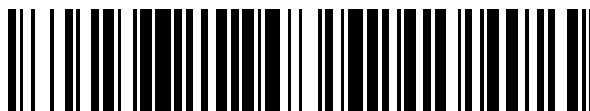


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 673**

51 Int. Cl.:  
**C07H 13/02** (2006.01)  
**C07C 229/24** (2006.01)  
**C07C 229/36** (2006.01)  
**C07C 233/47** (2006.01)  
**C07C 233/49** (2006.01)  
**A61K 31/7024** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/16** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)  
**A61P 39/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01971269 .4**  
96 Fecha de presentación: **21.09.2001**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1325014**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2003**

54 Título: **Composiciones de gamma-hidroxibutirato que contienen portadores de hidrato de carbonos**

30 Prioridad:  
**22.09.2000 US 234720 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.06.2012**

73 Titular/es:  
**JPI Commercial, LLC**  
**3180 Porter Drive**  
**Palo Alto, CA 94304, US**

72 Inventor/es:  
**MILLER, Brian L.;**  
**MAMELAK, Mortimer;**  
**HOUGHTON, William C. y**  
**REARDAN, Dayton T.**

74 Agente/Representante:  
**Zuazo Araluze, Alexander**

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).

ES 2 383 673 T3

## DESCRIPCIÓN

Composiciones de gamma-hidroxibutirato que contienen portadores de hidrato de carbonos

5 **Antecedentes de la Invención**

El ácido gamma-hidroxibutírico o "gamma-hidroxibutirato" (GHB) es un compuesto endógeno con propiedades hipnóticas que se encuentra en muchos tejidos corporales humanos. El GHB está presente, por ejemplo, en el cerebro de mamíferos, el sistema nervioso y otros tejidos de seres humanos. La gama extraordinaria de efectos farmacológicos de GHB o sus sales ha atraído la atención científica atraída durante más de tres décadas. Por ejemplo, se ha encontrado que GHB tienen efectos protectores de tejidos en animales y ser humano en muchos órganos diferentes incluyendo cerebro, hígado, pulmón, corazón, riñón, intestino y células B pancreáticas. En el cerebro, la mayor concentración de GHB se encuentra en el hipotálamo y ganglios basales y se postula que GHB se funciona como un neurotransmisor (Snead y Morley, 1981). Los efectos neurofarmacológicos de GHB incluyen aumentos de dopamina en el cerebro, reducción de la utilización de glucosa pero sin consumo de oxígeno en el cerebro, e hipotermia. El GHB se convierte en succinato y entonces se metaboliza a través del ciclo de Krebs. Ensayos clínicos han mostrado que GHB aumenta el sueño delta y mejora la continuidad del sueño (Ladinsky *et al.*, 1983; Stock *et al.*, 1973; Laborit, 1973; Lapierre *et al.*, 1990; Yamada *et al.*, 1967; Grove-White y Kelman, 1971; Scharf, 1985).

En voluntarios humanos sanos, dosis bajas (aproximadamente de 30 mg/kg) de sal de monosodio de GHB (oxibato de sodio) promueven una secuencia normal de sueño NREM y REM que dura aproximadamente 2-3 horas. Estas dosis bajas también pueden inducir sueño REM y sueño de ondas lentas y, a diferencia de los hipnóticos de uso común, sin el desarrollo de tolerancia a estos efectos de inducción de sueño con el tiempo. Además, GHB aumenta el tiempo de sueño total y sueño REM, y disminuye la latencia REM (Mamelak *et al.*, 1973; Yamada *et al.*, 1967; Bedard *et al.*, 1989), reduce la apnea del sueño (Series *et al.*, 1992; Scrima *et al.*, 1987), y mejora la anestesia general (Hasenbos y Gielen, 1985).

Estudios de R. Broughton y M. Mamelak, Can. J. Neur. Sci., 7, 23 (1980), L. Scrima *et al.*, Sleep, 13,479 (1990), y M. B. Scharf *et al.*, Am. Fam. Phys., 143 (julio de 1988) han evaluado los efectos de GHB en el tratamiento de la narcolepsia. Los resultados de estos estudios confirman que el tratamiento con GHB reduce sustancialmente los signos y síntomas de narcolepsia (por ejemplo, somnolencia durante el día, cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas).

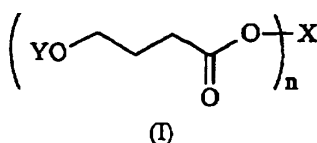
El GHB tiene varias aplicaciones clínicas distintas del tratamiento de trastornos del sueño. Se ha notificado que GHB reduce el deseo compulsivo de beber alcohol, el número de bebidas alcohólicas consumidas diariamente, y los síntomas de abstinencia del alcohol en pacientes (Gallimberti *et al.*, 1989; Gallimberti *et al.*, 1992; Gessa *et al.*, 1992). Se ha usado GHB para disminuir los síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo abstinencia tanto de heroína como de metadona (Gallimberti *et al.*, 1994; Gallimberti *et al.*, 1993). Tiene efectos analgésicos que lo hacen adecuado como calmante del dolor (patente estadounidense n.º 4.393.236). Se ha notificado que la administración intravenosa de GHB reduce la presión intracraneal en pacientes (Strong, A. 1984). Además, se notificó que la administración de GHB aumenta los niveles de hormona de crecimiento en pacientes (Gerra *et al.*, 1994; Oyama *et al.*, 1970). El GHB también es un agente terapéutico eficaz para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y fibromialgia (Scharf, patente estadounidense n.º 5.990.162).

Desafortunadamente, la eficacia de GHB está limitada por las altas dosis requeridas para producir un efecto terapéutico y por su corta duración de acción. Por tanto, existe una necesidad de composiciones de GHB que puedan mejorar la captación del fármaco, suministrar dosis terapéuticas eficaces en un modo de retardo temporal, y seleccionar como diana órganos específicos.

El documento US 5753708 A da a conocer amidas formadas entre GHB y la función amina de derivados de hidratos de carbono para su uso como narcóticos.

**Sumario de la invención**

La presente invención se define en las reivindicaciones y proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que Y es H o un grupo protector de hidroxilo, X es el residuo de un hidrato de carbono y n tiene un valor de 1 con respecto al número de grupos hidroxilos disponibles en dicho hidrato de carbono, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

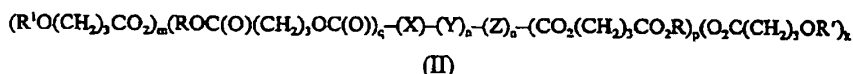
Preferiblemente, X es un sacárido, e Y es H, un acetal (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).

Los hidratos de carbono preferidos son solubles en agua o dispersables en agua. Aún en otra realización preferida de la invención, X es el residuo de un monosacárido, el residuo de un disacárido o el residuo de un polisacárido.

Los ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen 1,2,3,4,6-pentakis(4-hidroxi-butirol)hexanosa; 6-(4-hidroxi-butirol)hexanosa y 1,2,3,4,6-pentakis(4-acetoxibutirol)hexanosa.

En una realización preferida adicional del compuesto de fórmula (I), X es el residuo de una celulosa modificada químicamente. Las composiciones de celulosa modificada químicamente útiles incluyen celulosas solubles en agua o dispersables en agua tales como hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa.

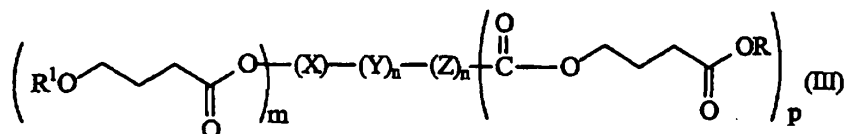
Se proporciona además para referencia un compuesto de fórmula (II):



en la que R<sup>1</sup> es H o un grupo protector de hidroxilo, R es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

X y Z son cada uno residuos de un aminoácido que contiene grupos hidroxilo o un bis(carboxi)aminoácido, Y es un resto que une de manera covalente X y Z, n es 0-1, m y k son 0 con respecto al número de grupos OH disponibles en X y Z, q y p son 0 con respecto al número de grupos CO<sub>2</sub> disponibles en X y Z, con la condición de que m y q no sean ambos cero y p y k no sean ambos cero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización del compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula (III):



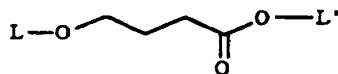
en la que R<sup>1</sup> es H o un grupo protector de hidroxilo, R es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o bencilo,

X es un residuo de un aminoácido que contienen grupos hidroxilo, Z es un residuo de un aminoácido que contiene grupos hidroxilo o un bis(carboxi)aminoácido, Y es un resto que une de manera covalente X y Z, n es 0-1, m es 1 con respecto al número de grupos hidroxilo en el aminoácido X, p es 1 con respecto al número de grupos CO<sub>2</sub>H en el aminoácido X o Z, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, m, p, q y k son individualmente 0-5, más preferiblemente 0-3, y lo más preferiblemente 0-2.

En una realización preferida del compuesto de fórmula (III), m = p = 1, n es 0 y X es ácido glutámico, tirosina, ácido aspártico, treonina o una serina. En otra realización preferida del compuesto de fórmula (III), m = p = 1, n es 1 e Y es C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O) o C(O)CH=CH(CO).

La descripción también proporciona para referencia un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

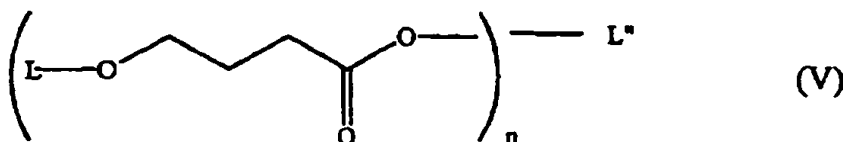
en la que L y L' son individualmente H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo protector de hidroxilo o un resto orgánico que comprende al menos un alcohol graso, éster o análogo del mismo. Al menos uno de L y L' es dicho resto (el resto FA). Preferiblemente, el resto FA es (A)(Y)(Z)<sub>n</sub>, y en el que A es alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), Y es H, OH, N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) o [-O(PO<sub>3</sub><sup>-</sup>)-L-N(R<sup>1</sup>)(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)] en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con N son un anillo heterocíclico (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>), opcionalmente sustituido con 1 ó 2 N(R<sup>3</sup>), S, O que no forma peróxido o una combinación de los mismos; n es 1-2 y Z es YR, en el que Y es O, S, NH, N(CH<sub>3</sub>), NHC(O) u OC(O) y R es alquilo (C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub>), opcionalmente sustituido con 1-2 dobles enlaces.

Preferiblemente, uno de L o L' es (A)(Y)(Z)<sub>n</sub> y el otro es H; n = 1, YZ es alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>20</sub>)C(O), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo y/o A es propilo o etilo.

Preferiblemente, cuando L' es un resto de lecitina 2-sustituida, es decir, el resto  $C_2OC(O)R^2$  de lecitina se sustituye por  $C_2OC(O)(CH_2)OL$  e Y es hexadecanoilo; L no es H. Preferiblemente,  $n = 1$  y  $(A)(Y)(Z)_n$  es  $-CH[CH_2Y[CH_2Z]$ , por ejemplo, se deriva mediante la sustitución del resto 2'-aciloxilo de lecitina por  $L-O(CH_2)_3C(O)-$ . Cuando uno de L o L' es 1, 3-dihexadecanoilprop-2-ilo, el otro no es H.

Generalmente, L y L' se derivan de polioles orgánicos, tales como glicerol, etilenglicol, propilenglicol, 2,2'-hidroxietil éter y similares. Los restos orgánicos L y L' también pueden ser ésteres de ácidos grasos sencillos de  $C^4-OH$  o ésteres de alcoholes grasos de  $CO_2H$ .

La descripción también proporciona para referencia compuestos de fórmula (V):



en la que L se definió anteriormente, n es 2-6, preferiblemente 2-5, lo más preferiblemente 2-3, y L' es alquilo ( $C_2-C_{12}$ ), preferiblemente alquilo ( $C_3-C_{10}$ ), lo más preferiblemente alquilo ( $C_3-C_6$ ), en el que la cadena de alquilo está interrumpida opcionalmente por aproximadamente 1-3 restos O, es decir, es el residuo de un alquilenpoliol, preferiblemente un 1,ω-alquiliendiol tal como 1,3-propandiol, o un polioxialquilenglicol. Los ejemplos de compuestos de fórmula (V) incluyen 1,2,3-tris (4-hidroxi-butirol)propano y 1,3-bis (4-acetoxibutirol)propano.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica de la presente invención puede adaptarse para la administración parenteral, oral, tópica o local.

También se da a conocer un método terapéutico que comprende administrar a un mamífero afectado por una patología o estado mejorado por GHB, una cantidad de un compuesto de fórmula I, II, III, IV y/o V eficaz para tratar dicha patología o estado.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa que la composición puede suministrar una cantidad de GHB a una célula, tejido u órgano diana eficaz para lograr un objetivo terapéutico, es decir, alterar el metabolismo o la energética celular o mejorar al menos un síntoma de una de las patologías mencionadas en el presente documento.

### Breve descripción de las figuras

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y están incluidos para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor mediante referencia a uno o más de estos dibujos en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en el presente documento.

La figura 1A muestra un compuesto que comprende ésteres de GHB y una hexopiranososa completamente cargada.

La figura 1B muestra un GHB y un éster de hexopiranososa parcialmente cargada.

La figura 2 muestra un éster de GHB-sacarosa.

La figura 3 muestra GHB unido a aminoácidos representativos.

La figura 4 muestra GHB unido a conjugados de aminoácidos.

### Descripción detallada de la invención

#### A. Definiciones

El término "aminoácido" comprende los residuos de los aminoácidos naturales (por ejemplo, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr y Val) en forma D o L, así como aminoácidos no naturales (por ejemplo, fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, hidroxiprolina, gamma-carboxiglutamato; ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, citrulina, α-metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina y terc-butilglicina). El término también comprende aminoácidos naturales y no naturales que portan un grupo protector de amino convencional (por ejemplo acetilo o benciloxycarbonilo), así como aminoácidos naturales y

no naturales protegidos en el extremo carboxilo-terminal (por ejemplo, como un éster de alquilo ( $C_1-C_6$ ), fenilo o bencilo o alquil ( $C_1-C_6$ ), fenil o bencil-amida; o como una  $\alpha$ -metilbencilamida). Los expertos en la técnica conocen otros grupos protectores de amino y carboxilo adecuados (véase por ejemplo, T. W. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York, 1981, y referencias citadas en ese documento). Un aminoácido puede unirse al resto de un compuesto de fórmula I a través del extremo carboxilo-terminal, el extremo amino-terminal, o a través de cualquier otro punto de unión conveniente, tal como, por ejemplo, a través del azufre de cisteína.

El término "hidroxiaminoácido" incluye aminoácidos que se producen de manera natural, sintéticos y semisintéticos, tales como serina, treonina, tirosina e hidroxiprolina. Preferiblemente, los aminoácidos son  $\alpha$ -aminoácidos, lo más preferiblemente con grupos  $\omega$ -hidroxilo.

El término "hidrato de carbono" tal como se usa en el presente documento se define que incluye polihidroxialdehídos, o polihidroxicetonas o sustancias que producen tales compuestos con hidrólisis. El término "hidrato de carbono" incluye monosacáridos, oligosacáridos, disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos, pentasacáridos, hexasacáridos, polisacáridos, homopolisacáridos y heteropolisacáridos. El término incluye cualquiera de las aldosas, así como glucosa, dextrosa, manosa, galactosa arabinosa, xilosa, ribosa, fructosa, sacarosa, altrosa, alosa, idosa, gulosa, talosa, lixosa, treosa, eritrosa, apiosa, y cualquiera de las mismas en forma ácida. El término también incluye desoxiazúcares y desoxi-aldosas, incluyendo ramnosa y fucosa. El término incluye además gliceraldehído, celulosa, almidón, glucógeno y amilosa. El término también incluye derivados de hidratos de carbono, tales como acetales, cetales, ésteres de acilo y similares. Los polisacáridos modificados químicamente tales como sucralfato y almidones modificados también están dentro del alcance del término. Pueden encontrarse hidratos de carbono adecuados adicionales de la presente invención en Noller, C., *Chemistry of Organic Compounds*, 2<sup>a</sup> ed. (W. B. Saunders Co., 1957).

El término "sacárido" incluye monosacáridos, disacáridos, trisacáridos y polisacáridos. El término incluye glucosa, sacarosa, fructosa y ribosa, así como desoxiazúcares tales como desoxirribosa y similares. Pueden prepararse convenientemente derivados de sacáridos tal como se describe en las solicitudes de patente internacional con números de publicación WO 96/34005 y 97/03995.

El término "oligopéptido" describe una secuencia de 2 a 25 aminoácidos (por ejemplo, tal como se definió anteriormente en el presente documento) o residuos de peptidilo. La secuencia puede ser lineal, ramificada o cíclica. Por ejemplo, puede prepararse un péptido cíclico o puede resultar de la formación de puentes disulfuro entre dos residuos de cisteína en una secuencia. Puede unirse un oligopéptido a la parte restante de un compuesto de fórmula I a través del extremo carboxilo-terminal, el extremo amino-terminal, o a través de cualquier otro punto de unión conveniente, tal como, por ejemplo, a través del azufre de una cistina. Preferiblemente, un péptido comprende de 3 a 25, o de 5 a 21 aminoácidos. Pueden prepararse derivados de péptidos tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses números 4.612.302; 4.853.371; y 4.684.620.

El término "resto de unión" o "grupo de unión" tal como se usa en el presente documento se refiere a una molécula orgánica al menos divalente que puede unir dos aminoácidos o residuos de oligopeptidilo mediante reacción con grupos funcionales en los mismos. Tales restos incluyen diaminas y ácidos carboxílicos de alcanos y alquenos.

El término "alquilo" incluye grupos alquilo ramificados, de cadena lineal y cíclicos, incluyendo (cicloalquil)alquilo.

Un alcohol graso es un alcohol ( $C_8-C_{22}$ ), preferiblemente un alcohol ( $C_{10}-C_{20}$ ), que comprende opcionalmente 1-3 dobles enlaces; un ácido graso es un ácido alcanoico ( $C_8-C_{22}$ ) (es decir,  $(C_1-C_{11})C(O)OH$ ), que comprende opcionalmente 1-3 dobles enlaces.

El término "grupo protector de hidroxilo" incluye grupos protectores de restos hidroxilo que pueden eliminarse conocidos en la técnica, tal como grupos lábiles en medio ácido o básico tales como acetales (THP, (1-etoxi)etilo), grupos tris(alquil)sililo ( $Me_3$ , Si,  $(tBu(Me_2)Si)$ ), grupos acilo ( $C_2-C_7$ ) (acetilo), así como grupos que pueden eliminarse mediante hidrogenolisis, tales como bencilo. Véase, también, la parte (C) (a), a continuación en el presente documento, que hace referencia a grupos protectores de OH adicionales.

## B. Aplicaciones

Se ha mostrado que GHB es eficaz en el tratamiento de la narcolepsia y trastornos del sueño (Lee, 1977; Mamelak, 1977; Hoes, 1980; Scharf, 1985; Scrima, 1990; Gallimberti, 1992; Series, 1992; Lammers, 1993), la reducción del deseo compulsivo de beber alcohol y los síntomas de abstinencia del alcohol (Gallimberti *et al.*, 1989; Gallimberti *et al.*, 1992; Gessa *et al.*, 1992), la reducción de los síntomas de abstinencia de opiáceos (Gallimberti *et al.*, 1994; Gallimberti *et al.*, 1993), la reducción del dolor (patente estadounidense n.º 4.393.236), la reducción de la presión intracraneal en pacientes (Strong, A., 1984), y el aumento de los niveles de hormona de crecimiento en pacientes (Gerra *et al.*, 1994; Oyama *et al.*, 1970). Los compuestos y las composiciones de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de cualquiera de estos trastornos o estados en pacientes.

Se ha usado GHB con otros analgésicos, neurolépticos, o con una dosis de barbitúrico subliminal para su uso como

anestesia. Se ha usado GHB en traumatismo craneoencefálico cerrado y como soporíferos (documento U.S. 5.380.937). Por tanto, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con analgésicos, neurolépticos o barbitúricos para su uso como anestesia. Los inventores contemplan el uso de las composiciones de GHB de la presente invención como narcótico, hipnótico o como soporífero.

La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que pueden usarse en los tratamientos de hipnosis; narcolepsia (particularmente cataplejía); toxicomanía; ansiedad; enfermedades cerebrovasculares; trastornos del sistema nervioso central, trastornos neurológicos, incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer; esclerosis múltiple; autismo; depresión; trastornos inflamatorios, incluyendo los del intestino, tales como trastorno del intestino irritable, ileítis regional y colitis ulcerosa; trastornos autoinmunitarios inflamatorios; determinadas alteraciones endocrinas y diabetes. Los presentes compuestos también pueden administrarse para el fin de la protección de tejidos, incluyendo la protección tras hipoxia/anoxia tal como en un accidente cerebrovascular, trasplante de órganos, conservación de órganos, infarto de miocardio o lesión por isquemia/reperusión; protección tras radiación, progeria, o un nivel aumentado de presión intracraneal, por ejemplo, debido a traumatismo craneal. Los presentes compuestos pueden usarse para tratar otras patologías que se cree que están causadas o agravadas por peroxidación lipídica y/o radicales libres, tales como patologías asociadas con estrés oxidativo, incluyendo el envejecimiento normal.

#### C. Disponibilidad y preparación de compuestos de la presente invención

GHB está disponible de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, y puede emplearse para preparar los compuestos dentro del alcance de la fórmula (I) o (II). Las composiciones de GHB de la presente invención pueden prepararse mediante y administrarse mediante cualquiera de los medios descritos en el presente documento, particularmente los descritos en la sección y los ejemplos, o mediante cualquier medio que conocerán los expertos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención puede emplearse como el alcohol o ácido libre, o como un éster o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Tales sales pueden formarse a partir de ácidos o grupos aminos descritos en el presente documento, mediante métodos disponibles para un experto en la técnica. En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales estables con sales metálicas o ácidos orgánicos no tóxicos, la administración de los compuestos como sales puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que pueden formar un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato,  $\alpha$ -cetoglutarato y  $\alpha$ -glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, incluyendo sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que produce un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos. Los cationes también pueden intercambiarse fácilmente por otros cationes orgánicos o metálicos, tales como  $\text{Ca}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Li}^+$  o  $(\text{R})_4\text{N}^+$  en el que cada R es H, fenilo, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o hidroxialquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), es decir, sales de amonio o hidroxietilamina.

Pueden utilizarse grupos protectores de hidroxilo tales como ésteres, éteres, acetales y cetales en los presentes compuestos. Se describen grupos protectores de hidroxilo útiles en Greene, T. W.; Wutz, P. G. M., "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc (1991).

#### a) Preparación de compuestos de GHB-hidrato de carbono

GHB puede esterificarse con alcoholes ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) o prepararse el éster bencílico. Para los métodos de preparación de éster, véase S. Ege, Organic Chemistry, pág. 454-455, 459, 466-467 (D.C. Heath and Co., 1984). Véase también, Pouillart *et al.*, Eur. J. Pharm. Sci., 7, 93-106 (1998). Entonces el grupo OH puede protegerse mediante la formación de un acetal o mediante alcooilación o benzoilación con un cloruro de alcanoilo o benzoilo o con anhídridos. Se describen otros grupos protectores de hidroxilo lábiles en medio ácido y básico útiles en Greene, T. W.; Wutz, P. G. M. "Protecting Groups In Organic Synthesis" segunda edición, 1991, Nueva York, John Wiley & Sons, Inc.

El éster puede eliminarse y el ácido puede activarse si es necesario, es decir, mediante la formación de un anhídrido o cloruro de ácido. Para métodos de preparación para el ácido 4-hidroxi-butanoico y sus derivados, véase, Marvel *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 51, 260 (1929); patente japonesa 63174947, patentes alemanas n.ºs 237310, 237308 y 237309.

El grupo carboxilo activado de GHB puede hacerse reaccionar con los grupos hidroxilo diana en diversos azúcares a través de enlaces éster, tal como se describe, por ejemplo, en P. Pouillart *et al.*, Eur. J. Pharm. Sci., 7, 93 (1998), P. R. Pouillart, Life Sciences, 63, 1739 (1998); P. Pouillart *et al.*, J. Pharm. Sci., 81, 241 (1992), y referencias citadas en ese documento. La mayoría de los tipos de azúcares, incluyendo triosa (o glicerol) tetrasas, pentosas y hexosas puede usarse para preparar los compuestos de la presente invención. En estos últimos dos casos, las formas de cadena abierta y anillo (piranosas y furanosas) pueden usarse como estructuras de andamiaje. Un ejemplo de hexopiranosas se representa en la figura 1a, en la que un máximo de 5 moléculas de GHB pueden anclarse a cada

monómero de azúcar.

El potencial terapéutico de estos compuestos depende de la estabilidad de los compuestos en diversos entornos. Se contempla que los compuestos de GHB completamente cargados pueden sintetizarse a partir de sacarosa (que contiene una furanosa y un anillo de piranosa), glucosa y una de cualquier hexosa de cadena abierta. Estos compuestos pueden sintetizarse mediante una sola etapa a partir de GHB libre o a partir de su lactona.

En una molécula completamente cargada, es decir, (GHB)<sub>5</sub>-azúcar, las cadenas de hidrocarburo pueden proporcionar una protección adecuada frente a enzimas presentes en el tubo digestivo. Estas composiciones pueden ser susceptibles de hidrólisis catalizada por ácido, que depende de los entornos estéricos alrededor de cada enlace éster. Por ejemplo, se hidrolizará fácilmente el enlace éster de 6-OH. Pueden observarse estas moléculas como micelas en miniatura y pueden transportarse al sistema circulatorio a través del mecanismo de absorción de grasas.

La unión de GHB a azúcares parcialmente cargados puede proporcionar una mejor captación y administración del fármaco. Tal como se observa en la figura 1b, el compuesto representado tiene sólo 3 GHB unidos al azúcar. La elección de grupos hidroxilo para la esterificación puede basarse en las velocidades de hidrólisis de los correspondientes ésteres de modo que puedan mantenerse los niveles deseados de GHB libre dentro de las células del órgano diana.

Los grupos hidroxilo libres pueden usarse para anclar diversos grupos. El apantallamiento estérico de enlaces GHB-éster potencia la estabilidad de los compuestos en medio ácido. Por ejemplo, uno o más pares de grupos adyacentes a grupo OH en el anillo de azúcar pueden protegerse como acetales o como cetales, tal como se enseña por Pouillart *et al.*, citado anteriormente, usando acetales. La cetona puede variarse en masa, con el fin de apantallar los enlaces éster en mayor o menor grado. La unión de grupos lipófilos, tales como esteroides o ácidos grasos, a GHB a través de por ejemplo, uniones cetal o acetal, puede potenciar la transferencia a través de la barrera hematoencefálica. El uso de un cetoesteroide o benzaldehído para formar un cetal o acetal se muestra en la figura 1(b). Una composición lipófila también puede ser útil para la administración de GHB a través de ungüentos o parches dérmicos. Los grupos hidroxilo libres del azúcar también puede usarse para unir un segundo agente terapéutico complementar a la composición de GHB.

#### b) Preparación de compuestos de aminoácido de GHB

Los aminoácidos (AA), serina, treonina, tirosina, ácido aspártico y ácido glutámico contienen cadenas laterales que contienen grupos OH y/o segundos grupos CO<sub>2</sub>H que pueden acoplarse a GHB mediante uniones éster, tras la protección de N (véase la figura 3). Cada uno de estos compuestos podría unirse a dos moléculas de GHB. Alternativamente, el ácido carboxílico de GHB puede hacerse reaccionar con un aminoácido de ácido protegido para formar la amida a partir de la amina del aminoácido. Debido a que las uniones éster de estos compuestos tienen diferentes entornos estéricos, variará la velocidad de hidrólisis de estos compuestos *in vivo*. Se observará una velocidad de hidrólisis significativamente lenta con serina y treonina, debido a las uniones éster asociadas con sus cadenas laterales. Para la tirosina, la unión éster asociada con la cadena lateral de fenoxilo puede hidrolizarse muy rápidamente. Los compuestos de aminoácido individuales, es decir, AA-(GHB)<sub>2</sub> pueden suministrar sólo 2 moléculas de GHB, y debido a la falta de apantallamiento estérico, estos compuestos pueden tener estabilidad limitada en el pH del estómago. Sin embargo, péptidos pequeños adaptados que tienen de 3 a 5 aminoácidos pueden mejorar significativamente la cantidad de GHB suministrado y tener estabilidad potenciada.

Se contempla que los compuestos anteriores pueden comprender dos o más aminoácidos. Tales compuestos pueden construirse usando restos de unión covalentes tales como ácido succínico para acoplar los aminoácidos tirosina y treonina o usando ácido maleico para acoplar ácidos aspárticos y glutámicos. Cada uno de estos conjugados comprende 4 GHB por molécula, en los que cada unión éster tiene un apantallamiento estérico significativamente diferente. (Véase la figura 4). Como las estructuras principales de los compuestos, los grupos de unión de ácido succínico y maleico tienen grados de flexibilidad significativamente diferentes. El ácido succínico tiene libertad de rotación total, mientras que usando ácido maleico, las moléculas de GHB se mantendrán en una orientación *cis*. Cada compuesto, que tiene dos uniones amida y cuatro éster, puede dar lugar a distintas organizaciones estructurales con diferente estabilidad y captación celular.

#### c) Preparación de compuestos de fórmulas (IV) y (V)

Se conocen en la técnica análogos de lípidos y fosfolípidos que se producen de manera natural. Los compuestos de fórmula III pueden prepararse tal como se da a conocer en el documento PCT WO 92/03462; la patente estadounidense n.º 5.223.263; el documento PCT/US91/04289; o el documento PCT/US94/05855. La lecitina o un esfingolípido pueden hidrolizarse parcialmente para producir uno o más grupos de OH libres y GHB unido tal como se mencionó anteriormente.

Pueden prepararse compuestos de fórmula (V) mediante la reacción de polioles (L''(OH)<sub>n</sub>) con cloruro de 4-halobutiróilo, que entonces se hidroliza y se protege el grupo 4-hidroxilo, o se desplaza el grupo 4-halo por L''O o un equivalente del mismo.

D. Administración

La invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para el mismo y, opcionalmente, otros componentes terapéuticos y/o profilácticos. Los cationes y portador(es) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de la misma, es decir, no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción no deseada cuando se administra a un animal, o un ser humano, a niveles apropiados.

Las formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para la administración oral o parenteral (incluyendo intramuscular, subcutánea e intravenosa). Las formas adecuadas para la administración parenteral también incluyen formas adecuadas para la administración mediante inhalación o insuflación o para la administración nasal o tópica (incluyendo bucal, rectal, vaginal, transdérmica o sublingual). Las formulaciones pueden estar presentes convenientemente, cuando sea apropiado, en formas de dosificación unitarias diferenciadas, poniendo el compuesto activo en asociación con portadores líquidos, matrices sólidas, portadores semisólidos, portadores sólidos finamente divididos o combinaciones de los mismos, y entonces, si es necesario, conformando el producto en el sistema de administración deseado.

a) Administración parenteral y formas de dosificación

Los compuestos activos de la invención pueden formularse para la administración parenteral, por ejemplo, formularse para inyección por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intralesional, intraperitoneal u otras vías parenterales. Los expertos en la técnica conocerán la preparación de una composición acuosa que contiene un agente de GHB como componente o principio activo a la luz de la presente descripción.

Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir dispersiones o disoluciones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que están adaptadas para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones infusibles o inyectables estériles. Los compuestos de la invención pueden liofilizarse para la formulación más fácil en un vehículo deseado cuando sea apropiado. Para inyección o infusión, el agente activo puede encapsularse opcionalmente en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debe ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento.

El vehículo o portador líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, glicerol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante la formación de liposomas, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, mediante el uso de tensioactivos, o mediante el uso de una sustancia, tal como lecitina (por ejemplo, un recubrimiento). Pueden prepararse disoluciones de los compuestos activos como ácido libre o sales farmacológicamente aceptables en agua mezclada adecuadamente con hidroxipropilcelulosa y/o un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. La prevención de la acción de microorganismos puede provocarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan disoluciones inyectables estériles incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los demás componentes según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado a vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución libre de pirógenos, previamente esterilizada por filtración de los mismos. Se contempla la preparación de disoluciones más, o altamente concentradas para la inyección directa, en la que se prevé el uso de DMSO como disolvente (aunque DMSO puede no ser ahora un fármaco permitido para seres humanos) para dar como resultado la penetración extremadamente rápida, suministrando altas concentraciones de los agentes activos en una pequeña zona.

Los compuestos según la invención pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, recipientes de infusión de pequeño volumen, recipientes de múltiples dosis con un conservante añadido, o dispensadores o bombas permanentes, o en dispositivos que permiten la liberación sostenida de los compuestos.

El agente de GHB activo puede incluirse dentro de una composición terapéutica para comprender aproximadamente de 0,1 a aproximadamente 100 gramos de GHB por forma de dosificación unitaria, y también pueden administrarse múltiples dosis. Como ejemplo, podría disolverse una dosificación en 1 ml de disolución isotónica de NaCl y, o bien añadirse a 1000 ml de fluido o bien inyectarse en el sitio de infusión propuesto (véase, por ejemplo, "Remington's



Pharmaceutical Sciences" 15ª edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Algunas variaciones en la dosificación se producirán necesariamente dependiendo del estado del sujeto que está tratándose. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

## 5 b) Administración oral y tópica y formas de dosificación

Además de los compuestos formulados para la administración parenteral, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, comprimidos u otros sólidos; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación temporal; y cualquier otra forma usada actualmente, incluyendo cremas o lociones, que entonces pueden mezclarse con un medio acuoso para la administración oral.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden presentarse como formas de dosificación unitarias diferenciadas tales como cápsulas de gelatina dura o blanda, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o como gránulos; como una disolución, una suspensión o como una emulsión; o en una base masticable tal como una resina sintética o chicle para ingestión del principio activo a partir una goma de mascar. El principio activo también puede presentarse como un bolo, jarabe, electuario o pasta. Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes o agentes humectantes. Los comprimidos pueden recubrirse según métodos bien conocidos en la técnica, es decir, con recubrimientos entéricos.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, natural como goma tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina o sintético como poli(acetato de vinilo); excipientes, tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa, aspartamo o sacarina o un agente aromatizante natural o sintético.

Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula para mezclar con un volumen específico de un medio acuoso, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes otros materiales diversos como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con gelatina, cera, goma laca, azúcar, polímeros naturales o sintéticos, o ambos. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa o fructosa como agente edulcorante, un conservante, un colorante y/o un aromatizante. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxica en las cantidades empleadas.

Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos el 0,1% del compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones pueden variarse, por supuesto, y puede ser convenientemente de entre aproximadamente el 2 y aproximadamente el 75% del peso de la unidad, o preferiblemente entre el 25-60%. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación adecuada.

El agente que contiene GHB puede envasarse por separado de o en combinación con los excipientes, sales, aromatizantes o cualquier otro componente descrito en el presente documento, que van a mezclarse con un medio acuoso en el caso de formulaciones orales o inyectables, o pueden incorporarse directamente con el alimento (es decir, una bebida, caramelo o pastel) de la dieta.

Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, generalmente será deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un portador dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido. Se conocen en la técnica ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para administrar los compuestos de fórmula I, II o III a la piel; por ejemplo, véase Jacquet *et al.* (patente estadounidense n.º 4.608.392), Geria (patente estadounidense n.º 4.992.478), Smith *et al.* (patente estadounidense n.º 4.559.157) y Wortzman (patente estadounidense n.º 4.820.508).

Los portadores sólidos útiles para las composiciones dermatológicas incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los portadores líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o combinaciones de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse a partir de almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendas y otros apósitos, o pulverizarse sobre la zona afectada usando pulverizadores de aerosol o de tipo bomba.

Pueden formularse pomadas, pastas, geles, lociones, jabones y cremas, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes gelificantes y/o espesantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una

base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, ésteres y sales de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados.

Para la administración sistémica o como administración tópica a la epidermis, el/los compuesto(s) de fórmula (I), fórmula (II) o fórmula (III) pueden formularse como el principio activo de un parche transdérmico. Se dan a conocer sistemas de administración transdérmica adecuados, por ejemplo, en A. Fisher *et al.* (patente estadounidense n.º 4.788.603), Chien *et al.* (patente estadounidense n.º 5.145.682) o R. Bawa *et al.* (patentes estadounidenses n.ºs 4.931.279, 4.668.506 y 4.713.224). El principio activo también puede administrarse a través de iontoforesis, por ejemplo, tal como se da a conocer en las patentes estadounidenses n.ºs 4.140.122, 4.383.529 o 4.051.842.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen formas de dosificación unitarias tales como pastillas para chupar que comprenden principio activo en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; geles mucoadherentes, y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Cuando se desea, pueden adaptarse las formulaciones descritas anteriormente para proporcionar la liberación sostenida del principio activo empleado, por ejemplo, mediante combinación con determinadas matrices poliméricas hidrófilas, por ejemplo, que comprenden geles naturales, geles poliméricos sintéticos o mezclas de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración rectal en las que el portador es un sólido se presentan de la manera más preferible como supositorios de dosis unitaria. Los portadores adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados comúnmente en la técnica, y los supositorios pueden formarse convenientemente mezclando el compuesto activo con el/los portador(es) ablandado(s) o fundido(s) seguido por enfriamiento brusco y conformación en moldes.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen, además del principio activo, tales portadores que se conoce en la técnica que son apropiados.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos según la invención se administran convenientemente a partir de un insuflador, nebulizador o un paquete presurizado u otros medios convenientes de suministro de una pulverización de aerosol. Los paquetes presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada.

Alternativamente, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden adoptar la forma de una composición en polvo seca, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos o, por ejemplo, de gelatina o envases tipo blíster a partir de los que puede administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden administrarse a través de una pulverización de líquidos, tal como a través de un atomizador de botella de plástico. Típicos de estos son el Mistometer® (Wintrop) y el Medihaler® (Riker). Las disoluciones nasales son habitualmente disoluciones acuosas diseñadas para administrarse a las fosas nasales en gotas o pulverizaciones. Se preparan las disoluciones nasales de modo que sean similares en muchos aspectos respecto a las secreciones nasales, de modo que se mantenga la acción ciliar normal. Por tanto, las disoluciones nasales acuosas habitualmente son isotónicas y ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, aunque se contemplan otros intervalos de pH dados a conocer en el presente documento, el ejemplo específico, tal como de pH 3 a aproximadamente pH 9, o de pH 6 a aproximadamente 7,5. Además, pueden incluirse en la formulación conservantes, similares a los usados en las preparaciones oftálmicas, y estabilizantes de fármacos apropiados, si se requiere. Se conocen diversas preparaciones nasales comerciales e incluyen, por ejemplo, antibióticos y antihistamínicos y se usan para la profilaxis de asma.

#### c) Dosificaciones

Se ha notificado un buen perfil de seguridad para el consumo de GHB, cuando se usa a largo plazo para el tratamiento de la narcolepsia. Se han tratado de manera segura pacientes durante muchos años con GHB sin desarrollo de tolerancia (Scharf, 1985). Pruebas de laboratorio clínico llevadas a cabo periódicamente en muchos pacientes no han indicado toxicidades de órganos u otras toxicidades (Lammers, 1993; Scrima, 1990; Scharf, 1985; Mamelak, 1977; Mamelak, 1979; Gallimberti, 1989; Gallimberti, 1992; Gessa, 1992).

En el estudio con voluntarios sanos, se investigó la farmacocinética de tres dosis de GHB crecientes (12,5, 25 y 50 mg/kg). Estos hallazgos indican que los procedimientos tanto de absorción oral como de eliminación de GHB estaban limitados por la capacidad aunque el grado de dependencia con la dosis era moderado (Palatini *et al.*, 1993).

Se ha administrado normalmente GHB en ensayos clínicos como una disolución oral (Lee, 1977; Mamelak, 1977; Hoes, 1980; Scharf, 1985; Scrima, 1990; Gallimberti, 1992; Series, 1992; Lammers, 1993). Cuando se usaron como una disolución oral, las dosificaciones han oscilado entre 20-45 miligramos por kilogramo de peso corporal, dos veces al día. (Mamelak, 1977.)

Se apreciará que la cantidad del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) requerida para su uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la gravedad del estado que está tratándose y la edad y el estado del paciente y será finalmente a criterio del médico o facultativo encargado.

Pueden determinarse dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) comparando su actividad *in vitro*, y la actividad *in vivo* en modelos animales. Se conocen en la técnica métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos; por ejemplo, véase la patente estadounidense n.º 4.938.949.

Generalmente, la concentración del/de los compuesto(s) de fórmula (I), (II), (III), (IV) o (V) en una composición líquida, tal como una loción, será de desde aproximadamente el 0,01-25% en peso, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,5-10% en peso. La concentración en una composición sólida o semisólida tal como un gel o un polvo será de aproximadamente el 0,01-15% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 0,5-2,5% en peso.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de desde aproximadamente 0,05 hasta 50 mg al día; o preferiblemente de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día, preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 200 mg/kg/día.

El compuesto se administra convenientemente en forma de dosificación unitaria; por ejemplo, que contiene 0,1-20 g, convenientemente 1-7,5 g, o más convenientemente, 2-5 g de principio activo por forma de dosificación unitaria.

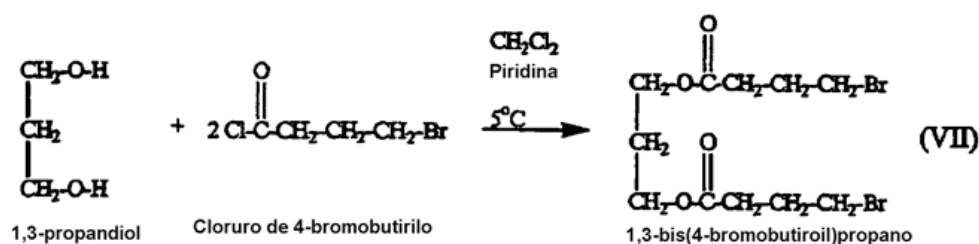
La dosis diaria total, es decir, de aproximadamente 0,05-50 g, puede administrarse durante aproximadamente 1-4 meses, o más, cuando sea necesario.

Idealmente, el principio activo debe administrarse para lograr concentraciones plasmáticas pico del compuesto activo de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 75  $\mu\text{M}$ , preferiblemente, de aproximadamente 1 a 50  $\mu\text{M}$ , lo más preferiblemente, de aproximadamente 2 a aproximadamente 30  $\mu\text{M}$ . Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una disolución a del 0,05 al 5% del principio activo, opcionalmente en solución salina, o administrarse por vía oral como un bolo que contiene aproximadamente 1-100 mg del principio activo. Los niveles en sangre deseados pueden mantenerse mediante infusión continua para proporcionar aproximadamente 0,01-5,0 mg/kg/h o mediante infusiones intermitentes que contienen aproximadamente 0,4-15 mg/kg del/de los principio(s) activo(s).

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones libremente separadas diferenciadas; tal como múltiples inhalaciones a partir de un insuflador o mediante la aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

#### EJEMPLO 1 (referencia)

##### Preparación de 1,3-bis(4-bromobutirol)propano (VII)

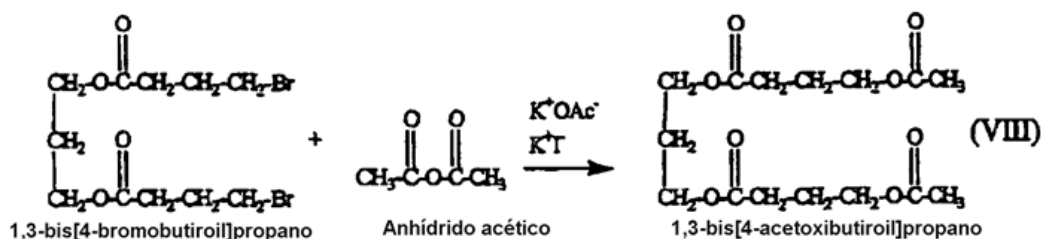


Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 19,4 ml de piridina en 150 ml de diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), y se inició la agitación a medida que se enfriaba la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió propano-1,3-diol (8,0 g), y se continuó

agitando. Se añadió gota a gota una mezcla de 26,4 ml de cloruro de 4-bromobutiroilo en 75 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a la piridina/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con agitación y se continuó agitando durante 5 h a  $0^\circ\text{C}$ . Se lavó la mezcla de reacción con 300 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se aisló la fase orgánica y se lavó con 100 ml en  $\text{HCl}$  ac., 100 ml de  $\text{NaCl}$  ac. y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (anhidro). Se eliminaron los disolventes a vacío produciendo el producto (VII) como un aceite de baja viscosidad translúcido.

#### EJEMPLO 2 (referencia)

#### Preparación de 1,3-bis(4-acetoxibutiroil)propano (VIII)



Se agitó una disolución de 20,6 g de acetato de potasio y 3,49 g de yoduro de potasio en 306 ml de anhídrido acético y se añadió el producto (VII) del ej. 1. Se sometió a reflujo la mezcla de reacción con agitación durante 12-16 h, entonces se enfrió hasta  $25^\circ\text{C}$  y se diluyó con 100 ml de  $\text{EtOAc}$ . Se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado a vacío. Se añadió acetato de etilo (400 ml) y se lavó la disolución resultante con 2 x 200 ml de  $\text{NaHCl}_3$  ac. al 50%. Se aisló la fase orgánica, se secó ( $\text{MgSO}_4$  an.), se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida produjo el producto (VIII) con un rendimiento del 66,3% como un aceite de color amarillo claro viscoso (puro al 93%).

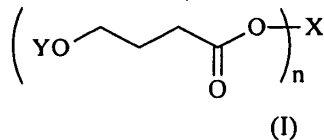
#### Bibliografía

- Bedard *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 12(1) 29 (1989)
- Broughton and Mamelak, Can. J. Neur. Sci., 7, 23 (1980)
- Gallimberti *et al.*, Lancet, 2(8666), 787 (1989)
- Gallimberti *et al.*, Alcohol Clin. Exp. Res., 16(4) 673 (1992)
- Gallimberti *et al.*, Neuropsychopharmacology, 9(1) 77 (1993)
- Gallimberti *et al.*, Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci., 244(3) 113 (1994)
- Gerra *et al.*, Int. Clin. Psvchopharmacol., 9(3) 211 (1994)
- Gessa *et al.*, Clin. Neuropharmacol., 15 Suppl. 1 Pt. A 303A (1992)
- Grove-White and Kelman, Br. J. Anaesth, 43(2) 110 (1971)
- Hasenbos and Gielen, Anaesthesia, 40(10) 977 (1985)
- Hoes *et al.*, Encephale, 6(1) 93 (1980)
- Laborit, Laboratoire d'Eutonologie, Hopital boucicaut, Paris 15, France, 1973
- Ladinsky *et al.*, Naunvn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 322(1) 42 (1983)
- Lammers *et al.*, Sleep, 16(3) 216 (1993)
- Lapierre *et al.*, Sleep, 13(1) 24 (1990)
- Lee, Biochem Med., 17(3) 284 (1977)
- Mamelak *et al.*, Lancet, 2(7824) 328 (1973)
- Mamelak *et al.*, Biol. Psychiatry, 12(2) 273 (1977)
- Mamelak *et al.*, Biol. Psychiatry, 14(5) 821 (1979)

- Oyama *et al.*, Br. J. Anaesth., 42 (12) 1105 (1970)
- Palatini *et al.*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 45(4) 353 (1993)
- 5 Scharf *et al.*, J. Clin. Psychiatry. 46(6) 222 (1985)
- Scharf *et al.*, Am. Fam. Phys., 143 (1988)
- Scrima *et al.*, Sleep, 13(6) 479 (1990)
- 10 Series *et al.*, Am. Rev. Respir. Dis., 145(6) 1378 (1992)
- Scharf *et al.*, J. Clin Psychiatry. 46(6) 222 (1985)
- 15 Snead and Morley, Brain Res., 227(4) 579 (1981)
- Stock *et al.*, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 278(4) 347 (1973)
- Strong, Lancet. 1(8389)1304 (1984)
- 20 Yamada *et al.*, Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol., 22(6) 558 (1967)

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) :



en la que Y es H, un acetal (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>), acilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>); X es el residuo de un hidrato de carbono seleccionado de un sacárido, celulosa modificada químicamente, sacárido modificado químicamente y almidón modificado químicamente; y n tiene un valor de 1 con respecto al número de grupos hidroxilo disponibles en dicho hidrato de carbono,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es un sacárido.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es el residuo de un monosacárido o el residuo de un disacárido.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es el residuo de un polisacárido.

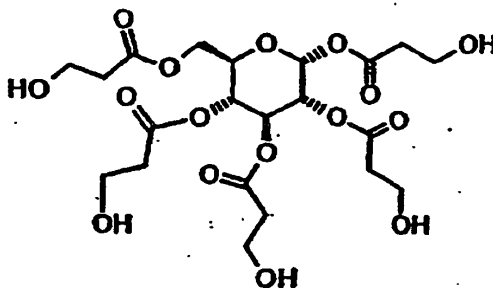
5. Compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en el que el residuo contiene al menos un resto CHOH-CHOH que se protege como un acetal o cetal.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es el residuo de una celulosa modificada químicamente.

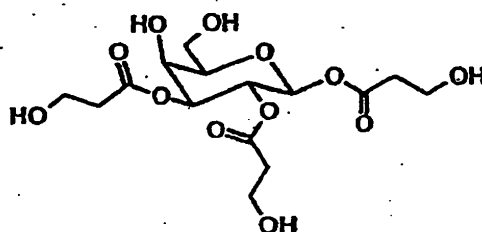
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que la celulosa modificada químicamente es hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxietilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el hidrato de carbono es un sacárido modificado químicamente o un almidón modificado químicamente.

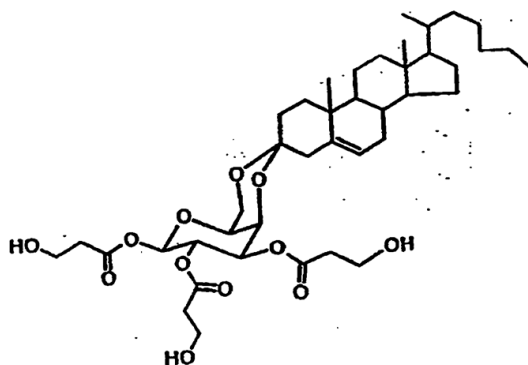
9. Compuesto según la reivindicación 1 y de la siguiente fórmula:



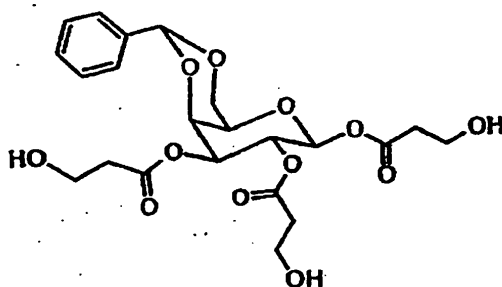
10. Compuesto según la reivindicación 1 y de la siguiente fórmula:



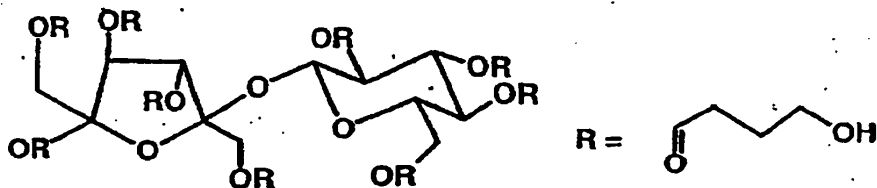
11. Compuesto según la reivindicación 1 y de la siguiente fórmula:



12. Compuesto según la reivindicación 1 y de la siguiente fórmula:



5 13. Compuesto según la reivindicación 1 y de la siguiente fórmula:



14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de 1,2,3,4,6-pentakis(4-hidroxi-butyroil)hexanosa, 6-(4-hidroxi-butyroil)hexanosa y 1,2,3,4,6-pentakis(4-acetoxibutyroil)hexanosa).

10 15. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

16. Composición según la reivindicación 15, que está adaptada para la administración oral.

15 17. Composición según la reivindicación 15, que está adaptada para la administración tópica o local.

18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en terapia médica.

20 19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de la narcolepsia, para reducir el deseo compulsivo de beber alcohol, para disminuir los síntomas de abstinencia de opiáceos, como calmante del dolor, para reducir la presión intracraneal, para aumentar los niveles de hormona de crecimiento, o para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.

GHB conjugado con hexopiranos  
Hexopiranos completamente cargada

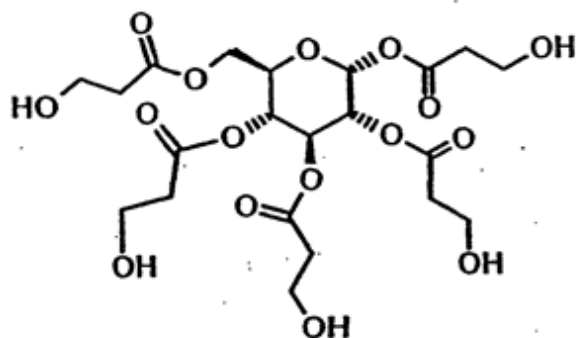


FIGURA 1A



GHB conjugado con hexopiranos  
Hexopiranos parcialmente cargada

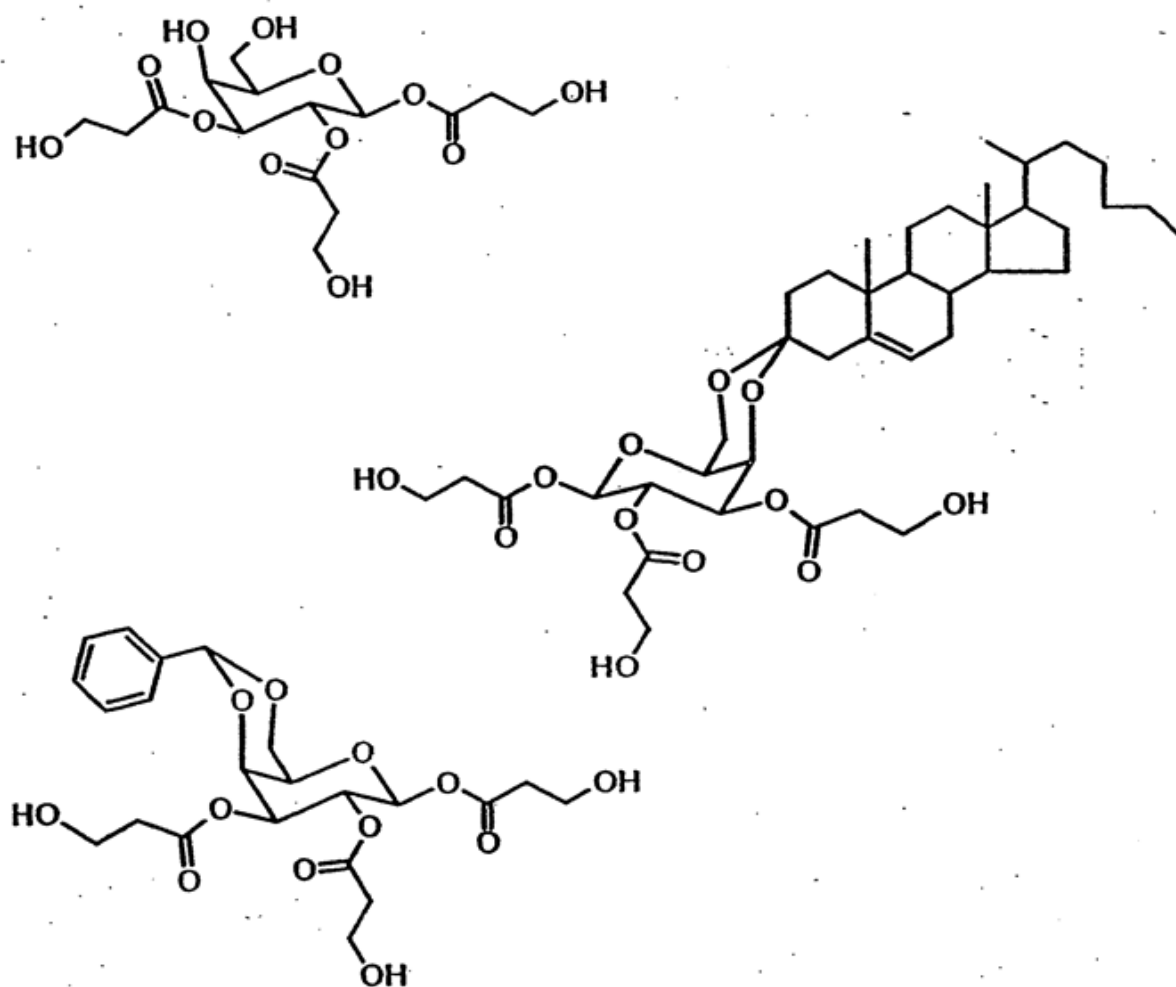


FIGURA 1B

GHB conjugado con oligosacárido  
Sacarosa completamente cargada

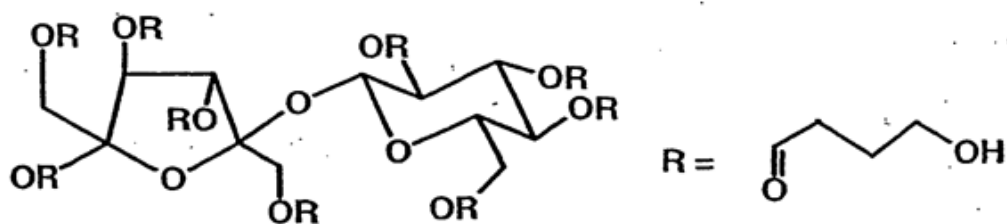
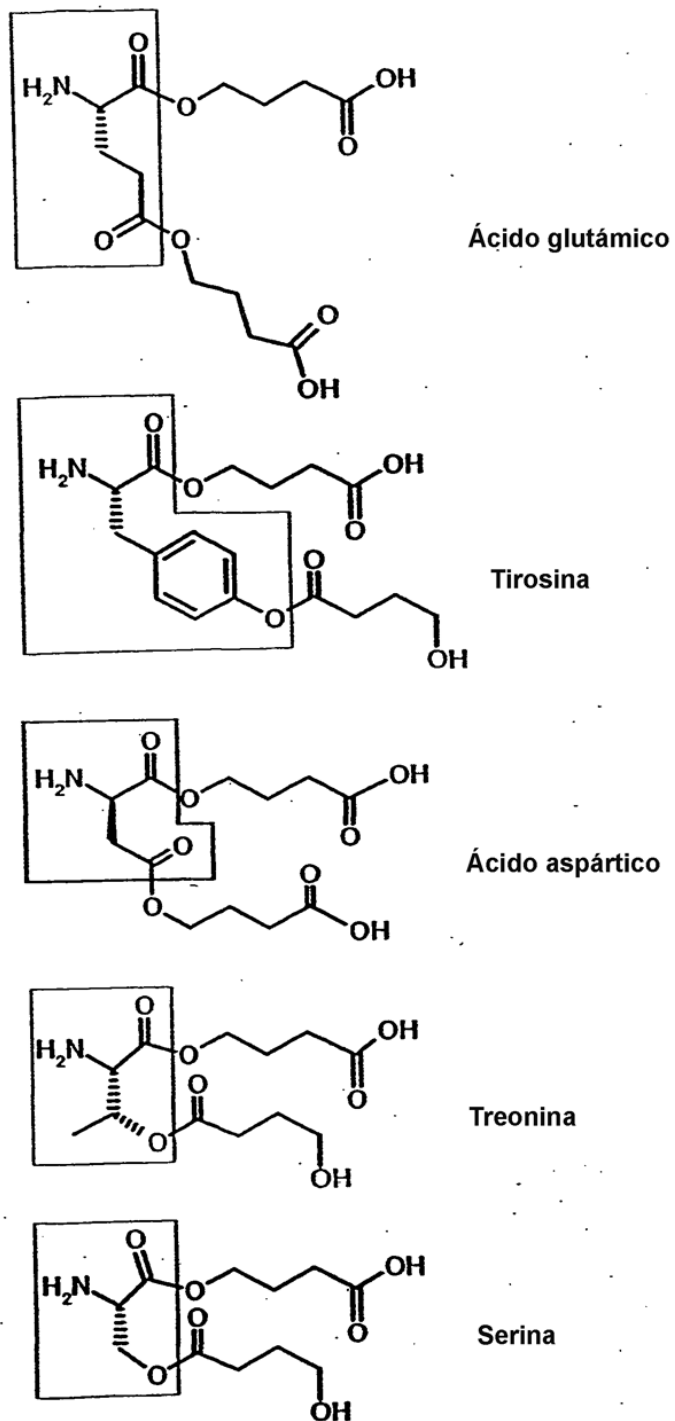


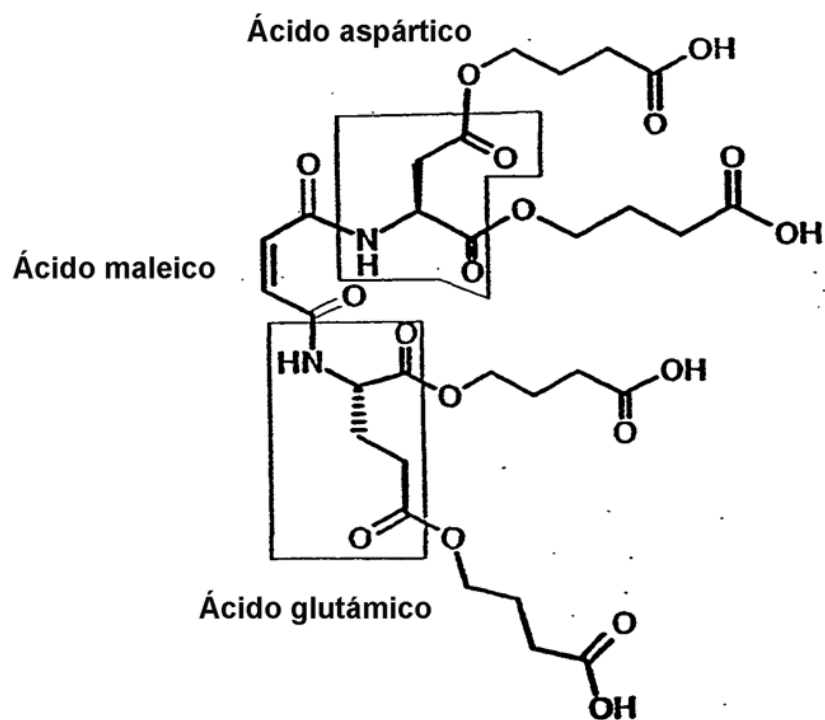
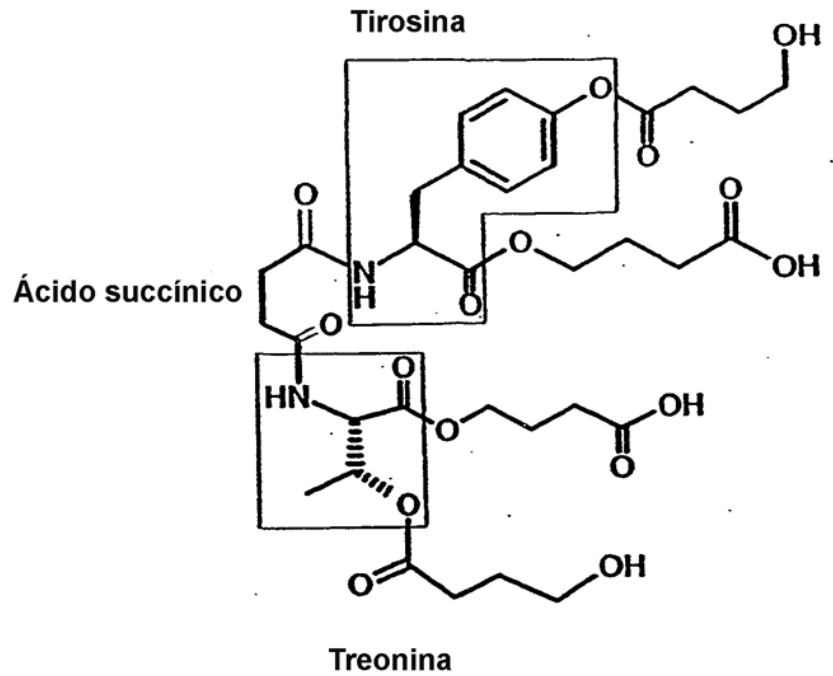
FIGURA 2

**Aminoácidos como estructuras de andamiaje**  
**Derivados basados en aminoácidos individuales**



**FIGURA 3**

**Aminoácidos como estructuras de andamiaje**  
**Derivados basados en aminoácidos**



**FIGURA 4**