cuando se administra por vía oral o sublingual. En particular, el entumecimiento o las parestesias que se pueden producir cuando se administra riluzol por vía oral o sublingual pueden reducirse o eliminarse usando el profármaco de riluzol en lugar de riluzol.

65 El efecto clínico o terapéutico del riluzol formulado sublingualmente puede tener un perfil farmacocinético mejorado para el agente farmacéutico medido por los parámetros de prueba estándar. Cuando el riluzol se administra por vía sublingual, la  $T_{máx}$ , la  $C_{máx}$  y el AUC del fármaco pueden mejorarse en comparación con la misma dosis del riluzol



administrado por vía oral. Por ejemplo, la formulación sublingual del riluzol puede tener una  $C_{m\acute{a}x}$  mayor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. La formulación sublingual del riluzol puede tener una  $T_{m\acute{a}x}$  anterior o menor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso y, en algunos casos, un efecto terapéutico más rápido. Como alternativa, la formulación sublingual del riluzol puede tener un AUC mayor por miligramo de riluzol que el riluzol administrado por vía oral.

#### MÉTODO PARA TRATAR UNA ENFERMEDAD

10 La invención también desvela un método para tratar una enfermedad. El método comprende administrar sublingualmente una cantidad eficaz de riluzol o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un sujeto que lo necesite.

15 La identificación de un sujeto que necesite dicho tratamiento puede quedar a juicio de un sujeto o de un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, una opinión) u objetiva (por ejemplo, que se puede medir mediante una prueba o un procedimiento diagnóstico). El sujeto identificado puede ser un animal o ser humano que lo necesite, en particular, un ser humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a los sujetos, particularmente seres humanos, que sufren la enfermedad.

20 La enfermedad que puede sufrir el sujeto puede ser un trastorno o síntoma neuropsiquiátrico. Los trastornos neuropsiquiátricos de ejemplo pueden ser trastornos de ansiedad, trastornos del estado de ánimo, trastornos neurodegenerativos, trastornos de dolor, ELA, trastornos cognitivos, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear, demencia frontotemporal, degeneración lobular frontotemporal, delirios, enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer, depresión, manía, trastornos por déficit de atención, drogadicción, demencia, agitación, apatía, ansiedad, psicosis, trastornos de estrés posttraumático, irritabilidad y desinhibición, trastornos del aprendizaje, pérdida de memoria, retraso mental, demencia, trastornos de la personalidad, trastornos bipolares, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos alimenticios y similares. Los síntomas neuropsiquiátricos de ejemplo pueden ser ansiedad, depresión, estrés, fatiga, sentimientos de pánico, miedo, inquietud, problemas para dormir, manos y/o pies fríos o sudorosos, dificultad para respirar, palpitaciones del corazón, incapacidad para estar quieto y tranquilo, boca seca, entumecimiento u hormigueo en las manos o los pies, náuseas, tensión muscular, mareos, apatía, elación, desinhibición, irritabilidad, deambulación errante, o combinaciones de los mismos.

35 La cantidad efectiva del riluzol puede determinarse por el grado de efecto terapéutico, tal como ansiolítico, antidepresivo, estabilizante del estado de ánimo, resistente al estrés o alivio del estrés, analgésico, o combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el efecto de la administración sublingual de riluzol también puede estar indicado por propiedades inesperadas y novedosas, que incluyen, pero sin limitación: a) un efecto secundario o un perfil de tolerabilidad atenuado o mejorado en comparación con la dosificación oral; b) inicio rápido de la acción terapéutica; c) disminución de las anomalías de la función hepática; d) un perfil farmacocinético único en comparación con la administración oral; e) una dosis terapéutica más baja en comparación con la dosis oral típica; f) una dosis diaria; y g) parestesias o entumecimiento oral minimizados o ausentes.

40 La cantidad efectiva variará según el sujeto y el estado de la enfermedad a tratar, la gravedad de la afección y la forma de administración, y puede determinarla de forma rutinaria por un experto en la técnica.

45 El efecto terapéutico del riluzol puede ser evidente en el plazo de unos pocos minutos a aproximadamente una hora después de la administración sublingual del mismo. En particular, el efecto terapéutico puede comenzar en aproximadamente 1 minuto, en un plazo de aproximadamente 2 minutos, en un plazo de aproximadamente 3 minutos, en un plazo de aproximadamente 4 minutos, en un plazo de aproximadamente 5 minutos, en un plazo de aproximadamente 6 minutos, en un plazo de aproximadamente 7 minutos, en un plazo de aproximadamente 8 minutos, en un plazo de aproximadamente 9 minutos, en un plazo de aproximadamente 10 minutos, en un plazo de aproximadamente 11 minutos, en un plazo de aproximadamente 12 minutos, en un plazo de aproximadamente 13 minutos, en un plazo de aproximadamente 14 minutos, en un plazo de aproximadamente 15 minutos, en un plazo de aproximadamente 16 minutos, en un plazo de aproximadamente 17 minutos, en un plazo de aproximadamente 18 minutos, en un plazo de aproximadamente 20 minutos, en un plazo de aproximadamente 60 minutos o en un plazo de aproximadamente 90 minutos después de la administración.

60 Los efectos del riluzol pueden mantenerse durante aproximadamente 1 hora, durante aproximadamente 2 horas, durante aproximadamente 3 horas, durante aproximadamente 4 horas, durante aproximadamente 5 horas, durante aproximadamente 6 horas o durante aproximadamente 7 horas, durante aproximadamente 8 horas, durante aproximadamente 9 horas, durante aproximadamente 10 horas, durante aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 16 horas, durante aproximadamente 18 horas, durante aproximadamente 20 horas, durante aproximadamente 22 horas, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 2 días o durante aproximadamente 3 días o más después de la administración sublingual del mismo.

65

La cantidad o dosis efectiva de riluzol para administración sublingual puede ser menor que la de riluzol administrado por vía oral. En particular, la dosis efectiva en la administración sublingual de riluzol puede ser de aproximadamente 1-95 % de la dosis del riluzol administrado por vía oral.

- 5 La cantidad efectiva del riluzol o sus sales farmacéuticamente aceptables en la administración sublingual para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos puede dosificarse a aproximadamente 200 mg/día o menos, a o por debajo de aproximadamente 150 mg/día, a o menos de aproximadamente 100 mg/día, a o menos de aproximadamente 90 mg/día, a o menos de aproximadamente 80 mg/día, a o menos de aproximadamente 70 mg/día, a o menos de aproximadamente 60 mg/día, a o menos de aproximadamente 50 mg/día, a o menos de aproximadamente 40 mg/día, a o menos de aproximadamente 37,5 mg/día, a o menos de aproximadamente 35 mg/día, a o menos de aproximadamente 30 mg/día, a o menos de aproximadamente 20 mg/día, a o menos de aproximadamente 17,5 mg/día, a o menos de aproximadamente 15 mg/día, a o menos de aproximadamente 10 mg/día, a o menos de aproximadamente 9 mg/día, a o menos de aproximadamente 8 mg/día, a o menos de aproximadamente 7 mg/día, a o menos de aproximadamente 6 mg/día, a o menos de aproximadamente 5 mg/día, a o menos de aproximadamente 4 mg/día, a o menos de aproximadamente 3 mg/día, a o menos de aproximadamente 2 mg/día, o a o menos de aproximadamente 1 mg/día.

- 20 Las frecuencias de dosificación opcionales incluyen una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez cada dos días, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez cada dos semanas, una o dos veces al mes, y similares.

- 25 El efecto clínico o terapéutico del riluzol formulado y administrado por vía sublingual para trastornos o síntomas neuropsiquiátricos puede tener un perfil farmacocinético mejorado para el agente farmacéutico medido por los parámetros de prueba estándar. Cuando el riluzol se administra por vía sublingual, la  $T_{m\acute{a}x}$ , la  $C_{m\acute{a}x}$  o el AUC del fármaco puede mejorarse en comparación con la misma dosis del riluzol administrado por vía oral. Por ejemplo, la administración sublingual del riluzol puede tener una  $C_{m\acute{a}x}$  mayor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. La administración sublingual del riluzol tiene una  $T_{m\acute{a}x}$  menor que el riluzol administrado por vía oral para proporcionar un efecto terapéuticamente beneficioso. Como alternativa, la administración sublingual de riluzol puede tener un AUC mayor por miligramo de riluzol que el riluzol administrado por vía oral.

En algunas realizaciones, la formulación de disgregación oral sería un profármaco que podría administrarse por vía sublingual o incluso dispersarse por vía oral y, luego, tragarse con propiedades farmacocinéticas mejoradas.

### 35 FORMULACIÓN SUBLINGUAL PARA DOLOR ORAL

La presente divulgación incluye además un método de administración sublingual del riluzol al sujeto para producir otros efectos deseados.

- 40 Se desvela un método para aliviar o reducir el dolor oral mediante la administración sublingual de riluzol. El método comprende administrar una formulación sublingual que tenga una cantidad efectiva de riluzol a un sujeto que lo necesite. En determinados casos, el sujeto puede ser un animal o un ser humano.

- 45 En determinados casos, la formulación sublingual puede inducir entumecimiento del sitio de deposición de la misma. El entumecimiento puede ser efectivo para reducir o aliviar el dolor oral y propagarse a través de los contactos de la mucosa. Un nivel de entumecimiento puede estar en un intervalo tolerable para el sujeto.

- 50 Un área de tratamiento del dolor oral puede ser, aunque no de forma limitativa, a lo largo de una cavidad oral, incluida la superficie superior de la lengua, los labios, el área bucal, la parte posterior de la garganta, la totalidad de la cavidad oral y similares. El dolor oral para el tratamiento puede estar causado por una infección, virus, inflamación, quemaduras, cortes, dolor de muelas, dolor de encías, aftas, aparatos dentales, procedimientos dentales menores, irritación de la dentadura postiza, cirugía oral, trastornos neurológicos, trastornos de la mucosa o causados por otros fármacos que se sabe que inducen úlceras orales dolorosas (tales como los agentes de quimioterapia).

- 55 Los efectos de reducir el dolor oral pueden producirse en el plazo de un minuto o de aproximadamente unos pocos minutos a aproximadamente una hora. En particular, el entumecimiento puede comenzar en aproximadamente 1 minuto, en un plazo de aproximadamente 2 minutos, en un plazo de aproximadamente 3 minutos, en un plazo de aproximadamente 4 minutos, en un plazo de aproximadamente 5 minutos, en un plazo de aproximadamente 6 minutos, en un plazo de aproximadamente 7 minutos, en un plazo de aproximadamente 8 minutos, en un plazo de aproximadamente 9 minutos, en un plazo de aproximadamente 10 minutos, en un plazo de aproximadamente 11 minutos, en un plazo de aproximadamente 12 minutos, en un plazo de aproximadamente 13 minutos, en un plazo de aproximadamente 14 minutos, en un plazo de aproximadamente 15 minutos, en un plazo de aproximadamente 16 minutos, en un plazo de aproximadamente 17 minutos o en un plazo de aproximadamente 18 minutos, en un plazo de aproximadamente 19 minutos o en un plazo de aproximadamente 20 minutos después de la administración.

Los efectos de aliviar o reducir el dolor oral pueden mantenerse durante aproximadamente 1 hora, durante aproximadamente 2 horas, durante aproximadamente 3 horas, durante aproximadamente 4 horas, durante aproximadamente 5 horas, durante aproximadamente 6 horas o durante aproximadamente 7 horas, durante aproximadamente 8 horas, durante aproximadamente 9 horas, durante aproximadamente 10 horas, durante

5 aproximadamente 12 horas, durante aproximadamente 14 horas, durante aproximadamente 16 horas, durante aproximadamente 18 horas, durante aproximadamente 20 horas, durante aproximadamente 22 horas, durante aproximadamente 24 horas, durante aproximadamente 2 días o durante aproximadamente 3 días después de la administración sublingual del mismo.

10 La administración sublingual de riluzol para aliviar o reducir el dolor oral se puede dosificar a o menos de aproximadamente 200 mg/día, a o menos de aproximadamente 150 mg/día, a o menos de aproximadamente 100 mg/día, a o menos de aproximadamente 90 mg/día, a o menos de aproximadamente 80 mg/día, a o menos de aproximadamente 70 mg/día, a o menos de aproximadamente 60 mg/día, a o menos de aproximadamente 50 mg/día, a o menos de aproximadamente 40 mg/día, a o menos de aproximadamente 35 mg/día, a o menos de

15 aproximadamente 30 mg/día, a o menos de aproximadamente 20 mg/día, a o menos de aproximadamente 17,5 mg/día, a o menos de aproximadamente 10 mg/día, a o menos de aproximadamente 9 mg/día, a o menos de aproximadamente 8 mg/día, a o menos de aproximadamente 7 mg/día, a o menos de aproximadamente 6 mg/día, a o menos de aproximadamente 5 mg/día, a o menos de aproximadamente 4 mg/día, a o menos de aproximadamente 3 mg/día, a o menos de aproximadamente 2 mg/día, o a o menos de aproximadamente 1 mg/día.

20 Las frecuencias de dosificación opcionales incluyen una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana, una vez cada dos semanas, una o dos veces al mes, y similares.

## 25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no pretenden limitar el alcance de la misma.

### 30 Ejemplo 1

A un varón de 51 años se le administró riluzol en cuatro ocasiones.

(1) Se usó una administración oral de riluzol como comparador. Se pulverizó un comprimido estándar de 50 mg de riluzol (un comprimido no de la presente invención) y se administró en la cavidad bucal durante 40 segundos para permitir la absorción transmucosa y/u oral. Esta no fue administración sublingual o bucal. No hubo efectos agudos o crónicos en los dominios neuropsiquiátricos. Más específicamente, no hubo efectos en el estado de ánimo, ansiedad o comportamiento. Se observó un entumecimiento oral prominente. En el primer minuto, una sensación de entumecimiento que se extiende por toda la cavidad bucal, incluida la superficie superior de la lengua y los labios, lo que da lugar a parestesias circumorales. Los efectos fueron moderados y alcanzaron su punto máximo en 4 minutos. Los efectos duraron hasta 80 minutos. Los efectos comenzaron a disminuir después de 15 minutos y se consideraron leves después de 40 minutos y mínimos después de 80 minutos. Todos los efectos se limitaron a las sensaciones locales relacionadas con la boca descritas anteriormente.

35 (2) Por separado, se realizó una primera administración sublingual de una formulación de la invención. Se colocaron aproximadamente 70 mg de la formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto y se mantuvieron firmemente en su lugar. Inesperadamente, el sujeto experimentó efectos psicotrópicos agudos poco después de la administración sublingual. En un plazo de aproximadamente 40 minutos desde la administración sublingual, el sujeto experimentó una sensación de ánimo reforzado o mejorado. El sujeto notó una sensación de bienestar y transmitió una sensación de optimismo que representaba un cambio desde el estado de ánimo de referencia. Se estimó que el cambio de estado de ánimo duraría al menos cuatro horas.

45 En el plazo de un minuto de la administración sublingual, se desarrolló entumecimiento de la lengua, y, después de 4 minutos, el entumecimiento se extendió sobre los labios y la parte posterior de la garganta. El entumecimiento alcanzó un nivel moderado en 16 minutos, disminuyó a un nivel leve en 20 minutos y se disipó por completo durante la siguiente hora. El entumecimiento asociado con la administración sublingual se atenuó significativamente en comparación con la administración pulverizada oral difusa descrita anteriormente. La formulación sublingual produjo un entumecimiento leve y no molesto que se localizó (en comparación con el comprimido de riluzol pulverizado que era más intenso, molesto y generalizado).

50 (3) Se produjo una segunda administración sublingual otro día. Se colocaron aproximadamente 70 mg de una formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto durante aproximadamente 95 segundos hasta que se disolvió completamente. De nuevo, el sujeto experimentó una mejora similar en el estado de ánimo. El sujeto informó de una sensación de optimismo y bienestar. Estos sentimientos alcanzaron su punto máximo en 40 minutos. Después de 25 minutos, el sujeto informó de una sensación de relajación (menos ansioso) y con un mayor nivel de alerta. El sujeto informó de una mejor condición de sueño y sueños vívidos esa noche.

55 Se observó entumecimiento de la lengua y los labios después de aproximadamente 4 minutos, alcanzó su punto máximo después de 6 minutos con un nivel moderado de entumecimiento y luego disminuyó a un nivel leve en aproximadamente 24 minutos. El entumecimiento de la boca se consideró de muy leve a mínimo en este momento. De nuevo, el entumecimiento oral se atenuó en comparación con la administración oral difusa del

comprimido de riluzol estándar pulverizado. No se reconoció sedación.

(4) Se intentó una tercera administración sublingual con una dosis más baja de la formulación sublingual. Se colocaron aproximadamente 30 mg de una formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto. Una vez más, se observaron efectos agudos (en un plazo de 25 minutos) de la administración sublingual de riluzol e incluyeron que el sujeto se sentía relajado, con una sensación de bienestar, optimismo y alerta. Se informó de un entumecimiento oral similar a las administraciones sublinguales anteriores pero atenuado en comparación con la administración oral.

### Ejemplo 2

Se administró a un varón de 43 años riluzol en dos ocasiones.

(1) Una administración oral: Se colocaron aproximadamente 50 mg de un comprimido de riluzol no pulverizado (una formulación no de la invención) en la lengua del sujeto. No se informó de ningún efecto psicoactivo pero, inmediatamente después de la aplicación, el sujeto informó de entumecimiento en el área local de aplicación que se extendió rápidamente por toda la cavidad oral. El entumecimiento duró más de 20 minutos. No se informaron estados de ánimo ni sensación de comportamiento. El entumecimiento fue intenso y molesto.

(2) Una administración sublingual: Se colocaron aproximadamente 20 mg de una formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto durante aproximadamente 30 segundos. En un plazo de aproximadamente 20 minutos, el sujeto informó de la aparición de efectos psicoactivos beneficiosos, tal como sensación de relajación, calmado y menos ansioso. El sujeto también informó de la sensación de sentirse alerta. Estos efectos o sentimientos psicoactivos persistieron durante aproximadamente 90 minutos. El sujeto notó que sentía que el estómago y el intestino estaban "calmados" y que el malestar estomacal anterior disminuía. El sujeto informó de una mejoría en la condición del sueño esa noche.

En el plazo de un minuto desde la aplicación, el sujeto informó de que el entumecimiento en la lengua y la boca alcanzó un pico máximo en aproximadamente 7 minutos con efecto moderado. El entumecimiento comenzó a disminuir significativamente después de aproximadamente 18 minutos a muy leve en aproximadamente 24 minutos. Se observó que el entumecimiento asociado con la administración sublingual se atenúa en comparación con la administración oral en este sujeto. En general, el entumecimiento era muy leve y no molesto, con buena palatabilidad en la boca en comparación con el riluzol estándar pulverizado (que era intenso, molesto, generalizado y con mala palatabilidad en la boca).

### Ejemplo 3

Se administró a un varón de 50 años una formulación sublingual de riluzol.

Se colocaron aproximadamente 5 mg de formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto durante aproximadamente 20 segundos hasta que la formulación se disolvió por completo. De nuevo, como en los otros sujetos que recibieron la administración sublingual, hubo efectos psicotrónicos previamente inesperados poco después de la administración. En un plazo de 20 a 30 minutos, el sujeto informó de la aparición de efectos psicoactivos beneficiosos e informó de una sensación de relajación y calma.

Después de aproximadamente 7 minutos desde la administración, el sujeto informó de entumecimiento en el paladar y la lengua, que alcanzó su punto máximo en alrededor de aproximadamente 7 minutos y luego desapareció por completo después de aproximadamente 21 minutos.

### Ejemplo 4

Se administró a un varón de 57 años una formulación sublingual de riluzol.

Se colocaron aproximadamente 70 mg de la formulación sublingual de riluzol debajo de la lengua del sujeto durante aproximadamente 74 segundos. En un plazo de aproximadamente 24 minutos, el sujeto informó de efectos psicoactivos que se caracterizaron por una sensación de relajación y alerta que duró aproximadamente una hora. El sujeto informó que se sentía tan relajado que pudo echarse una siesta reparadora. El sujeto también informó de que sentía que el estómago estaba relajado.

Después de 2 minutos desde la administración, el sujeto informó de sensaciones de entumecimiento en la lengua. El máximo de entumecimiento de la boca se produjo después de aproximadamente 4 minutos y el entumecimiento disminuyó a un nivel leve después de aproximadamente 15 minutos. De nuevo, en comparación con los sujetos que recibieron la administración oral de riluzol, la administración sublingual se asoció con un entumecimiento oral atenuado y parestesias.

### Ejemplo 5

Se hicieron varias formulaciones diferentes pero relacionadas de riluzol para administración sublingual. Se

prepararon todas las formulaciones de 10 mg, 17,5 mg y 35 mg y se demostró que eran eficaces para proporcionar los efectos psicoactivos. Las formulaciones estaban relacionadas en cuanto a que se usaron los mismos materiales pero las proporciones fueron ligeramente diferentes.

5 Cada una de las formulaciones incluía un aglutinante de comprimidos, preferentemente gelatina; un agente de carga, tal como manitol o sorbitol; un agente solubilizante, tal como docusato de sodio; un agente saborizante que proporciona un saborizante tal como menta, hierbabuena, naranja, cereza o similar; un edulcorante, tal como sucralosa; y agua purificada o destilada como disolvente. El agente aromatizante y el edulcorante son simplemente para propósitos de sabor y pueden omitirse. Para procesar los comprimidos, el aglutinante de comprimidos, agente de carga, agente solubilizante y cualquier edulcorante y saborizante se mezclan y solubilizan con agua purificada. El aglutinante del comprimido debe ser aproximadamente el 1-10 % del peso de la mezcla (incluido el riluzol y el agua), preferentemente 3-5 %, de la forma más preferente 4-4,5 %; el agente de carga debe ser de aproximadamente 2-4 %, preferentemente aproximadamente el 3 % de la mezcla; el agente solubilizante debe ser de aproximadamente 0,01-0,5 % de la mezcla, preferentemente de aproximadamente 0,1-0,2 % de la mezcla; el agente aromatizante (si se usa) debe ser de aproximadamente 0,1-1,0 %, preferentemente de aproximadamente 0,3-0,5 % de la mezcla; y el edulcorante (si se usa) debe ser de aproximadamente 0,1-1,0 % de la mezcla, preferentemente de aproximadamente 0,5 % de la mezcla. El riluzol debe ser aproximadamente el 5-25 % de la mezcla, preferentemente aproximadamente el 5-20 %, más preferentemente el 7-18 % de la mezcla. El riluzol se muele por separado para que el tamaño de partícula  $D_{50}$  sea, preferentemente, inferior a 2 micrómetros, luego, se añade a los otros materiales solubilizados. La cantidad de riluzol es normalmente un porcentaje menor para dosis más pequeñas que en las dosis más altas. El resto de la mezcla es agua purificada o desionizada. Todos los pesos son antes de la liofilización, cuando se elimina la mayor parte del agua. La liofilización se lleva a cabo mediante congelación rápida y luego liofilización de la mezcla resultante en forma de comprimido.

#### 25 Ejemplo 6

En este ejemplo, las tres formulaciones sublinguales de riluzol descritas en el Ejemplo 5 se analizaron para determinar sus propiedades farmacocinéticas frente a un comprimido de 50 mg de riluzol disponible comercialmente. Valores parciales de AUC,  $AUC_{0-0,5}$ ,  $AUC_{0-1}$ ,  $AUC_0$  y  $AUC_{0-12}$  (midiéndose los valores de AUC durante 0,5 horas, 1 hora, 2 horas y 12 horas después de que se administró la dosis) y se midieron las proporciones de los valores para los materiales de prueba a la dosis oral de 50 mg. Como se puede observar en la tabla, los valores de la formulación sublingual fueron más altos que un valor ajustado en peso de la dosis oral para todas las dosis, particularmente en los primeros tiempos. Las proporciones predichas (suponiendo que la formulación sublingual y oral alcanzaron la circulación a la misma velocidad) serían del 20 % para la versión de 10 mg, del 35 % para la versión de 17,5 mg y del 70 % para la versión de 35 mg.

Parámetro	Comparación de tratamiento	Proporción
$AUC_{0-0,5}$	10 mg sublingual frente a 50 mg oral	36,19 %
	17,5 mg sublingual frente a 50 mg oral	82,16 %
	35 mg sublingual frente a 50 mg oral	180,84 %
$AUC_{0-1}$	10 mg sublingual frente a 50 mg oral	29,93 %
	17,5 mg sublingual frente a 50 mg oral	65,26 %
	35 mg sublingual frente a 50 mg oral	136,20 %
$AUC_{0-2}$	10 mg sublingual frente a 50 mg oral	26,28 %
	17,5 mg sublingual frente a 50 mg oral	53,91 %
	35 mg sublingual frente a 50 mg oral	110,28 %
$AUC_{0-12}$	10 mg sublingual frente a 50 mg oral	22,47 %
	17,5 mg sublingual frente a 50 mg oral	43,38 %
	35 mg sublingual frente a 50 mg oral	89,89 %

Como es evidente a partir de la tabla, las formulaciones sublinguales lograron un valor de AUC mucho más alto que el pronosticado en los tiempos anteriores y solo a las 12 horas los valores están cerca (pero todavía son más altos) de las proporciones porcentuales en peso. Esto muestra que la formulación sublingual está siendo adsorbida y no

simplemente tragada.

Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, usando únicamente la experimentación habitual, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Tales equivalentes se consideran dentro del alcance de la presente invención y están cubiertos por las siguientes reivindicaciones.

**APÉNDICE A**

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
V62.3	Z55.9	Problema académico o educativo
V62.4	Z60.3	Dificultad de aculturación
308.3	F43.0	Trastorno por estrés agudo
		Trastornos de adaptación
309.24	F43.22	Con ansiedad
309.0	F43.21	Con ánimo deprimido
309.3	F43.24	Con alteración de la conducta
309.28	F43.23	Con ansiedad mixta y depresión
309.4	F43.25	Con alteración mixta de las emociones y la conducta
309.9	F43.20	Sin especificar
V71.01	Z72.811	Comportamiento antisocial del adulto
307.0	F98.5	Trastorno de fluidez de inicio en adultos
		Abuso físico de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Confirmado
995.81	T74.11XA	Hallazgo inicial
995.81	T74.11XD	Hallazgo ulterior
		Abuso físico de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Sospecha
995.81	T76.11XA	Hallazgo inicial
995.81	T76.11XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato psicológico de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Confirmado
995.82	T74.31XA	Hallazgo inicial
995.82	T74.31XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato psicológico de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Sospecha
995.82	T76.31XA	Hallazgo inicial
995.82	T76.31XD	Hallazgo ulterior
		Abuso sexual de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Confirmado
995.83	T74.21XA	Hallazgo inicial
995.83	T74.21XD	Hallazgo ulterior
		Abuso sexual de adultos por parte de personas que no son cónyuges o no son parejas, Sospecha
995.83	T76.21XA	Hallazgo inicial
995.83	T76.21XD	Hallazgo ulterior
300.22	F40.00	Agorafobia
291.89		Trastorno de ansiedad inducida por el alcohol
	F10.180	Con trastorno por consumo leve
	F10.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.980	Sin trastorno por consumo
291.89		Trastorno bipolar inducido por alcohol y trastornos relacionados
	F10.14	Con trastorno por consumo leve
	F10.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.94	Sin trastorno por consumo
291.89		Trastorno depresivo inducido por alcohol
	F10.14	Con trastorno por consumo leve
	F10.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.94	Sin trastorno por consumo

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
291.1		Trastorno neurocognitivo mayor inducido por el alcohol, Tipo amnésico confabulatorio
	F10.26	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.96	Sin trastorno por consumo
291.2		Trastorno neurocognitivo mayor inducido por alcohol, Tipo no amnésico confabulatorio
	F10.27	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.97	Sin trastorno por consumo
291.89		Trastorno neurocognitivo leve inducido por alcohol
	F10.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.988	Sin trastorno por consumo
291.9		Trastorno psicótico inducido por el alcohol
	F10.159	Con trastorno por consumo leve
	F10.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.959	Sin trastorno por consumo
291.89		Disfunción sexual inducida por alcohol
	F10.181	Con trastorno por consumo leve
	F10.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.981	Sin trastorno por consumo
291.82		Trastorno del sueño inducido por alcohol
	F10.182	Con trastorno por consumo leve
	F10.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.982	Sin trastorno por consumo
303.00		Intoxicación alcohólica
	F10.129	Con trastorno por consumo leve
	F10.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.929	Sin trastorno por consumo
291.0		Delirio de intoxicación por alcohol
	F10.121	Con trastorno por consumo leve
	F10.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F10.921	Sin trastorno por consumo
		trastornos por abuso de alcohol
305.00	F10.10	Leve
303.90	F10.20	Moderada
303.90	F10.20	Grave
291.81		Abstinencia de alcohol
	F10.232	Con trastornos en la percepción
	F10.239	Sin trastornos en la percepción
291.0	F10.231	Delirio de abstinencia de alcohol
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.180	Con trastorno por consumo leve
	F15.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno bipolar inducido por anfetaminas (u otro estimulante) y trastornos relacionados
	F15.14	Con trastorno por consumo leve
	F15.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.94	Sin trastorno por consumo
	F15.921	Delirio inducido por anfetaminas (u otro estimulante)
292.84		Trastorno depresivo inducido por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.14	Con trastorno por consumo leve
	F15.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.94	Sin trastorno por consumo
292.89		Trastorno obsesivo-compulsivo y obsesivo inducido por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.188	Con trastorno por consumo leve

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
	F15.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.988	Sin trastorno por consumo
292.9		Trastorno psicótico inducido por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.159	Con trastorno por consumo leve
	F15.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Disfunción sexual inducida por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.181	Con trastorno por consumo leve
	F15.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.981	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.182	Con trastorno por consumo leve
	F15.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.982	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por anfetaminas u otro estimulante
		Intoxicación por anfetaminas u otro estimulante, Con trastornos en la percepción
	F15.122	Con trastorno por consumo leve
	F15.222	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.922	Sin trastorno por consumo
		Intoxicación por anfetaminas u otro estimulante, Sin trastornos en la percepción
	F15.129	Con trastorno por consumo leve
	F15.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio de intoxicación por anfetaminas (u otro estimulante)
	F15.121	Con trastorno por consumo leve
	F15.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.921	Sin trastorno por consumo
292.0	F15.23	Abstinencia por anfetaminas u otro estimulante
		Trastorno por consumo de sustancias anfetamínicas
305.70	F15.10	Leve
304.40	F15.20	Moderada
304.40	F15.20	Grave
307.1		Anorexia nerviosa
	F50.02	Tipo con atracones/purgas
	F50.01	De tipo restrictivo
		Síndrome de discontinuación de antidepresivos
995.29	T43.205A	Hallazgo inicial
995.29	T43.205S	Secuelas
995.29	T43-205D	Hallazgo ulterior
301.7	F60.2	Trastorno de personalidad antisocial
293.84	F06.4	Trastorno de ansiedad debido a otra afección médica
		Trastorno de hiperactividad/déficit de atención
314.01	F90.2	Presentación combinada
314.01	F90.1	Presentación predominantemente hiperactiva/impulsiva
314.00	F90.0	Presentación predominantemente de desatención
299.00	F84.0	Trastorno del espectro autista
301.82	F60.6	Trastorno de personalidad evitativa
307.59	F50.8	Trastorno de evitación/restricción de la ingesta de alimentos
307.51	F50.8	Trastorno de ingesta compulsiva
		Trastorno bipolar I, Episodio actual o más reciente de depresión
296.56	F31.76	En remisión completa
296.55	F31.75	En remisión parcial
296.51	F31.31	Leve
296.52	F31.32	Moderada



ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
296.53	F31.4	Grave
296.54	F31.5	Con características psicóticas
296.50	F31.9	Sin especificar
296.40	F31.0	Trastorno bipolar I, Episodio hipomaniaco actual o más reciente
296.46	F31.72	En remisión completa
296.45	F31.71	En remisión parcial
296.40	F31.9	Sin especificar
		Trastorno bipolar I, Episodio maniaco actual o más reciente
296.46	F31.74	En remisión completa
296.45	F31.73	En remisión parcial
296.41	F31.11	Leve
296.42	F31.12	Moderada
296.43	F31.13	Grave
296.44	F31.2	Con características psicóticas
296.40	F31.9	Sin especificar
296.7	F31.9	Trastorno bipolar I, Episodio actual o más reciente no especificado
296.89	F31.81	Trastorno bipolar II
293.83		Trastorno bipolar y relacionado debido a otra afección médica
	F06.33	Con características maniacas
	F06.33	Con episodios de tipo maniacos o hipomaniacos
	F06.34	Con características mixtas
300.7	F45.22	Trastorno de dismorfia corporal
V62.89	R 41.83	Funcionamiento intelectual límite
301.83	F60.3	Trastorno de personalidad límite
298.8	F23	Trastorno psicótico breve
307.51	F50.2	Bulimia nerviosa
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por cafeína
	F15.180	Con trastorno por consumo leve
	F15.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.980	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por cafeína
	F15.182	Con trastorno por consumo leve
	F15.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F15.982	Sin trastorno por consumo
305.90	F15.929	Intoxicación por cafeína
292.0	F15.93	Abstinencia de cafeína
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por cannabis
	F12.180	Con trastorno por consumo leve
	F12.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.980	Sin trastorno por consumo
292.9		Trastorno psicótico inducido por cannabis
	F12.159	Con trastorno por consumo leve
	F12.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.959	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por cannabis
	F12.188	Con trastorno por consumo leve
	F12.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.988	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por cannabis
		Intoxicación por cannabis, Con trastornos en la percepción
	F12.122	Con trastorno por consumo leve
	F12.222	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.922	Sin trastorno por consumo
		Intoxicación por cannabis, Sin trastornos en la percepción
	F12.129	Con trastorno por consumo leve

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
	F12.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio de intoxicación por cannabis
	F12.121	Con trastorno por consumo leve
	F12.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F12.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por consumo de cannabis
305.20	F12.10	Leve
304.30	F12.20	Moderada
304.30	F12.20	Grave
292.0	F12.288	Abstinencia de cannabis
293.89	F06.1	Catatonía asociada con otro trastorno mental (especificador de catatonía)
293.89	F06.1	Trastorno catatónico debido a otra afección médica
		Apnea central del sueño
780.57	G47.37	Apnea central del sueño con consumo concurrente de opiáceos
786.04	R06.3	Respiración de Cheyne-Stokes
327.21	G47.31	Apnea central idiopática del sueño
V61.29	Z62.898	Niño afectado por angustia en la relación parental
		negligencia infantil, Confirmado
995.52	T74.02XA	Hallazgo inicial
995.52	T74.02XD	Hallazgo ulterior
		negligencia infantil, Sospecha
995.52	T76.02XA	Hallazgo inicial
995.52	T76.02XD	Hallazgo ulterior
V71.02	Z72.810	Comportamiento antisocial infantil o adolescente
		Abuso físico infantil, Confirmado
995.54	T74.12XA	Hallazgo inicial
995.54	T74.12XD	Hallazgo ulterior
		Abuso físico infantil, Sospecha
995.54	T76.12XA	Hallazgo inicial
995.54	T76.12XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato psicológico infantil, Confirmado
995.51	T74.32XA	Hallazgo inicial
995.51	T74.32XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato psicológico infantil, Sospecha
995.51	T76.32XA	Hallazgo inicial
995.51	T76.32XD	Hallazgo ulterior
		Abuso sexual infantil, Confirmado
995.53	T74.22XA	Hallazgo inicial
995.53	T74.22XD	Hallazgo ulterior
		Abuso sexual infantil, Sospecha
995.53	T76.22XA	Hallazgo inicial
995.53	T76.22XD	Hallazgo ulterior
315.35	F80.81	Trastorno de fluidez de inicio en la infancia (tartamudeo)
		Trastornos del ritmo circadiano del sueño-vigilia
307.45	G47.22	Tipo de fase de sueño avanzado
307.45	G47.21	Tipo de fase de sueño retardado
307.45	G47.23	Tipo irregular de sueño-vigilia
307.45	G47.24	Tipo de sueño-vigilia no ajustado a las 24 horas
307.45	G47.26	Tipo asociado a turnos laborales
307.45	G47.20	Tipo no especificado
292.89		Trastorno de ansiedad inducido por cocaína
	F14.180	Con trastorno por consumo leve
	F14.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.980	Sin trastorno por consumo

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
292.84		Trastorno bipolar inducido por cocaína y trastornos relacionados
	F14.14	Con trastorno por consumo leve
	F14.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.94	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno depresivo inducido por cocaína
	F14.14	Con trastorno por consumo leve
	F14.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.94	Sin trastorno por consumo
292.89		Trastorno obsesivo compulsivo inducido por cocaína y trastornos relacionados
	F14.188	Con trastorno por consumo leve
	F14.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.988	Sin trastorno por consumo
292.9		Trastorno psicótico inducido por cocaína
	F14.159	Con trastorno por consumo leve
	F14.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Disfunción sexual inducida por cocaína
	F14.181	Con trastorno por consumo leve
	F14.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.981	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por cocaína
	F14.182	Con trastorno por consumo leve
	F14.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.982	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por cocaína
		Intoxicación por cocaína, Con trastornos en la percepción
	F14.122	Con trastorno por consumo leve
	F14.222	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.922	Sin trastorno por consumo
		Intoxicación por cocaína, Sin trastornos en la percepción
	F14.129	Con trastorno por consumo leve
	F14.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio por intoxicación por cocaína
	F14.121	Con trastorno por consumo leve
	F14.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F14.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por consumo de cocaína
305.60	F14.10	Leve
304.20	F14.20	Moderada
304.20	F14.20	Grave
292.0	F14.23	Abstinencia de cocaína
		Trastorno de la conducta
312.82	F91.2	Tipo de inicio adolescente
312.81	F91.1	Tipo de inicio infantil
312.89	F91.9	Tipo de inicio no especificado
300.11		Trastorno de conversión (trastorno de síntomas neurológicos funcionales)
	F44.4	Con movimiento anormal
	F44.6	Con anestesia o pérdida sensitiva
	F44.5	Con ataques o convulsiones
	F44.7	Con síntomas mixtos
	F44.6	Con síntomas sensitivos especiales
	F44.4	Con síntomas del habla
	F44.4	Con síntomas de la deglución
	F44.4	Con debilidad/parálisis

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
V62.5	Z65.0	Sentencia civil o penal sin encarcelamiento
301.13	F34.0	Trastorno ciclotímico
302.74	F52.32	Eyaculación retardada
		Delirio
293.0	F05	Delirio debido a otra afección médica
293.0	F05	Delirio debido a etiologías múltiples
292.81		Delirio inducido por medicamentos ( <i>para códigos ICD-10-CM, véase sustancias específicas</i> )
		Delirio por intoxicación por sustancias ( <i>véase las sustancias específicas para los códigos</i> )
		Delirio por abstinencia de sustancias ( <i>véase las sustancias específicas para los códigos</i> )
297.1	F22	Trastorno de delirio
301.6	F60.7	Trastorno de personalidad dependiente
300.6	F48.1	Trastorno de despersonalización/desrealización
293.83		Trastorno depresivo debido a otra afección médica
	F06.31	Con características depresivas
	F06.32	Con un episodio de tipo depresivo mayor
	F06.34	Con características mixtas
315.4	F82	Trastorno de desarrollo de la coordinación
V60.89	Z59.2	Discordia con vecino, inquilino o arrendador
V62.89	Z64.4	Discordia con el proveedor de servicios sociales, Includo perito, gestor de casos o asistente social
313.89	F94.2	Trastorno de relación social desinhibida
V61.03	Z63.5	Ruptura familiar por separación o divorcio
296.99	F34.8	Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo
300.12	F44.0	Amnesia disociativa
300.13	F44.1	Amnesia disociativa, con fuga disociativa
300.14	F44.81	Trastorno de identidad disociativo
307.7	F98.1	Encopresis
307.6	F98.0	Enuresis
302.72	F52.21	Trastorno eréctil
698.4	L98.1	Trastorno de excoiación (raspado)
302.4	F65.2	Trastorno DE exhibicionismo
V62.22	Z65.5	Exposición a catástrofe, guerra u otras hostilidades
V60.2	Z59.5	Pobreza extrema
300.19	F68.10	Trastorno ficticio
302.73	F52.31	Trastorno orgásmico femenino
302.72	F52.22	Trastorno del interés sexual femenino/excitación
302.81	F65.0	Trastorno fetichista
302.89	F65.81	Trastorno de frotteurismo
312.31	F63.0	Trastorno de juego
302.85	F64.1	Disforia de género en adolescentes y adultos
302.6	F64.2	Disforia de género en niños
300.02	F41.1	Trastorno de ansiedad generalizada
302.76	F52.6	Trastorno de dolor genito-pélvico/penetración
315.8	F88	Retraso global del desarrollo
292.89	F16.983	Trastorno de percepción persistente de alucinógeno
V61.8	Z63.8	Alto nivel de emoción expresada dentro de la familia
301.50	F60.4	Trastorno de personalidad histriónica
300.3	F42	Trastorno de acaparamiento
V60.0	Z59.0	Vagabundeo
307.44	F51.11	Trastorno de hipersomnolencia
300.7	F45.21	Trastorno de ansiedad por enfermedad
V62.5	Z65.1	En prisión u otro encarcelamiento
V60.1	Z59.1	Vivienda inadecuada

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por inhalantes
	F18.180	Con trastorno por consumo leve
	F18.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno depresivo inducido por inhalantes
	F18.14	Con trastorno por consumo leve
	F18.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.94	Sin trastorno por consumo
292.82		Trastorno neurocognitivo mayor inducido por inhalación
	F18.17	Con trastorno por consumo leve
	F18.27	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.97	Sin trastorno por consumo
292.89		Trastorno neurocognitivo leve inducido por inhalación
	F18.188	Con trastorno por consumo leve
	F18.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.988	Sin trastorno por consumo
292.9		Trastorno psicótico inducido por inhalación
	F18.159	Con trastorno por consumo leve
	F18.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por inhalación
	F18.129	Con trastorno por consumo leve
	F18.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio de intoxicación por inhalación
	F18.121	Con trastorno por consumo leve
	F18.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F18.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por uso de inhalantes
305.90	F18.10	Leve
304.60	F18.20	Moderada
304.60	F18.20	Grave
307.42	F51.01	Trastorno de insomnio
V60.2	Z59.7	Insuficiente seguro social o asistencia social
		Discapacidad intelectual (trastorno del desarrollo intelectual)
317	F70	Leve
318.0	F71	Moderada
318.1	F72	Grave
318.2	F73	Profundo
312.34	F63.81	Trastorno explosivo intermitente
312.32	F63.2	Cleptomanía
V60.2	Z59.4	Falta de alimentos adecuados o agua potable segura
315.32	F80.2	Trastorno del lenguaje
V60.2	Z59.6	De bajos ingresos
		Trastorno depresivo mayor. Episodio recurrente
296.36	F33.42	En remisión completa
296.35	F33.41	En remisión parcial
296.31	F33.0	Leve
296.32	F33.1	Moderada
296.33	F33.2	Grave
296.34	F33.3	Con características psicóticas
296.30	F33.9	Sin especificar
		Trastorno depresivo mayor, Episodio único
296.26	F32.5	En remisión completa
296.25	F32.4	En remisión parcial

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
296.21	F32.0	Leve
296.22	F32.1	Moderada
296.23	F32.2	Grave
296.24	F32.3	Con características psicóticas
296.20	F32.9	Sin especificar
331.9	G31.9	Trastorno neurocognitivo frontotemporal mayor, Posible
		Trastorno neurocognitivo frontotemporal mayor, Probable ( <i>código primero</i> 331.19 [G31.09] enfermedad frontotemporal)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
331.9	G31.9	Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Alzheimer, Posible
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Alzheimer, Probable ( <i>código primero</i> 331.0 [G30.9] Enfermedad de Alzheimer)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a otra afección médica
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a la infección por VIH ( <i>código primero</i> 042 [B20] infección por VIH)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Huntington ( <i>código primero</i> 333.4 [G10] Enfermedad de Huntington)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
331.9	G31.9	Trastorno neurocognitivo mayor con cuerpos de Lewy, Posible
		Trastorno neurocognitivo mayor con cuerpos de Lewy, Probable ( <i>código primero</i> 331.82 [G31.83] Enfermedad de cuerpos de Lewy)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a múltiples etiologías
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
331.9	G31.9	Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Parkinson, Posible
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad de Parkinson, Probable ( <i>código primero</i> 332.0 [G20] enfermedad de Parkinson)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a la enfermedad por priones ( <i>código primero</i> 046.79 [A81.9] enfermedad por priones)
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
		Trastorno neurocognitivo mayor debido a una lesión cerebral traumática ( <i>código primero</i> 907.0 el efecto tardío de la lesión intracraneal sin fractura del cráneo [lesión cerebral traumática difusa S06.2X9S con pérdida de conciencia de duración no especificada, secuela])
294.11	F02.81	Con trastornos del comportamiento
294.10	F02.80	Sin alteración del comportamiento
331.9	G31.9	Trastorno neurocognitivo vascular mayor, Posible
		Trastorno neurocognitivo vascular mayor, Probable
290.40	F01.51	Con trastornos del comportamiento
290.40	F01.50	Sin alteración del comportamiento
302.71	F52.0	Trastorno de deseo sexual hipoactivo masculino
V65.2	Z76.5	Proceso de enfermedad
333.99	G25.71	Acatisia aguda inducida por medicamentos

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
333.72	G24.02	Distonía aguda inducida por medicamentos
292.81		Delirio inducido por medicamentos ( <i>para códigos ICD-10-CM, véase sustancias específicas</i> )
333.1	G25.1	Temblor postural inducido por medicamentos
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo frontotemporal leve
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a otra afección médica
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a la infección por VIH
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Huntington
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a múltiples etiologías
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Parkinson
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a enfermedad por priones
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve debido a una lesión cerebral traumática
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo leve con cuerpos de Lewy
331.83	G31.84	Trastorno neurocognitivo vascular leve
301.81	F60.81	Trastorno de personalidad narcisista
		Narcolepsia
347.00	G47.419	Ataxia cerebelosa autosómica dominante, sordera y narcolepsia
347.00	G47.419	Narcolepsia autosómica dominante, obesidad y diabetes tipo 2
347.10	G47.429	Narcolepsia secundaria a otra afección médica
347.01	G47.411	Narcolepsia con cataplejía pero sin deficiencia de hipocretina
347.00	G47.419	Narcolepsia sin cataplejía pero con deficiencia de hipocretina
332.1	G21.11	Parkinsonismo inducido por neurolépticos
333.92	G21.0	Síndrome neuroléptico maligno
307.47	F51.5	Trastorno de pesadilla
V15.81	Z91.19	Incumplimiento del tratamiento médico
		Trastornos de la excitación del sueño por movimientos oculares no rápidos
307.46	F51.4	Sueño de tipo terror
307.46	F51.3	Tipo de sonambulismo
300.3	F42	Trastorno obsesivo compulsivo
301.4	F60.5	Trastorno de personalidad obsesivo compulsivo
294.8	F06.8	Trastorno obsesivo compulsivo y relacionado debido a otra afección médica
327.23	G47.33	Apnea obstructiva del sueño hipopnea
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por opioides
	F11.188	Con trastorno por consumo leve
	F11.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.988	Sin trastorno por consumo
	F11.921	Delirio inducido por opioides
292.84		Trastorno depresivo inducido por opioides
	F11.14	Con trastorno por consumo leve
	F11.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.94	Sin trastorno por consumo
292.89		Disfunción sexual inducida por opioides
	F11.181	Con trastorno por consumo leve
	F11.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.981	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por opioides
	F11.182	Con trastorno por consumo leve
	F11.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.982	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por opioides
		Intoxicación por opioides, Con trastornos en la percepción
	F11.122	Con trastorno por consumo leve
	F11.222	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.922	Sin trastorno por consumo
		Intoxicación por opioides, Sin trastornos en la percepción

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
	F11.129	Con trastorno por consumo leve
	F11.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio de intoxicación por opioides
	F11.121	Con trastorno por consumo leve
	F11.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F11.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por consumo de opioides
305.50	F11.10	Leve
304.00	F11.20	Moderada
304.00	F11.20	Grave
292.0	F11.23	Abstinencia de opioides
292.0	F11.23	Delirio de abstinencia de opioides
313.81	F91.3	Trastorno desafiante por oposición
		Otro efecto adverso de la medicación
995.20	T50.905A	Hallazgo inicial
995.20	T50.905S	Secuelas
995.20	T50.905D	Hallazgo ulterior
		<i>Otras circunstancias relacionadas con el abuso de adultos por parte de personas no cónyuges ni parejas</i>
V62.83	Z69.82	Visita de salud mental para el autor de maltrato o abuso del adulto por parte de una persona distinta del cónyuge
V65.49	Z69.81	Visita de salud mental para la víctima de abuso del adulto por parte de una persona distinta del cónyuge
		<i>Otras circunstancias relacionadas con negligencia infantil</i>
V62.83	Z69.021	Visita de salud mental para el autor de maltrato infantil no parental
V61.22	Z59.011	Visita de salud mental para el autor de negligencia infantil parental
V61.21	Z69.010	Visita de salud mental para la víctima de negligencia infantil parental
V61.21	Z69.020	Visita de salud mental para el autor de negligencia infantil no parental
V15.42	262.812	Historia personal (antecedentes) de negligencia infantil
		<i>Otras circunstancias relacionadas con el abuso físico infantil</i>
V62.83	Z69.021	Visita de salud mental para el autor de abuso infantil no parental
V61.22	Z69.011	Visita de salud mental para el autor de abuso infantil parental
V61.21	Z69.010	Visita de salud mental para la víctima de abuso infantil parental
V61.21	Z69.020	Visita de salud mental para la víctima de abuso infantil no parental
V15.41	Z62.810	Historia personal (antecedentes) de maltrato físico infantil
		<i>Otras circunstancias relacionadas con el maltrato psicológico infantil</i>
V62.83	Z69.021	Visita de salud mental para el autor del maltrato psicológico infantil no parental
V61.22	Z69.011	Visita de salud mental para el autor del maltrato psicológico parental infantil
V61.21	Z69.010	Visita de salud mental para víctimas de maltrato psicológico infantil por parte de los padres
V61.21	269.020	Visita de salud mental para víctima de maltrato psicológico infantil no parental
V15.42	Z62.811	Historia personal (antecedentes) de maltrato psicológico infantil
		<i>Otras circunstancias relacionadas con el abuso sexual infantil</i>
V62.83	Z69.021	Visita de salud mental para el autor del abuso sexual infantil no parental
V61.22	Z69.011	Visita de salud mental para el autor del abuso sexual parental infantil
V61.21	Z69.010	Visita de salud mental para víctimas de abuso sexual infantil por parte de los padres
V61.21	Z69.020	Visita de salud mental para la víctima de abuso sexual infantil no parental
V15.41	262.810	Historia personal (antecedentes) de abuso sexual en la infancia
		<i>Otras circunstancias relacionadas con el abuso del cónyuge o pareja, Psicológico</i>
V61.12	Z69.12	Visita de salud mental para el autor del maltrato psicológico del cónyuge o pareja



ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
V61.11	Z69.11	Visita de salud mental para víctimas de maltrato psicológico del cónyuge o pareja
V15.42	Z91.411	Historia personal (antecedentes) de maltrato psicológico del cónyuge o pareja
		<i>Otras circunstancias relacionadas con negligencia de cónyuge o pareja</i>
V61.12	Z69.12	Visita de salud mental para el autor de la negligencia del cónyuge o pareja
V61.11	Z69.11	Visita de salud mental para víctimas de negligencia de cónyuge o pareja
V15.42	Z91.412	Historia personal (antecedentes) de negligencia de cónyuge o pareja
		<i>Otras circunstancias relacionadas con la violencia del cónyuge o pareja, física</i>
V61.12	Z69.12	Visita de salud mental para el autor del maltrato psicológico hacia el cónyuge o la pareja, física
V61.11	Z69.11	Visita de salud mental para la víctima de violencia por parte del cónyuge o pareja, física
V15.41	Z91.410	Historia personal (antecedentes) de violencia por parte del cónyuge o pareja, física
		<i>Otras circunstancias relacionadas con la violencia del cónyuge o pareja, Sexual</i>
V61.12	Z69.12	Visita de salud mental para el autor del maltrato psicológico hacia el cónyuge o la pareja, sexual
V61.11	Z69.81	Visita de salud mental para la víctima de violencia por parte del cónyuge o pareja, sexual
V15.41	Z91.410	Historia personal (antecedentes) de violencia por parte del cónyuge o pareja, sexual
V65.40	Z71.9	Otro asesoramiento o consulta
292.89		Otro trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos
	F16.180	Con trastorno por consumo leve
	F16.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Otros trastornos bipolares inducidos por alucinógenos y trastornos relacionados
	F16.14	Con trastorno por consumo leve
	F16.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.94	Sin trastorno por consumo
292.84		Otro trastorno depresivo inducido por alucinógenos
	F16.14	Con trastorno por consumo leve
	F16.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.94	Sin trastorno por consumo
292.9		Otro trastorno psicótico inducido por alucinógenos
	F16.159	Con trastorno por consumo leve
	F16.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Otras intoxicaciones alucinógenas
	F16.129	Con trastorno por consumo leve
	F16.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Otros delirios de intoxicación por alucinógenos
	F16.121	Con trastorno por consumo leve
	F16.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.921	Sin trastorno por consumo
		Otro trastorno por uso de alucinógenos
305.30	F16.10	Leve
304.50	F16.20	Moderada
304.50	F16.20	Grave
333.99	G25.79	Otro trastorno del movimiento inducido por medicamentos
332.1	G21.19	Parkinsonismo inducido por otros fármacos
V15.49	Z91.49	Otros antecedentes personales de trauma psicológico
V15.89	Z91.89	Otros factores de riesgo personales

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
V62.29	Z56.9	Otro problema relacionado con el empleo
V62.89	265.8	Otro problema relacionado con circunstancias psicosociales
300.09	F41.8	Otro trastorno de ansiedad especificado
314.01	F90.8	Otro trastorno por déficit de atención/hiperactividad especificado
296.89	F31.89	Otro trastorno bipolar y relacionado especificado
780.09	R41.0	Otro delirio especificado
311	F32.8	Otro trastorno depresivo especificado
312.89	F91.8	Otro trastorno disruptivo especificado, de control de impulsos y trastorno de conducta
300.15	F44.89	Otro trastorno disociativo especificado
		Otro trastorno de eliminación especificado
787.60	R15.9	Con síntomas fecales
788.39	N39.498	Con síntomas urinarios
307.59	F50.8	Otro trastorno específico de alimentación o alimentación
302.6	F64.8	Otra disforia de género especificada
780.54	G47.19	Otro trastorno de hipersomnolencia especificado
780.52	G47.09	Otro trastorno de insomnio especificado
300.9	F99	Otro trastorno mental especificado
294.8	F06.8	Otro trastorno mental especificado debido a otra afección médica
315.8	F88	Otro trastorno del neurodesarrollo especificado
300.3	F42	Otro trastorno obsesivo compulsivo y relacionado especificado
302.89	F65.89	Otro trastorno parafilico especificado
301.89	F60.89	Otro trastorno de personalidad especificado
298.8	F28	Otro espectro de esquizofrenia especificado y otro trastorno psicótico
302.79	F52.8	Otra disfunción sexual especificada
780.59	G47.8	Otro trastorno del sueño-vigilia especificado
300.89	F45.8	Otro síntoma somático especificado y trastorno relacionado
307.20	F95.8	Otro trastorno de tic especificado
309.89	F43.8	Otro trastorno específico relacionado con el trauma y el estrés
292.89		Otro (o desconocido) trastorno de ansiedad inducido por sustancias
	F19.180	Con trastorno por consumo leve
	F19.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Otro (o desconocido) trastorno bipolar inducido por sustancias y trastornos relacionados
	F19.14	Con trastorno por consumo leve
	F19.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.94	Sin trastorno por consumo
	F19.921	Otro delirio inducido por sustancias (o desconocido)
292.84		Otro trastorno depresivo inducido por sustancias (o desconocido)
	F19.14	Con trastorno por consumo leve
	F19.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.94	Sin trastorno por consumo
292.82		Otro trastorno neurocognitivo mayor inducido por sustancias (o desconocido)
	F19.17	Con trastorno por consumo leve
	F19.27	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.97	Sin trastorno por consumo
292.89		Otro trastorno neurocognitivo leve inducido por sustancias (o desconocido)
	F19.188	Con trastorno por consumo leve
	F19.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.988	Sin trastorno por consumo
292.89		Otro trastorno obsesivo compulsivo inducido por sustancias (o desconocido) y trastornos relacionados
	F19.188	Con trastorno por consumo leve
	F19.288	Con trastorno por consumo moderado o grave

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
	F19.988	Sin trastorno por consumo
292.9		Otro trastorno psicótico inducido por sustancias (o desconocido)
	F19.159	Con trastorno por consumo leve
	F19.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Otra disfunción sexual inducida por sustancias (o desconocida)
	F19.181	Con trastorno por consumo leve
	F19.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.981	Sin trastorno por consumo
292.85		Otro trastorno del sueño inducido por sustancias (o desconocido)
	F19.182	Con trastorno por consumo leve
	F19.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.982	Sin trastorno por consumo
292.89		Otra intoxicación por sustancias (o desconocida)
	F19.129	Con trastorno por consumo leve
	F19.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Otro delirio de intoxicación por otras sustancias (o desconocido)
	F19.121	Con trastorno por consumo leve
	F19.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F19.921	Sin trastorno por consumo
		Otro trastorno de uso de sustancias (o desconocido)
305.90	F19.10	Leve
304.90	F19.20	Moderada
304.90	F19.20	Grave
292.0	F19.239	Otra abstinencia de sustancias (o desconocida)
292.0	F19.231	Otro delirio de abstinencia de sustancias (o desconocido)
		Otro trastorno de uso de estimulantes o sin especificar
305.70	F15.10	Leve
304.40	F15.20	Moderada
304.40	F15.20	Grave
278.00	E66.9	Sobrepeso u obesidad
		Especificador de ataque de pánico
300.01	F41.0	Trastorno de pánico
301.0	F60.0	Trastorno de personalidad paranoide
V61.20	Z62.820	Problema relacional padre-hijo
302.2	F65.4	Trastorno de pedofilia
307.22	F95.1	Trastorno persistente (crónico) del tic motor o vocal
300.4	F34.1	Trastorno depresivo persistente (distimia)
V62.22	Z91.82	Historia personal de despliegue militar
V15.59	Z91.5	Historia personal de autolesión
310.1	F07.0	Cambio de personalidad debido a otra afección médica
V62.89	Z60.0	Problema de la fase de la vida
292.89		Trastorno de ansiedad inducida por fenciclidina
	F16.180	Con trastorno por consumo leve
	F16.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno bipolar inducido por fenciclidina y trastornos relacionados
	F16.14	Con trastorno por consumo leve
	F16.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.94	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno depresivo inducido por fenciclidina
	F16.14	Con trastorno por consumo leve
	F16.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.94	Sin trastorno por consumo

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
292.9		Trastorno psicótico inducido por fenciclidina
	F16.159	Con trastorno por consumo leve
	F16.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por fenciclidina
	F16.129	Con trastorno por consumo leve
	F16.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Delirio de intoxicación por fenciclidina
	F16.121	Con trastorno por consumo leve
	F16.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F16.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por uso de fenciclidina
305.90	F16.10	Leve
304.60	F16.20	Moderada
304.60	F16.20	Grave
307.52		Pica
	F50.8	En adultos
	F98.3	En niños
309.81	F43.10	Trastorno de estrés postraumático
302.75	F52.4	Eyaculación prematura (precoz)
625.4	N94.3	Trastorno disfórico premenstrual
V62.21	Z56.82	Problema relacionado con el estado actual de despliegue militar
V69.9	Z72.9	Problema relacionado con el estilo de vida
V60.3	Z60.2	Problema relacionado con vivir solo
V60.6	Z59.3	Problema relacionado con vivir en una residencia
V61.5	Z64.1	Problemas relacionados con la multiparidad
V62.5	Z65.3	Problemas relacionados con otras circunstancias legales
V62.5	Z65.2	Problemas relacionados con la liberación de la prisión
V61.7	Z64.0	Problemas relacionados con embarazos no deseados
307.21	F95.0	Trastorno de tic provisional
316	F54	Factores psicológicos que afectan otras afecciones médicas
		Trastorno psicótico debido a otra afección médica
293.81	F06.2	Con delirios
293.82	F06.0	Con alucinaciones
312.33	F63.1	Piromanía
327.42	G47.52	Trastorno de la conducta del sueño del movimiento ocular rápido
313.89	F94.1	Trastorno de la vinculación reactiva
V61.10	Z63.0	Angustia de relación con su cónyuge o pareja íntima
V62.89	Z65.8	Problema religioso o espiritual
333.94	G25.81	Síndrome de las piernas inquietas
307.53	F98.21	Trastorno de rumiación
		Trastorno esquizoafectivo
295.70	F25.0	Tipo bipolar
295.70	F25.1	Tipo depresivo
301.20	F60.1	Trastorno de la personalidad esquizoide
295.90	F20.9	Esquizofrenia
295.40	F20.81	Trastorno esquizofreniforme
301.22	F21	Trastorno de la personalidad esquizotípica
292.89		Trastorno de ansiedad inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.180	Con trastorno por consumo leve
	F13.280	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.980	Sin trastorno por consumo
292.84		Trastorno bipolar inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes y trastornos relacionados
	F13.14	Con trastorno por consumo leve

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
	F13.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.94	Sin trastorno por consumo
	F13.921	Delirio inducido por ansiolíticos, sedantes o hipnóticos
292.84		Trastorno depresivo inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.14	Con trastorno por consumo leve
	F13.24	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.94	Sin trastorno por consumo
292.82		Trastorno neurocognitivo mayor inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.27	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.97	Sin trastorno por consumo
292.89		Trastorno neurocognitivo leve inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.288	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.988	Sin trastorno por consumo
292.9		Trastorno psicótico inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.159	Con trastorno por consumo leve
	F13.259	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.959	Sin trastorno por consumo
292.89		Disfunción sexual inducida por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.181	Con trastorno por consumo leve
	F13.281	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.981	Sin trastorno por consumo
292.85		Trastorno del sueño inducido por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.182	Con trastorno por consumo leve
	F13.282	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.982	Sin trastorno por consumo
292.89		Intoxicación por ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.129	Con trastorno por consumo leve
	F13.229	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.929	Sin trastorno por consumo
292.81		Sedante, Delirio por intoxicación por ansiolíticos o sedantes
	F13.121	Con trastorno por consumo leve
	F13.221	Con trastorno por consumo moderado o grave
	F13.921	Sin trastorno por consumo
		Trastorno por uso de ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
305.40	F13.10	Leve
304.10	F13.20	Moderada
304.10	F13.20	Grave
292.0		Abstinencia de ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
	F13.232	Con trastornos en la percepción
	F13.239	Sin trastornos en la percepción
292.0	F13.231	Delirio de abstinencia de ansiolíticos, hipnóticos o sedantes
313.23	F94.0	Mutismo selectivo
309.21	F93.0	Trastorno de ansiedad por separación
V65.49	Z70.9	Asesoramiento sexual
302.83	F65.51	Trastorno de masoquismo sexual
302.84	F65.52	Trastorno de sadismo sexual
V61.8	Z62.891	Problema de relación con los hermanos
		Hipoventilación relacionada con el sueño
327.26	G47.36	Hipoventilación concurrente relacionada con el sueño
327.25	G47.35	Hipoventilación alveolar central congénita
327.24	G47.34	Hipoventilación idiopática
300.23	F40.10	Trastorno de ansiedad social (fobia social)
V62.4	Z60.4	Exclusión o rechazo social
315.39	F80.89	Trastorno de comunicación social (pragmática)

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
300.82	F45.1	Trastorno de síntomas somáticos
		Trastorno de aprendizaje específico
315.1	F81.2	Con dificultad matemática
315.00	F81.0	Con dificultades en la lectura
315.2	F81.81	Con dificultad en la expresión escrita
		Fobia específica
300.29	F40.218	Animal
300.29		Lesión por inyección de sangre
	F40.230	Miedo a la sangre
	F40.231	Miedo a las inyecciones y transfusiones
	F40.233	Miedo a una lesión
	F40.232	Miedo a otra atención médica
300.29	F40.228	Entorno natural
300.29	F40.298	Otros
300.29	F40.248	Situacional
315.39	F80.0	Trastorno fonológico
		Abuso de cónyuge o pareja, Psicológico, Confirmado
995.82	T74.31XA	Hallazgo inicial
995.82	T74.31XD	Hallazgo ulterior
		Abuso de cónyuge o pareja, Psicológico, Sospecha
995.82	T76.31XA	Hallazgo inicial
995.82	T76.31XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato por parte del cónyuge o pareja, Confirmado
995.85	T74.01XA	Hallazgo inicial
995.85	T74.01XD	Hallazgo ulterior
		Maltrato por parte del cónyuge o pareja, Sospecha
995.85	T76.01XA	Hallazgo inicial
995.85	T76.01XD	Hallazgo ulterior
		Violencia por parte del cónyuge o pareja, Física, Confirmado
995.81	T74.11XA	Hallazgo inicial
995.81	T74.11XD	Hallazgo ulterior
		Violencia por parte del cónyuge o pareja, Física, Sospecha
995.81	T76.11XA	Hallazgo inicial
995.81	T76.11XD	Hallazgo ulterior
		Violencia por parte del cónyuge o pareja, Sexual, Confirmado
995.83	T74.21XA	Hallazgo inicial
995.83	T74.21XD	Hallazgo ulterior
		Violencia por parte del cónyuge o pareja, Sexual, Sospecha
995.83	T76.21XA	Hallazgo inicial
995.83	T76.21XD	Hallazgo ulterior
307.3	F98.4	Trastorno de movimiento estereotípico
		Intoxicación por estimulantes (véase <i>abstinencia de anfetaminas o cocaína para códigos específicos</i> )
		Trastorno por consumo de estimulantes (véase <i>el trastorno por consumo de anfetaminas o cocaína para códigos específicos</i> )
		Abstinencia de estimulantes (véase <i>abstinencia de anfetaminas o cocaína para códigos específicos</i> )
		Delirio por intoxicación por sustancias (véase <i>las sustancias específicas para los códigos</i> )
		Delirio por abstinencia de sustancias (véase <i>las sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos (véase <i>las sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno bipolar inducido por sustancias/medicamentos y trastornos relacionados (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
		Trastorno neurocognitivo mayor o leve inducido por sustancias/medicamentos (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno obsesivo compulsivo inducido por sustancias/medicamentos y trastornos relacionados (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicamentos (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
		Disfunción sexual inducida por sustancias/medicamentos (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
		Trastorno del sueño inducido por sustancias/medicamentos (véase <i>sustancias específicas para los códigos</i> )
333.99	G25.71	Acatisia tardía
333.85	G24.01	Discinesia tardía
333.72	G24.09	Distonía tardía
V62.4	260.5	Objetivo de discriminación o persecución adversa (percibida)
292.85		Trastorno del sueño inducido por el tabaco
	F17.208	Con trastorno por consumo moderado o grave
		Trastorno por consumo de tabaco
305.1	Z72.0	Leve
305.1	F17.200	Moderada
305.1	F17.200	Grave
292.0	F17.203	Abstinencia de tabaco
307.23	F95.2	Trastorno de Tourette
302.3	F65.1	Trastorno de travestismo
312.39	F63.3	Tricotilomanía (trastorno de la caída del cabello)
V63.9	Z75.3	No disponibilidad o acceso a los centros de asistencia sanitaria
V63.8	Z75.4	No disponibilidad o acceso a otros centros de ayuda
V62.82	263.4	Duelo no complicado
291.9	F10.99	Trastorno sin especificar relacionado con el alcohol
300.00	F41.9	Trastorno de ansiedad sin especificar
314.01	F90.9	Trastorno de déficit de atención/hiperactividad sin especificar
296.80	F31.9	Trastorno bipolar sin especificar y trastorno relacionado
292.9	F15.99	Trastorno relacionado con la cafeína no especificado
292.9	F12.99	Trastorno relacionado con el cannabis no especificado
293.89	F06.1	Catatonia no especificada ( <i>código primero</i> 781.99 [R29.818] otros síntomas relacionados con los sistemas nervioso y musculoesquelético)
307.9	F80.9	Trastorno de la comunicación no especificado
780.09	R41.0	Delirio no especificado
311	F32.9	Trastorno depresivo no especificado
312.9	F91.9	Trastorno disruptivo, del control de impulsos y de la conducta no especificado
300.15	F44.9	Trastorno disociativo no especificado
		Trastorno de eliminación no especificado
787.60	R15.9	Con síntomas fecales
788.30	R32	Con síntomas urinarios
307.50	F50.9	Trastorno de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos no especificado
302.6	F64.9	Disforia de género no especificada
292.9	F16.99	Trastorno relacionado con alucinógenos no especificado
V60.9	259.9	Problema de vivienda o económico no especificado
780.54	G47.10	Trastorno de hipersomnolencia no especificado
292.9	F18.99	Trastorno relacionado con inhalantes no especificado
780.52	G47.00	Trastorno de insomnio no especificado
319	F79	Discapacidad intelectual no especificada (trastorno del desarrollo intelectual)
300.9	F99	Trastorno mental no especificado
294.9	F09	Trastorno mental no especificado debido a otra afección médica
799.59	R41.9	Trastorno neurocognitivo no especificado

ES 2 751 300 T3

(continuación)

ICD-9-CM	ICD-10-CM	Trastorno, afección o problema
315.9	F89	Trastorno del neurodesarrollo no especificado
300.3	F42	Trastorno obsesivo compulsivo no especificado y trastorno relacionado
292.9	F11.99	Trastorno relacionado con opioides no especificado
292.9	F19.99	Otro trastorno relacionado con sustancias no especificado (o desconocido)
302.9	F65.9	Trastorno parafilico no especificado
301.9	F60.9	Trastorno de la personalidad no especificado
292.9	F16.99	Trastorno relacionado con la fenciclidina no especificado
V62.9	Z60.9	Problema relacionado con el entorno social no especificado
V62.9	Z65.9	Problema no especificado relacionado con circunstancias psicosociales no especificadas
298.9	F29	Espectro de esquizofrenia sin especificar y otro trastorno psicótico
292.9	F13.99	Trastorno relacionado con los sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado
302.70	F52.9	Disfunción sexual no especificada
780.59	G47.9	Trastorno de sueño-vigilia no especificado
300.82	F45.9	Síntoma somático no especificado y trastorno relacionado
292.9		Trastorno relacionado con estimulantes no especificado
	F15.99	Trastorno relacionado con el consumo de amfetamina u otro estimulante no especificado
	F14.99	Trastorno relacionado con la cocaína no especificado
307.20	F95.9	Trastorno de tics no especificado
292.9	F17.209	Trastorno relacionado con el tabaco no especificado
309.9	F43.9	Trastorno relacionado con el trauma y el estresante no especificado
V61.8	Z62.29	Educación lejos de los padres
V62.89	Z65.4	Víctima de delincuencia
V62.89	Z65.4	Víctima de terrorismo o tortura
302.82	F65.3	Trastorno de voyeurismo
V40.31	Z91.83	Vagabundeo asociado a un trastorno mental



**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una formulación sublingual en forma de una composición farmacéutica liofilizada que proporciona adsorción sublingual de riluzol, que comprende una cantidad efectiva de riluzol o de una sal, un solvato, un anómero, un enantiómero, un hidrato o un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo, comprendiendo dicha formulación además un aglutinante de comprimido, un alcohol de azúcar seleccionado del grupo que consiste en manitol y sorbitol como agente de carga y docusato de sodio como agente solubilizante.
- 10 2. La formulación sublingual de la reivindicación 1, que comprende además un agente aromatizante.
3. La formulación sublingual de las reivindicaciones 1 o 2, que comprende además un edulcorante.
4. La formulación sublingual de la reivindicación 3, en la que dicho edulcorante comprende sucralosa.
- 15 5. La formulación sublingual de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la formulación comprende un profármaco de riluzol.