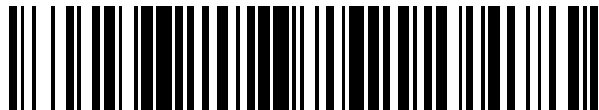


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 056**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 25/20** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.12.2013 PCT/US2013/074954**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14093791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2013 E 13863231 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.11.2017 EP 2931268**

54 Título: **Composiciones de gamma-hidroxibutirato y su uso para el tratamiento de trastornos**

30 Prioridad:

**14.12.2012 US 201261737695 P**

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

**20.03.2018**

73 Titular/es:

**JAZZ PHARMACEUTICALS IRELAND LIMITED  
(100.0%)  
Waterloo Exchange, Waterloo Road  
Dublin 4 , IE**

72 Inventor/es:

**ALLPHIN, CLARK, P. y  
DESJARDIN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 660 056 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

Composiciones de gamma-hidroxibutirato y su uso para el tratamiento de trastornos

### 1. Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos Nº 61/737.695, presentada el 14 de diciembre de 2012, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

### 2. Campo de la invención

10 Se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas y formulaciones que comprenden sales de gamma-hidroxibutirato (GHB). En una realización preferida, las sales abarcan más de un tipo de catión. También se proporcionan en la presente memoria métodos para preparar las composiciones y formulaciones farmacéuticas, y los métodos de su uso para el tratamiento de trastornos que incluyen fibromialgia y trastornos del sueño. Dichos trastornos del sueño incluyen apnea, trastornos del tiempo del sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, despertar del sueño, insomnio y mioclono nocturno.

### 3. Antecedentes de la invención

15 El gamma-hidroxibutirato (GHB), también conocido como "oxibato", es un compuesto endógeno con propiedades hipnóticas que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo humano. El GHB está presente, por ejemplo, en el cerebro de los mamíferos y otros tejidos. En el cerebro, la concentración más alta de GHB se encuentra en el hipotálamo y en los ganglios basales y se postula que el GHB funciona como un neurotransmisor (véase Snead and Morley, 1981, Brain Res. 227(4): 579-89). Los efectos neurofarmacológicos del GHB incluyen aumentos en la acetilcolina cerebral, aumentos en la dopamina cerebral, inhibición de la GABA-cetoglutarato transaminasa y depresión de la utilización de la glucosa, pero sin consumo de oxígeno en el cerebro. El tratamiento con GHB reduce sustancialmente los signos y síntomas de la narcolepsia, es decir, la somnolencia diurna, la cataplejía, la parálisis del sueño y las alucinaciones hipnagógicas. Además, el GHB aumenta el tiempo total de sueño y el sueño REM, y disminuye la latencia REM, reduce la apnea del sueño y mejora la anestesia general (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6.472.431; 6.780.889; 7.262.219; 7.851.506; 8.263.650; y 8.324.275).

20 El oxibato de sodio (Na·GHB), comercialmente vendido como Xyrem®, está aprobado para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía en pacientes con narcolepsia. También se ha informado que el Na·GHB es eficaz para aliviar el dolor y mejorar la función en pacientes con síndrome de fibromialgia (véase Scharf et al., 2003, J. Rheumatol. 30: 1070; Russell et al., 2009, Arthritis. Rheum. 60: 299) y para aliviar la somnolencia diurna excesiva y la fatiga en pacientes con enfermedad de Parkinson, mejorar el mioclono y el temblor esencial y reducir la discinesia tardía y el trastorno bipolar (véase Ondo et al., 2008, Arch. Neural. 65: 1337; Frucht et al., 2005, Neurology 65: 1967; Berner, 2008, J. Clin. Psychiatry 69: 862).

30 El Xyrem®, para su uso en pacientes con narcolepsia, es un producto de uso crónico que requiere altos niveles del fármaco. La cantidad de ingesta de sodio del fármaco aumenta significativamente la ingesta de sodio en la dieta de los pacientes, lo que es indeseable en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal o en riesgo de accidente cerebrovascular. Además, a pesar del registro general de seguridad, cuando se usa según lo prescrito, existen riesgos de abuso y uso incorrecto de Xyrem® que pueden causar problemas médicos graves, como convulsiones, pérdida del conocimiento, coma y muerte (consulte, por ejemplo, el prospecto del producto FDA con fecha 13 de noviembre de 2006 para NDA no. 021196).

40 Se han realizado pocas investigaciones sobre las sales de GHB, distintas del Na·GHB, y no conocemos ninguna combinación de sales múltiples (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.393.236; 4.983.632; 6.472.431; Ferris and Went, 2012, Forensic Science International 216: 158-162).

45 Por lo tanto, existe la necesidad de formulaciones de GHB que minimicen los efectos secundarios indeseables del sodio, particularmente en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal o en riesgo de apoplejía, pero que proporcionen beneficios a la salud adicionales con la presencia de otras sales. Es deseable que tales formulaciones modificadas proporcionen buena solubilidad, estabilidad y pureza para proporcionar dosis seguras, eficaces y consistentes a los pacientes, y también muestren propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas aceptables.

### 4. Sumario de la invención

50 Se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden sales de gamma-hidroxibutirato (GHB) que son útiles en el tratamiento de afecciones relacionadas con el GHB, por ejemplo, fibromialgia y trastornos del sueño tales como apnea, trastornos del sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, excitación del sueño, el insomnio y el mioclono nocturno.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se reducen en el contenido de sodio, lo que las haría particularmente adecuadas para el tratamiento de pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca o enfermedad renal, o que están en riesgo de apoplejía.

5 En un aspecto, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla de sales de GHB, en donde la mezcla comprende dos o más sales seleccionadas del grupo que consiste en una sal de sodio de hidroxibutirato ( $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de potasio de gamma-hidroxibutirato ( $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de magnesio de gamma-hidroxibutirato ( $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ ) y una sal de calcio de gamma-hidroxibutirato ( $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ ).

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ . En ciertas realizaciones, la sal  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35% o aproximadamente 40%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35% o aproximadamente 40%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, o de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, o aproximadamente 30%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, o de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, o aproximadamente 80%. En ciertas realizaciones, la sal  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, la sal  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, y la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%. En ciertas realizaciones, las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:32%:20%:40%, respectivamente. En ciertas realizaciones, las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 29%:31%:13%:27%, respectivamente. En ciertas realizaciones, las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:23%:21%:48%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una mezcla de cualquiera de las tres de las sales seleccionadas del grupo que consiste en  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ .

50 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ . En ciertas realizaciones, la sal  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y la sal  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%. En ciertas realizaciones, las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 11%:39%:50%, respectivamente.

55 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ . En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, la sal  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, y la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%. En ciertas realizaciones, las sales de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 33%:42%:25%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una solución acuosa de aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB, en donde la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, en donde la composición es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano, y en el que la composición está libre de conservantes. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 8,9 o aproximadamente 9,0. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9,0. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente un agente de ajuste o tamponamiento del pH. En ciertas realizaciones, el agente de ajuste o tamponamiento del pH es un ácido. En ciertas realizaciones, el ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido málico, ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico y ácido nítrico. En ciertas realizaciones, el ácido es el ácido málico.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula como una formulación líquida. En ciertas realizaciones, la formulación es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano, y está libre de conservantes. En ciertas realizaciones, el nivel de gamma-butirolactona (GBL) es 0,1% o menos de la formulación. En ciertas realizaciones, la formulación es adecuada para la administración oral. En ciertas realizaciones, la formulación comprende adicionalmente un agente aromatizante. En ciertas realizaciones, la formulación se administra en un régimen de dosificación único o múltiple.

En otros aspectos, en este documento se proporcionan métodos de tratamiento que comprenden la administración de las composiciones farmacéuticas o formulaciones descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, el método trata la cataplejía o la somnolencia diurna en un paciente que ha sido diagnosticado con narcolepsia. En ciertas realizaciones, el método trata afecciones relacionadas con GHB, por ejemplo, fibromialgia y trastornos del sueño tales como apnea, trastornos del tiempo de sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, excitación del sueño, insomnio y mioclonos nocturnos. En ciertas realizaciones, el paciente que ha sido diagnosticado con narcolepsia también ha sido diagnosticado con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal, o está en riesgo de accidente cerebrovascular.

En ciertas realizaciones, el método comprende la administración oral de la formulación en un régimen de dosificación múltiple. En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.

En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.

En otros aspectos, en el presente documento se proporcionan métodos para preparar las composiciones farmacéuticas descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, el método de preparación comprende, por ejemplo, hacer reaccionar GBL con una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un único recipiente. En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en múltiples recipientes y el producto se combina posteriormente.

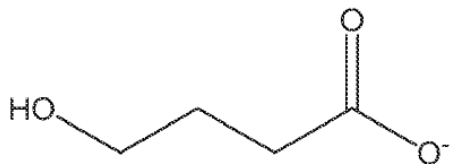
## 55 5. Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 proporciona los resultados del estudio de motilidad gastrointestinal en ratones CD-1 para una solución salina, Xyrem® (oxibato de sodio) y mezclas de la sal A y G, que se describen en los Ejemplos 1 y 5, respectivamente.

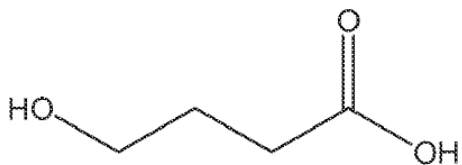
## 6. Descripción detallada de la invención

### 6.1 Definiciones

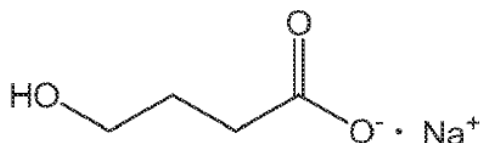
5 Como se usa en este documento, el término "gamma-hidroxi-butarato" (GHB) u "oxibato" se refiere a la forma cargada negativamente o aniónica (base conjugada) del ácido gamma-hidroxi-butírico. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el GHB tiene la siguiente estructura:



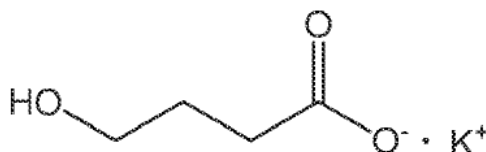
Como se usa en el presente documento, la expresión "ácido gamma-hidroxi-butírico" se refiere a la forma protonada (ácido conjugado) del gamma-hidroxi-butarato. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el ácido gamma-hidroxi-butírico tiene la siguiente estructura:



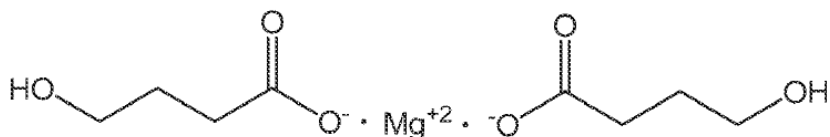
10 Como se usa en el presente documento, las expresiones "gamma-hidroxi-butarato de sodio" (Na-GHB) u "oxibato de sodio" (Na-oxibato) se refieren a la forma de sal de sodio del ácido gamma-hidroxi-butírico que tiene un peso molecular de 126,09. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que el Na-GHB tiene la siguiente estructura:



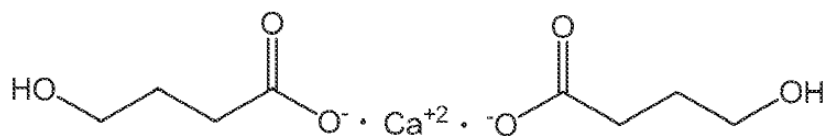
15 Como se usa en este documento, la expresión "gamma-hidroxi-butarato de potasio" (K-GHB) u "oxibato de potasio" (K-oxibato) se refiere a la forma de sal de potasio del ácido gamma-hidroxi-butírico que tiene un peso molecular de 142,19. Sin estar limitado por ninguna teoría, se cree que el K-GHB tiene la siguiente estructura:



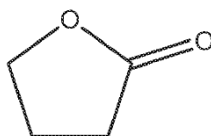
20 Como se usa en este documento, la expresión "gamma-hidroxi-butarato de magnesio" (Mg-(GHB)<sub>2</sub>) u "oxibato de magnesio" (Mg-oxibato) se refiere a la forma de sal de magnesio del ácido gamma-hidroxi-butírico que tiene un peso molecular de 230,50. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el Mg-(GHB)<sub>2</sub> tiene la siguiente estructura:



25 Como se usa en este documento, la expresión "gamma-hidroxi-butarato de calcio" (Ca-(GHB)<sub>2</sub>) u "oxibato de calcio" (Ca-oxibato) se refiere a la forma de sal de calcio del ácido gamma-hidroxi-butírico que tiene un peso molecular de 246,27. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el Ca-(GHB)<sub>2</sub> tiene la siguiente estructura:



Como se usa en el presente documento, la expresión "gamma-butirolactona" (GBL) se refiere a un líquido oleoso incoloro. Sin estar limitado por la teoría, se cree que el GBL tiene la siguiente estructura:



5 Como se usa en este documento, el término "paciente" se refiere a un mamífero, particularmente un ser humano.

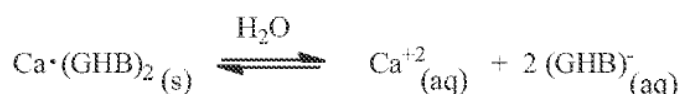
Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", como se usan en la presente memoria, se refieren a un método para aliviar o anular una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes.

Como se usa en el presente documento, la expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" significan un error aceptable para un valor particular como es determinado por los expertos en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" significan dentro de 1, 2, 3 ó 4 desviaciones estándar. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" significan dentro de 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% o 0,05% de un valor o intervalo dado.

15 Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende que el ingrediente activo, catión, sal, diluyente, excipiente o vehículo debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser indebidamente perjudicial, por ejemplo, que el ingrediente activo, catión, sal, diluyente, excipiente o vehículo no produzca una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa, cuando se administre a un animal, o a un ser humano, según corresponda.

El término "sal" o "sales", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto formado por la interacción de un ácido y una base, siendo reemplazados los átomos de hidrógeno del ácido por el ion o catión positivo de la base. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como málico, acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, silicatos, amonio, calcio o férricos, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares. En ciertas realizaciones preferidas, la sal se forma a partir de una base inorgánica que es un metal, por ejemplo, un metal alcalino, tal como litio, potasio, sodio o similar, un metal alcalinotérreo, tal como magnesio, calcio, bario, o similar, o aluminio o zinc. Otras sales pueden comprender amonio. Se pueden usar metales alcalinos, tales como litio, potasio, sodio y similares, preferiblemente con un ácido para formar un agente de ajuste del pH. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de bases inorgánicas como el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio o hidróxido de amonio, y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., 1977, J. Pharm. Sci. 66: 1).

Como se usa en este documento, las expresiones "sal de GHB" o "sales de GHB", como se usan en la presente memoria, se refieren a un compuesto formado por la interacción del ácido gamma-hidroxibutírico (el ácido conjugado de GHB) con una base, por ejemplo, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> y Ca(OH)<sub>2</sub>, y similares, siendo reemplazados los átomos de hidrógeno del ácido por el ion positivo o catión de la base. Dichas sales pueden incluir, por ejemplo, Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, y similares. Los expertos en la técnica entenderán que tales sales pueden estar en forma sólida, o tales sales pueden estar en forma de solvatación parcial o total, por ejemplo, como cuando se disuelven en un medio acuoso. Los expertos en la técnica entenderán además que, dependiendo de la solubilidad de la sal en el medio acuoso, la sal puede estar presente en el medio acuoso como catión(es) solvatado(s) y anión(es), o como un sólido precipitado, como se ilustra a continuación para el equilibrio de solubilidad de Ca·(GHB)<sub>2</sub>:



Las expresiones "mezcla de sales" o "mezcla salina", como se usan en el presente documento, se refieren a sales de GHB en las que dos o más cationes diferentes están presentes en combinación entre sí en una composición. Tales mezclas de sales pueden incluir, por ejemplo, dos o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>.

La expresión "% en peso/peso", como se usa en la presente memoria, se refiere al porcentaje en peso normalizado de una sal particular en una mezcla salina. Se proporciona un cálculo de muestra del % en peso/peso en el Ejemplo 1 de la presente descripción.

5 La expresión "relación de % en peso /en peso", como se usa en el presente documento, se refiere a la proporción de valores de % en peso/peso en una mezcla de sal. Por ejemplo, donde las sales Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en un % en peso/peso de 8%, 32%, 20% y 40%, respectivamente, la relación de % en peso/peso de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en la mezcla es 8%:32%:20%:40%.

10 La expresión "agente tamponante", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido o base débil usados para mantener el pH de una solución cerca de un valor de pH elegido después de la adición de otro compuesto ácido o básico. La función de dicho agente es prevenir el cambio en el pH cuando se agregan ácidos o bases a una solución. Dichos agentes pueden ser ácidos, bases o combinaciones de los mismos.

La expresión "agente de ajuste", como se usa en el presente documento, se refiere a un ácido o base utilizado para alterar el pH de una solución a un valor de pH elegido. La función de tal agente es alterar el pH de una solución al valor deseado después de la adición de compuestos ácidos o básicos.

15 El término "ácido", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que acepta una parte en un par de electrones. Tales sustancias incluyen ácido málico, ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico, ácido nítrico y similares.

20 El término "base", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que comparte un par de electrones. Tales sustancias incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio y similares.

25 La expresión "químicamente estable", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto químico que no es particularmente reactivo en un entorno específico y conserva sus propiedades útiles en una escala temporal de su utilidad esperada. Específicamente, la utilidad del compuesto se mantiene en presencia de aire, humedad o calor. Por el contrario, el compuesto carece de estabilidad química si se descompone bajo las condiciones de un entorno específico. Como se usa en este documento en ciertas realizaciones, "químicamente estable" puede significar resistencia a la degradación de GHB en sus elementos de descomposición conocidos o desconocidos. El nivel de GBL que es aceptable puede ser de hasta 0,15% de la formulación según las pautas de la ICH para la determinación de la vida útil.

30 El término "microbiano", como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo microscópico que comprende una sola célula, un grupo de células o un organismo multicelular.

35 La expresión "resistente al crecimiento microbiano" o "resistente a la exposición microbiana", como se usa en el presente documento, significa que las composiciones o formulaciones cumplen los criterios establecidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos y la Farmacopea de EE.UU. para productos fabricados con bases acuosas o vehículos, que para las bacterias significa no menos de una reducción de 1,0 log del recuento inicial a los 14 días, y ningún aumento del recuento de 14 días a los 28 días, y para levadura y mohos, ningún aumento del recuento calculado inicial a los 14 y 28 días.

El término "conservante", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia producida de manera natural o sintética que puede agregarse a alimentos, productos farmacéuticos, pinturas, muestras biológicas, madera, etc. para evitar la descomposición por crecimiento microbiano o descomposición química.

40 El término "formulación", como se usa en el presente documento, se refiere a una preparación estable y farmacéuticamente aceptable de una composición farmacéutica descrita en este documento.

La expresión "formulación líquida", como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación a base de agua, en particular, una formulación que es una solución acuosa.

45 El término "cataplexia", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente presenta una pérdida repentina y transitoria del tono muscular, a menudo desencadenada por emociones.

La expresión "somnolencia diurna", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente presenta somnolencia persistente y, a menudo, una falta general de energía, incluso después de un aparente sueño nocturno adecuado.

50 El término "narcolepsia", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno crónico del sueño caracterizado por somnolencia excesiva y ataques de sueño en momentos inapropiados.

El término "apnea", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente suspende la respiración externa.

La expresión "alteraciones del tiempo de sueño", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente exhibe patrones anormales del sueño. Las alteraciones del tiempo de sueño pueden ser lo suficientemente graves como para interferir con el funcionamiento normal físico, mental y emocional.

5 La expresión "parálisis del sueño", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente, que se está quedando dormido o despertando de un sueño, experimenta una incapacidad para moverse. Es un estado de transición entre la vigilia y el reposo caracterizado por debilidad muscular completa.

La expresión "alucinación hipnagógica", como se usa en este documento, se refiere a un estado de transición entre la vigilia y el sueño en el que el paciente experimenta alucinaciones vívidas.

10 La expresión "excitación del sueño", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente se involucra en actos sexuales mientras está dormido.

El término "insomnio", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que un paciente tiene dificultades para conciliar el sueño y mantener el sueño.

15 La expresión "mioclono nocturno", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección en la que el paciente presenta un movimiento repetitivo de las extremidades durante el sueño o incluso la vigilia, que a veces se confunde con una convulsión.

El término "saborizante" o la expresión "agente aromatizante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que altera el sabor de la composición durante el consumo oral. Un tipo de "agente aromatizante" sería un edulcorante.

20 El término "colorante" o la expresión "agente colorante", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia que altera el color de la composición.

## 6.2 Realizaciones de la invención

### 6.2.1 Composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de sal de GHB

25 En ciertos aspectos, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden gamma-hidroxi-butilirato (GHB) y uno o más cationes farmacéuticamente aceptables de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo. Como se usa en el presente documento, "metal alcalino" significa cualquiera de los elementos que se encuentran en el Grupo IA de la tabla periódica, que incluyen, por ejemplo, litio, sodio y potasio. Como se usa en el presente documento, "metal alcalinotérreo" significa cualquiera de los elementos que se encuentran en el Grupo II de la tabla periódica, que incluyen, por ejemplo, magnesio y calcio.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y más de un catión farmacéuticamente aceptable de un metal alcalino o un metal alcalinotérreo.

35 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y más de un catión seleccionado del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y dos o más cationes seleccionados del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y tres o más cationes seleccionados del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y los cuatro cationes seleccionados del grupo que consiste en  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y más de un catión seleccionado del grupo que consiste en  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden GHB y los tres cationes seleccionados del grupo que consiste en  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas no comprenden el catión  $\text{Na}^+$ , a fin de minimizar los efectos secundarios indeseables del sodio, particularmente en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal o en riesgo de apoplejía. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas no comprenden el catión  $\text{Na}^+$ , a fin de mejorar el sabor de las composiciones.

45 En ciertos aspectos, se proporcionan en este documento composiciones farmacéuticas que comprenden sales de GHB. Como se usa en el presente documento, la expresión "sal de GHB" o "sales de GHB" se usa de forma intercambiable con el término "catión". Por ejemplo, los expertos en la técnica entenderán que una composición farmacéutica que comprende GHB y los cuatro cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$  significa también una composición farmacéutica que comprende las sales  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ . Los expertos en la técnica también entenderán que tales sales pueden estar en forma sólida, o pueden estar en forma de solvatación parcial o total, por ejemplo, como cuando se disuelven en un medio acuoso. Los expertos en la técnica entenderán además que, dependiendo de la solubilidad de la sal en el medio acuoso, la sal puede estar presente en el medio acuoso como catión(es) solvatado(s) y anión(es), o como un sólido precipitado

50 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden más de una sal seleccionada del grupo que consiste en una sal de sodio de hidroxi-butilirato ( $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de potasio de gamma-hidroxi-butilirato ( $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de magnesio de gamma-hidroxi-butilirato ( $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ ) y una sal de calcio de gamma-hidroxi-butilirato ( $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ ).



En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden dos o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden tres o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden las cuatro sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden más de una sal seleccionada del grupo que consiste en K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden las tres sales seleccionadas del grupo que consiste en K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas no comprenden la sal Na·GHB, para minimizar los efectos secundarios indeseables del sodio, particularmente en pacientes con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal o en riesgo de apoplejía.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla de más de una sal seleccionada del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla o dos o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una mezcla de tres o más sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una mezcla de las cuatro sales Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la mezcla de sales no comprende la sal Na·GHB.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una mezcla de tres cualquiera de las sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB, K·GHB y Mg·(GHB)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una mezcla de dos cualquiera de las sales seleccionadas del grupo que consiste en Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB y K·GHB. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB y Mg·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Na·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende K·GHB y Mg·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>.

#### 6.2.2 Porcentajes de equivalentes en peso/peso y molares

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende porcentajes en peso/peso variables (% en peso/peso) de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, la sal de Na·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%. En ciertas realizaciones, la sal de Na·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%. En ciertas realizaciones, la sal Na·GHB está ausente.

En ciertas realizaciones, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 90% a



aproximadamente 30%. En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en % en peso/peso de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, o aproximadamente 30%.

- 5 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, se contempla que la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> pueda estar presente en un % en peso/peso de aproximadamente 30% a aproximadamente 40%, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%, o incluso más. En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, se contempla que la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> pueda estar presente en un % en peso/peso o  
10 tenga aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, o aproximadamente 45%, aproximadamente 50% o incluso más.

- En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a  
15 aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a  
20 aproximadamente 75%, o de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%. En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, o alrededor del 80%.

- 25 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Na·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a  
30 aproximadamente 80%.

En ciertas realizaciones, en las que la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:32%:20%:40%, respectivamente.

- 35 En ciertas realizaciones, en las que la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una proporción de % en peso/peso de aproximadamente 29%:31%:13%:27%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, en las que la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:23%:21%:48%, respectivamente.

- 40 En ciertas realizaciones, en donde la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Na·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%.

- 45 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Na·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%.

- 50 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 11%:39%:50%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%.

- 55 En ciertas realizaciones, la sal de K·GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a

aproximadamente 60%, y la sal de  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%.

En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ , las sales de  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 33%:42%:25%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden porcentajes variables de oxibato, expresados como % de equivalentes molares (% en equiv. mol.) de  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{K} \cdot \text{GHB}$ ,  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca} \cdot (\text{GHB})_2$ . Las expresiones "% de equivalentes molares" y "% en equiv. mol.", como se usan en el presente documento, se refieren a la composición molar de sales expresada como un porcentaje de equivalentes de GHB. Los expertos en la materia comprenderán que como cada unidad de GHB se considera un equivalente molar, los cationes monovalentes,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , tienen un equivalente molar por sal y los cationes divalentes,  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , tienen dos equivalentes molares por sal. Un cálculo de muestra de % en equiv. mol. se proporciona en el Ejemplo 1 de la presente descripción.

En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Na} \cdot \text{GHB}$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%.

En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{K} \cdot \text{GHB}$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%.

En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70% a aproximadamente 75%, de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 80% a aproximadamente 85%, de aproximadamente 85% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%, o de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%. En ciertas realizaciones, la sal de  $\text{Mg} \cdot (\text{GHB})_2$  está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%,



50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75% o aproximadamente 80%.

5 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Na·GHB está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K·GHB está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%.

10 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en equiv. mol. de aproximadamente 8%:28%:22%:41%, respectivamente.

En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en equiv. mol. de aproximadamente 29%:28%:15%:28%, respectivamente.

15 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub>, y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en equiv. mol. de aproximadamente 8%:23%:21%:48%, respectivamente.

20 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de Na·GHB está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K·GHB está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%.

En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en equiv. mol. de aproximadamente 11%:36%:53%, respectivamente.

25 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, la sal de K·GHB está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, la sal de Mg·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, y la sal de Ca·(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en equiv. mol. de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%.

30 En ciertas realizaciones, cuando la composición farmacéutica comprende una mezcla de K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub>, las sales de K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en equiv. mol. de aproximadamente 33%:42%:25%, respectivamente.

### 6.2.3 Concentraciones y pH

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende una solución acuosa.

35 En ciertas realizaciones, la concentración de la mezcla de sales de GHB en la solución es de aproximadamente 100 a aproximadamente 150 mg/ml, de aproximadamente 150 a aproximadamente 200 mg/ml, de aproximadamente 200 a aproximadamente 250 mg/ml, de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 mg/mL, de aproximadamente 300 a aproximadamente 350 mg/mL, de aproximadamente 350 a aproximadamente 400 mg/mL, de aproximadamente 400 a aproximadamente 450 mg/mL, de aproximadamente 450 a aproximadamente 500 mg/mL, de aproximadamente 500 a aproximadamente 550 mg/mL, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600 mg/ml, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650 mg/ml, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700 mg/ml, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750 mg/ml, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800 mg/ml, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850 mg/mL, o de aproximadamente 850 a aproximadamente 900 mg/mL. En ciertas realizaciones, la concentración de la mezcla de sales de GHB en la solución es de aproximadamente 250 mg/ml a aproximadamente 750 mg/ml. En ciertas realizaciones, la concentración de la mezcla de sales de GHB en la solución es de aproximadamente 150 mg/ml, aproximadamente 200 mg/ml, aproximadamente 250 mg/ml, aproximadamente 300 mg/ml, aproximadamente 350 mg/ml, aproximadamente 400 mg./mL, aproximadamente 450 mg/mL, aproximadamente 500 mg/mL, aproximadamente 550 mg/mL, aproximadamente 600 mg/mL, aproximadamente 650 mg/mL, aproximadamente 700 mg/mL, aproximadamente 750 mg/mL, aproximadamente 800 mg/mL, aproximadamente 850 mg/mL, o aproximadamente 900 mg/ml. En ciertas realizaciones, la concentración de la mezcla de sales de GHB en la solución es de aproximadamente 500 mg/ml.

Se entenderá que la solubilidad máxima de GHB se verá afectada por el pH del medio acuoso. Por ejemplo, a aproximadamente pH 4, la cantidad máxima de Na·GHB que puede disolverse es de aproximadamente 450 mg/ml. El valor de pH que conduce a la solubilidad de GHB aumenta de modo que el pH mínimo que disuelven 750 mg/ml de GHB resultó tener un pH de aproximadamente 6,8.

Por consiguiente, en ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 3,5 a aproximadamente 4,0, de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 4,5, de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,0 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 6,5 a aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,5, de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,0. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 3,5, aproximadamente 4,0, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5,0, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6,0, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,5, o aproximadamente 9,0. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9,0. En ciertas realizaciones, la composición tiene un pH de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5.

En ciertas realizaciones, la composición es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano. En ciertas realizaciones, la composición está libre de conservantes.

También se entenderá que el pH de la solución acuosa afecta la resistencia de la composición al crecimiento microbiano a aproximadamente 500 mg/ml de GHB. Por ejemplo, Na·GHB a esta concentración en un medio acuoso que está entre aproximadamente pH 5 y pH 9 es resistente al crecimiento microbiano, siendo las composiciones de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 7,5 particularmente resistentes al crecimiento microbiano. Sin embargo, a concentraciones de GHB superiores a aproximadamente 750 mg/ml por encima de aproximadamente pH 7,5, se reduce la resistencia al crecimiento microbiano.

Se entenderá además que la concentración de GHB en la composición, cuando se evalúa en relación con el pH, afecta la resistencia de la composición de GHB a la exposición microbiana. Por ejemplo, las composiciones de Na·GHB a 150 mg/ml, o por debajo de esto, son poco resistentes a la exposición microbiana desde un intervalo de pH de aproximadamente pH 3 a aproximadamente pH 9. Sin embargo, se cree que las concentraciones de Na·GHB superiores a aproximadamente 150 mg/ml, hasta aproximadamente 1000 mg/ml de GHB, son adecuadamente resistentes a la contaminación microbiana en estos intervalos de pH.

Se entenderá además que la estabilidad química de GHB se ve afectada por el pH. Por consiguiente, el método para preparar GHB, como se describe en este documento, particularmente como se describe en los ejemplos específicos, varía con el pH. GBL comienza a formarse si el pH es de aproximadamente 6 o menos. Se prefieren composiciones con un pH superior a aproximadamente 6,0 para producir formulaciones químicamente estables de GHB. Por lo tanto, un intervalo preferido para producir GHB químicamente estable sería de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 9. Sin embargo, cualquier pH o intervalo de valores de pH donde se produzca una cantidad clínicamente aceptable de GBL también se contempla como preferido, y está abarcado por la presente invención. El intervalo de GBL podría ampliarse reglamentariamente con la disponibilidad de datos toxicológicos suficientes.

En ciertas realizaciones, se puede agregar un agente de ajuste del pH o tamponador a la composición. La elección de un agente de ajuste o tamponamiento del pH puede afectar la resistencia a la exposición microbiana y/o la estabilidad del GHB, medida por la reducción en el GHB ensayable. Las composiciones de GHB, con el pH ajustado o tamponado con ácido málico, son resistentes tanto al crecimiento microbiano como a la degradación química del GHB, y son preferidas. Se pueden seleccionar otros agentes de ajuste o tamponamiento del pH. Los agentes que ajustan el pH que se seleccionan sobre esta base se someterán a un estudio de prueba de sabor. Sin embargo, cualquier agente de ajuste o tamponamiento del pH descrito en la presente memoria, o como sería conocido por los expertos en la técnica, se contempla como útil a partir de las composiciones o formulaciones descritas en este documento. Por supuesto, cualquier sal, agente aromatizante, excipiente u otra adición farmacéuticamente aceptable descrita en este documento, o como se conocerá por los expertos en la técnica, se contempla como útil para las composiciones o formulaciones descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, el agente de ajuste o tamponamiento del pH es un ácido. En ciertas realizaciones, el agente de ajuste o tamponamiento del pH es un ácido inorgánico o un ácido orgánico. En ciertas realizaciones, el agente de ajuste o tamponamiento del pH se selecciona del grupo que consiste en ácido málico, ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico y ácido nítrico. En ciertas realizaciones, el agente de ajuste o tamponamiento del pH es el ácido málico.

Las soluciones acuosas descritas en este documento comprenden típicamente una cantidad eficaz de GHB, que puede disolverse o dispersarse en un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o un medio acuoso.

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas farmacéuticas es bien conocido en la técnica. En la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, su uso en las composiciones terapéuticas no es apropiado. Se pueden incorporar ingredientes activos compatibles complementarios en las composiciones. Para la administración en seres humanos, las

preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo exige la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA).

#### 6.2.4 Formulaciones

5 En ciertas realizaciones, las composiciones descritas en este documento se proporcionan en una formulación, preferiblemente, en una formulación líquida, aunque también se contemplan formulaciones sólidas.

En ciertas realizaciones, la formulación es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano. En ciertas realizaciones, la formulación está libre de conservantes. En ciertas realizaciones, el nivel de gamma-butirolactona (GBL) es 0,1% o menos de la formulación.

En ciertas realizaciones, la formulación es adecuada para la administración oral.

10 En ciertas realizaciones, la formulación comprende adicionalmente un agente aromatizante. Los edulcorantes o agentes aromatizantes preferidos serían microbianamente no metabolizables. Los edulcorantes o agentes aromatizantes especialmente preferidos serían hidratos de carbono, tales como xilitol y sorbitol. Tales agentes aromatizantes incluyen, pero no se limitan a, jarabe de acacia, anetol, aceite de anís, elixir aromático, benzaldehído, compuesto de elixir de benzaldehído, alcaravea, aceite de alcaravea, aceite de cardamomo, semilla de cardamomo, alcohol de cardamomo, compuesto de tintura de cardamomo, jugo de cereza, jarabe de cereza, canela, aceite de canela, agua de canela, ácido cítrico, jarabe de ácido cítrico, aceite de clavo, coca, jarabe de coca, aceite de cilantro, dextrosa, Eriodictyon, extracto fluido de Eriodictyon, jarabe de Eriodictyon aromático, acetato de etilo, etilo, vainillina, aceite de hinojo, jengibre, extracto fluido de jengibre, oleoresina de jengibre, glucosa, glicerina, gliciriza, elixir de gliciriza, extracto de gliciriza, extracto de gliciriza puro, extracto fluido de gliciriza, jarabe de gliciriza, miel, elixir sin alcohol, aceite de lavanda, extracto o aceite de cítricos, aceite de limón, tintura de limón, manitol, salicilato de metilo, aceite de nuez moscada, elixir amargo de naranja, aceite de naranja amargo, aceite de flor de naranja, agua de flor de naranja, aceite de naranja, piel de naranja amarga, tintura dulce de piel de naranja, compuesto de esencia de naranja, compuesto, jarabe de naranja, menta, aceite de menta, esencia de menta, agua de menta, alcohol feniletílico, jugo de frambuesa, jarabe de frambuesa, aceite de romero, aceite de rosa, agua de rosas, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, jarabe de zarzaparrilla, solución de sorbitol, hierbabuena, aceite de menta verde, sucralosa, sacarosa, jarabe, aceite de tomillo, bálsamo de Tolú, jarabe de bálsamo de Tolú, vainilla, tintura de vainilla, vainillina o jarabe de cereza silvestre.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende adicionalmente un agente colorante. Los agentes colorantes preferidos serían microbianamente no metabolizables.

30 En ciertas realizaciones, la formulación se administra en un régimen de dosificación único o múltiple.

Cualquiera de las formulaciones anteriores se puede preparar y/o envasar como una forma en polvo o en seco para mezclar con un medio acuoso antes de la administración oral, o se pueden preparar en un medio acuoso y envasarse. Después de mezclar con un medio acuoso, preferiblemente para preparar una solución, estas formulaciones son resistentes tanto al crecimiento microbiano como a la conversión química de GHB a GBL, aumentando así la vida útil de las formulaciones terapéuticas de GHB en un medio acuoso. Estas formulaciones proporcionan luego un medio líquido fácilmente titulable para medir la dosificación de GHB que se administrará a un paciente. Realizaciones adicionales de la composición y métodos de preparación se describen a continuación y en los ejemplos.

40 El GHB puede liofilizarse para una formulación más rápida en un vehículo o medio deseado cuando sea apropiado. Los compuestos activos se pueden formular para administración parenteral, por ejemplo, ser formulados para su inyección por vía intravenosa, intraarterial, intramuscular, subcutánea, intralesional, intraperitoneal u otras vías parenterales. La preparación de una composición que comprende una solución acuosa que contiene un agente de GHB como un componente o ingrediente activo será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente descripción. Típicamente, tales composiciones se pueden preparar como inyectables, como soluciones líquidas o suspensiones. También se pueden preparar formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también pueden emulsionarse.

50 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles o dispersiones; formulaciones que incluyen, por ejemplo, propilenglicol acuoso; y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista facilidad de inyección. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos.

55 Las soluciones de los compuestos activos como ácido libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua adecuadamente mezclada con hidroxipropilcelulosa y/o un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos, así como en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones pueden contener mejor un conservante para prevenir aún más el crecimiento de microorganismos.



El vehículo también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, o similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de una sustancia, tal como lecitina (por ejemplo, un recubrimiento), mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede producirse mediante cualquiera de los conservantes descritos en este documento, o como se conocerá por los expertos en la técnica, que incluyen 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 o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede conseguirse mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado por congelación y secado al vacío que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución filtrada previamente esterilizada del mismo. También se contempla la preparación de soluciones más concentradas o altamente concentradas para la inyección directa, donde el uso de DMSO como disolvente (aunque el DMSO pueda no ser ahora un fármaco permitido en humanos) se prevé que resultará en una penetración extremadamente rápida, entregando altas concentraciones de los agentes activos a un área pequeña.

Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que será terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también se pueden emplear cápsulas de liberación de fármacos y similares.

Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe tamponarse adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En relación con esto, los expertos en la técnica conocerán medios acuosos estériles que se pueden emplear a la luz de la presente descripción. Por ejemplo, una dosis podría disolverse en 1 ml de solución de NaCl isotónica y añadirse a 1000 ml de fluido o inyectarse en el sitio de infusión propuesto (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15ª Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Alguna variación en la dosificación necesariamente ocurrirá dependiendo de la condición del sujeto que se está tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

El GHB activo se puede formular dentro de una mezcla terapéutica para que comprenda de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000 miligramos por dosis. También se pueden administrar dosis múltiples.

Además de los compuestos formulados para administración parenteral, tales como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, tabletas u otros sólidos; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación temporales; y cualquier otra forma utilizada actualmente, incluyendo cremas, que luego pueden mezclarse con un medio acuoso para la administración oral.

También se pueden usar soluciones nasales o aerosoles, aerosoles o inhalantes en la presente invención. Las soluciones nasales generalmente son soluciones acuosas diseñadas para administrarse a los conductos nasales en gotas o aerosoles. Las soluciones nasales se preparan de modo que sean similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de modo que se mantenga la acción ciliar normal. Por lo tanto, las soluciones nasales acuosas son generalmente isotónicas y ligeramente tamponadas para mantener un pH de 5,5 a 6,5, aunque se contemplan otros intervalos de pH descritos en la presente memoria; ejemplos específicos, tales como de pH 3 a aproximadamente pH 9, o de pH 6 a aproximadamente 7,5. Además, se pueden incluir conservantes, similares a los utilizados en preparaciones oftálmicas, y estabilizadores de fármacos apropiados, si se requieren, en la formulación. Se conocen diversas preparaciones nasales comerciales que incluyen, por ejemplo, antibióticos y antihistamínicos y se usan para la profilaxis del asma.

Las formulaciones orales preferidas pueden incluir excipientes normalmente empleados, como, por ejemplo, grados farmacéuticos de xilitol, manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y similares. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida o polvos para mezclar con un medio acuoso. En ciertas realizaciones definidas, las composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable, o pueden estar encerradas en una cápsula de gelatina dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o el GHB puede envasarse por separado o en combinación con los excipientes, sales, aromatizantes o cualquier otro componente descrito en este documento, que se mezclen con un medio acuoso para

formulaciones orales o inyectables, o se pueden incorporar directamente con el alimento (es decir, una bebida) de la dieta.

5 Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas, tabletas bucales o tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares, para mezclar con un medio acuoso. Tales composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 75% del peso de la unidad, o preferiblemente entre 25-60%. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

10 Las tabletas, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante, natural como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina o sintético como acetato de polivinilo; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante natural o sintético. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula para mezclar con un volumen específico de un medio acuoso, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Varios otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o para modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertas con azúcar, polímeros naturales o sintéticos, o ambos. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, un conservante, un colorante y/o un aromatizante.

20 Adicionalmente, cualquier excipiente, sal, ácido, compuesto o agente mediador de pH, regulador o tamponante, saborizante, solución, disolvente, dispersión, glicerol, glicol, aceite, agentes antibacterianos y antifúngicos, antibióticos y antihistamínicos, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, agentes edulcorantes, o cualquier otro aditivo o ingrediente de los enumerados anteriormente o en los ejemplos, o en cualquier composición farmacéuticamente aceptable o vehículo descrito en este documento, o como sería conocido por los expertos en la técnica, se contempla para su uso en medios acuosos o formas sólidas de las composiciones de GHB de la invención. Una o más de estas composiciones pueden envasarse con GHB o envasarse por separado del GHB antes del consumo. Si se envasan por separado, se pueden obtener composiciones útiles de GHB mezclando GHB con los otros componentes con un medio acuoso antes del consumo. Dichos componentes se pueden envasar en un kit, que se describe a continuación.

25 Los kits terapéuticos de la presente invención son kits que comprenden GHB. Dichos kits generalmente contendrán, en un recipiente adecuado, una formulación de GHB farmacéuticamente aceptable. El kit puede tener un solo recipiente, o puede tener un recipiente distinto para cada componente, o un recipiente distinto para varias combinaciones de componentes.

35 Cuando se proporcionan los componentes del kit en una o más formulaciones líquidas, la formulación líquida es un medio acuoso, siendo particularmente preferida una solución acuosa estéril. Las composiciones de GHB también se pueden formular en una composición que se puede inyectar. En ese caso, el medio recipiente puede ser una jeringa, pipeta, vial, ampolla u otro aparato similar, a partir del cual la formulación se pueda aplicar a un área infectada del cuerpo, inyectarse en un animal, o incluso aplicarse y mezclarse con los otros componentes del kit.

40 Sin embargo, los componentes del kit pueden proporcionarse como polvo(s) seco(s). Cuando se proporcionan reactivos o componentes como un polvo seco, el polvo se puede reconstituir mediante la adición de un disolvente adecuado. Se prevé que el disolvente también se pueda proporcionar en otro medio recipiente.

45 Los medios recipientes generalmente incluirán al menos un vial, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringa de bolsa u otros medios recipientes, en los que la formulación de GHB o los componentes de la misma se colocan, preferiblemente, adecuadamente asignados. Los kits también pueden comprender un segundo medio recipiente para contener un tampón estéril, farmacéuticamente aceptable u otro diluyente.

Los kits de la presente invención también incluirán típicamente un medio para contener los viales en un confinamiento cerrado para su venta comercial, tal como, por ejemplo, envases de plástico moldeados por soplado o inyección en los que se retengan los viales deseados.

50 En ciertas realizaciones, los kits de la presente invención contienen una o más botellas de formulación líquida que comprende GHB, dos tazas de dosificación con tapas a prueba de niños, un dispositivo de medición de líquidos y una guía de medicamentos.

Independientemente del número o tipo de recipientes, los kits de la invención también pueden comprender o pueden envasarse con un instrumento para ayudar con la inyección/administración o la colocación de la composición de GHB dentro del cuerpo de un animal. Tal instrumento puede ser un vaso para beber, una jeringa, una pipeta o cualquier vehículo de administración médicamente aprobado.

#### 6.2.5 Métodos de tratamiento

- Las composiciones y formulaciones que comprenden sales mixtas de GHB, descritas en este documento, también se consideran útiles en el tratamiento de cualquiera de estos trastornos o afecciones en pacientes. El GHB también se ha usado solo como narcótico en pacientes con un estado carcinomatoso terminal. El GHB se ha usado con otros analgésicos, neurolépticos o con una dosis subliminal de barbitúricos para usar como anestesia. También se contempla que las composiciones y formulaciones de GHB descritas en este documento pueden usarse como narcóticos, hipnóticos o soporíferos. Se contempla adicionalmente que las composiciones y formulaciones de GHB que comprenden sales mixtas de GHB, descritas en este documento, pueden usarse en combinación con analgésicos, neurolépticos o barbitúricos para su uso como anestesia.
- Las composiciones y formulaciones de GHB que comprenden sales mixtas de GHB, descritas en este documento, pueden prepararse y administrarse por cualquiera de los medios descritos en este documento, particularmente los descritos en la sección "Formulaciones" y los ejemplos, o por cualquier medio que se conozca por los expertos en la técnica.
- Por consiguiente, en ciertos aspectos, los métodos de tratamiento comprenden la administración a un paciente de las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB descritas en este documento.
- En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB, descritas en este documento, son útiles en el tratamiento de la cataplejía o la somnolencia diurna en un paciente que ha sido diagnosticado con narcolepsia.
- En ciertas realizaciones, las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB, descritas en este documento, son útiles en el tratamiento de afecciones sensibles a GHB, por ejemplo, trastornos del sueño tales como apnea, trastornos del tiempo de sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, excitación del sueño, insomnio y mioclono nocturno.
- En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento comprenden la administración de las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB descritas en este documento.
- En ciertas realizaciones, el método comprende la administración oral de las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB, descritas en este documento, en un régimen de dosificación múltiple.
- En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende uno o más pasos, como sigue: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis en las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.
- En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende uno o más pasos, como sigue: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.
- En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende uno o más pasos, como sigue: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.
- En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende uno o más pasos, como sigue: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxitirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.

En ciertas realizaciones, el régimen de dosificación múltiple comprende uno o más pasos, como sigue: (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de gamma-hidroxibutirato con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10 gramos de la mezcla de sales; (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente en particular pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen: la estabilidad metabólica y la duración de la acción, la edad, el peso corporal, la salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de medicamentos, la gravedad de la enfermedad en particular y el huésped que recibe la terapia.

#### 6.2.6 Métodos de fabricación

En ciertos aspectos, en este documento se proporcionan métodos para preparar las composiciones o formulaciones que comprenden sales mixtas de GHB descritas en este documento. Se han informado varios métodos diferentes de preparación en la bibliografía (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.393.236; 4.983.632; 6.472.431; Ferris and Went, 2012, Forensic Science International 216: 158-162). Los expertos en la técnica reconocerán que estos métodos se pueden incorporar en la fabricación de las composiciones o formulaciones que comprenden las sales mixtas de GHB descritas en este documento.

En ciertas realizaciones, se pueden preparar mezclas de sales de GHB por reacción directa de GBL con una mezcla acuosa de una o más de las siguientes bases: hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. Después de la reacción, la mezcla se puede filtrar bajo un ligero vacío.

En ciertas realizaciones, se usa un disolvente, tal como agua, para disolver la mezcla de sal de GHB a una concentración deseada, por ejemplo, ajustando la cantidad de agua en la mezcla.

En ciertas realizaciones, la concentración de una solución de sal de GHB se ajusta concentrando la mezcla usando métodos estándar, tales como evaporadores, ósmosis inversa y técnicas similares conocidas por los expertos en la técnica.

En ciertas realizaciones, el método de preparación comprende hacer reaccionar gamma-butirolacetona (GBL) con una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio.

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en un único recipiente. Por ejemplo, se puede preparar una mezcla de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> mediante la adición directa de GBL en un único recipiente que contiene una mezcla acuosa de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio.

En ciertas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en múltiples recipientes y el producto se combina posteriormente. Por ejemplo, el Ca·(GHB)<sub>2</sub> puede prepararse por adición directa de GBL a hidróxido de sodio acuoso, y entonces el producto combinarse con Mg·(GHB)<sub>2</sub>.

En ciertas realizaciones, los métodos de preparación incluyen métodos para preparar las composiciones farmacéuticas y las formulaciones descritas en este documento.

Los siguientes ejemplos se incluyen para mostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la invención y, por lo tanto, se puede considerar que constituyen los modos preferidos para su práctica.

## 7. EJEMPLOS

### 7.1 Ejemplo 1: Síntesis de la Mezcla A

Los siguientes ejemplos sintéticos proporcionan síntesis ejemplares de la mezcla de sales de oxibato. Los métodos alternativos para sintetizar mezclas de sales de oxibato, que incluyen métodos para sintetizar sales adicionales de oxibato se describen a continuación; aunque otros métodos sintéticos alternativos serán evidentes para los expertos en la técnica.

La mezcla A de la Tabla 2 se obtuvo por reacción directa de GBL con una mezcla acuosa de cuatro bases. Se pesaron hidróxido de sodio (Sigma Aldrich Reagent, 98,50% de ensayo), hidróxido de potasio (Sigma Aldrich ACS Reagent, 86,72% de ensayo), hidróxido de calcio (Sigma Aldrich ACS Reagent, 99,0% de ensayo) e hidróxido de magnesio (Sigma Aldrich Reagent, 99,5% de ensayo) como 1,398 gramos, 7,337 gramos, 6,268 gramos y 2,611

gramos, respectivamente, en un matraz volumétrico Pyrex de 100 ml. A esto se añadieron 68,03 gramos de agua (ultrapura por ósmosis inversa) con mezcla y posteriormente se dejó enfriar. Se añadió GBL (99,9% de pureza) en alícuotas de 1 ml para un total de 34,38 gramos. Durante la adición, la reacción se produjo inmediatamente y se desarrolló calor. Con enfriamiento, la temperatura no excedió de 80°C. Después de la adición de GBL, la mezcla se colocó en un kit de baño de agua con temperatura controlada a 80°C con mezcla, y se dejó reaccionar hasta completarse en aproximadamente 3 horas. La mezcla se filtró luego a vacío suave, se enfrió a temperatura ambiente, y se caracterizó por pH final, ensayo (por valoración), contenido de sólidos (por pérdida en el secado) y pureza (por HPLC en gradiente de fase inversa). El pH fue 8,04, el ensayo era 100,8% del objetivo, el contenido de sólidos era 42,25%, y las impurezas consistían en GBL sin reaccionar (0,169%) y ácido hidroxibutilbutírico (HBBA, 0,083%). La solución filtrada fue clara. Los detalles de esto y las mezclas de los Ejemplos 2-5 (que incluyen, por ejemplo, Mezclas B-G) se proporcionan en las Tablas 1-6.

Los ejemplos de cálculos de equivalentes molares y % en peso/peso para las mezclas de sales se muestran a continuación para la Mezcla A en la Tabla 1. Para la Mezcla A, se cargaron 34,38 g de 99,9% de GBL, que es  $(34,38 \times 0,999/68,089 \times 1000) = 399,0$  mMol. Los equivalentes básicos totales cargados fueron 404,40 mEq. Por lo tanto, el exceso de base fue  $((404,40-399,0)/(399,0 \times 100\%)) = 1,35\%$ .

Tabla 1: Ejemplo de cálculo

Base	PM base	Pureza	Cantidad en gramos	Base en mMoles	Relación estequ.	Base en mEQ	% equ. molar de GHB	Sal	PM de sal	Gramos de masa de sal	% p/p de sal	Conc. en mg/ml
NaOH	40,00	98,50%	1,398	34,43	1	34,43	8,5%	Na•GHB	126,09	4,34	8,5%	42,61
KOH	56,11	86,72%	7,337	113,40	1	113,40	28,0%	K•GHB	142,20	16,12	31,4%	158,29
Ca(OH) <sub>2</sub>	74,10	99,00%	6,268	83,74	2	167,49	41,4%	Ca•(GHB) <sub>2</sub>	246,27	20,62	40,2%	202,46
Mg(OH) <sub>2</sub>	58,32	99,50%	2,611	44,55	2	89,09	22,0%	Mg•(GHB) <sub>2</sub>	230,50	10,27	20,0%	100,80
Total			17,614	276,11		404,40	100,0%			51,36	100,0%	504,17

Base	Cada una de las cuatro bases utilizadas en este ejemplo
PM Base	Peso molecular de la base
Pureza	Pureza proporcionada por el fabricante. Se supone que las impurezas no son reactivas.
Cantidad en gramos	Cantidad, en gramos, de cada base cargada en la reacción
Base en mMoles	Cantidad correspondiente, en milimoles, de base pura (es decir, Pureza × Cantidad gramos × 1000/Base-PM)
Relación estequiométrica	El número de moles de GHB reaccionó con cada mol de base
Base en mEQ	Equivalentes de base para la reacción con GHB (es decir, Base-mMoles × Relación estequiométrica). Este es también el valor de los equivalentes de Oxibato o GHB.
% equiv. molar de GHB	Composición molar de sales expresada como porcentaje de equivalentes de oxibutilo
Sal	Las especies de sal de oxibato
PM de sal	Peso molecular de la sal de oxibato
Gramos de masa de sal	Masa de sal producida por reacción (es decir, base-mMoles × Sal-PM/1000)
% en p/p de sal	Porcentaje de peso normalizado
Conc (mg/ml)	Concentración en mg/ml equivalente a una solución 3,97 M de Na-GHB (500 mg/ml de oxibato de sodio). Es decir, 3,97 × (% equiv-GHB) × (Sal-PM)/(Relación estequ.)

# ES 2 660 056 T3

Tabla 2: Mezcla de reacción (gramos)

Mezcla de reacción (gramos)							
Mezcla	NaOH	KOH	MgOH <sub>2</sub>	CaOH <sub>2</sub>	GBL	Agua	Total
A	1,398	7,337	2,611	6,268	34,38	68,03	120,0
B	1,792	9,383	0,0	8,039	34,5	66,38	120,1
C	0,000	0,000	5,9	0,000	17,22	36,87	60,0
D	-	-	-	-	-	-	-
E	11,206	58,611	21,713	50,272	276,7	538,70	957,2
F	1,404	7,352	2,612	6,276	34,33	68,00	120,0
G	4,805	7,33	1,759	4,225	34,45	67,52	120,1

Tabla 3: Concentración de sal de oxibato (% en peso/peso)

Concentración de sal de oxibato (% en peso/peso)					
Mezcla	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	Total
A	8,45	31,40	19,99	40,16	100,0
B	10,57	39,18	0,00	50,24	100,0
C	0,00	0,00	100,00	0,00	100,0
D	8,47	31,36	19,97	40,22	100,0
E	8,40	31,09	20,61	39,92	100,0
F	8,49	31,42	19,97	40,14	100,0
G	28,79	31,07	13,34	26,80	100,0

Tabla 4: Concentración de sal de oxibato (mg/ml)

Concentración de sal de oxibato (mg/ml)					
Mezcla	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	Total
A	42,6	158,3	100,8	202,5	504,2
B	54,7	202,7	0	259,9	517,3
C	0	0	457,5	0	457,5
D	42,7	158,1	100,7	202,8	504,2
E	42,3	156,6	103,8	201,1	503,7
F	42,8	158,4	100,7	202,4	504,2
G	146,5	158,1	67,9	136,4	508,9

Tabla 5: Concentración de sal de oxibato (equivalentes molares)

Porcentaje de oxibato (equivalentes molares)					
Mezcla	Na•GHB	K•GHB	Mg•GHB <sub>2</sub>	Ca•GHB <sub>2</sub>	Total
A	8,5	28,0	22,0	41,4	100,0
B	10,9	35,9	0,0	53,2	100,0
C	0,0	0,0	100,0	0,0	100,0
D	8,5	28,0	22,0	41,5	100,0
E	8,4	27,7	22,7	41,1	100,0
F	8,5	28,1	22,0	41,4	100,0
G	29,2	28,0	14,8	27,9	100,0

Tabla 6: Resultados y caracterización de fórmulas

Mezcla	Tiempo reacción (h)	Rendimiento (%)	Exceso de base	pH	Ensayo de titulación (% objetivo)	% Sólidos LOD	% Área HPLC de GBL	Impurezas HBBA
A	3	93	1,3	8,04	100,8	42,25	0,169	0,083
B	3	94	0,8	8,47	100,3	42,87	0,075	0,038
C	3	90	1,0	6,62	96,8	35,87	0,652	0,270
D	-	-	-	8,05	99,6	41,30	0,189	0,097
E	6,5	95	1,6	8,16	103,3	41,91	0,201	0,052
F	3,5	90	1,6	8,00	101,5	41,97	0,167	0,131
G	3,5	88	1,1	8,27	97,6	41,06	0,143	0,061

## 5 7.2 Ejemplo 2: Síntesis de la Mezcla B

La mezcla B, que contiene sodio, potasio, calcio, pero no magnesio, también se obtuvo por reacción directa de GBL con una mezcla acuosa de las bases. Separadamente, el oxibato de magnesio (Mezcla C) se preparó con la misma resistencia molar por reacción de GBL con una suspensión acuosa de hidróxido de magnesio. La última reacción fue considerablemente más lenta y especialmente lenta a medida que la reacción se acercaba a la finalización y la mayor parte del hidróxido de magnesio se agotaba. Ambos lotes fueron filtrados. Las dos mezclas se combinaron luego en una proporción de 0,78:0,22 (v/v) para llegar a la Mezcla D, que es la misma composición que la Mezcla A. El producto fabricado en este método de "2 potes" tiene propiedades comparables a las del método de "1 pote", pero en algunas circunstancias puede ser preferido.

## 7.3 Ejemplo 3: Síntesis de la Mezcla E

La Mezcla E se produjo con un tamaño de lote aproximadamente 8 veces mayor en un recipiente de 1 litro. Las bases se pesaron en el recipiente, y se añadió agua rápidamente con agitación. La temperatura subió de 21°C a 40°C y se dejó enfriar a 23°C por inmersión en un baño de agua fría. Luego se retiró el recipiente del enfriamiento y después se añadió GBL en alícuotas de 10 g mientras se registraba la temperatura. La temperatura aumentó constantemente con cada alícuota de GBL añadida hasta entre 75% y 79% de adición, momento en el cual la temperatura comenzó a disminuir lentamente a pesar de la adición de GBL, debido al enfriamiento. Este fenómeno fue consistente con las reacciones relativamente rápidas de los hidróxidos de sodio, potasio y calcio, y la reacción mucho más lenta del hidróxido de magnesio, ya que este último tuvo aproximadamente el 23% por estequiometría. Después de la adición de GBL, el recipiente se colocó luego en un baño maría controlado a 80°C. Después de 6,5 horas, el producto se filtró y se caracterizó por pH, ensayo, contenido de sólidos y pureza.

## 25 7.4 Ejemplo 4: Síntesis de la Mezcla F



Aunque generalmente es más conveniente añadir el GBL a una mezcla agitada de bases en agua, el orden de adición inversa produjo un producto comparable. Al producir la Mezcla F, se cargó GBL primero en un recipiente de reacción de 100 ml. Separadamente, se preparó una mezcla acuosa de las cuatro bases con agitación, y esta mezcla se añadió luego al GBL en alícuotas de 1 ml. La mezcla de reacción se colocó a continuación en un baño maría a 80°C durante 3,5 horas, se recuperó después de la filtración y se caracterizó por pH, ensayo, % de sólidos y pureza. Los resultados son generalmente comparables a los de la Mezcla A, que se produjo usando el orden opuesto de adición.

#### 7.5 Ejemplo 5: Síntesis de la Mezcla G

La Mezcla G se obtuvo por adición directa de gamma butirrolactona (GBL) a una mezcla acuosa de las cuatro bases. Después de la adición de GBL, la mezcla se colocó en un kit de baño maría con temperatura controlada a 80°C con mezcla, y se dejó reaccionar hasta completarse en aproximadamente 3,5 horas. La mezcla se filtró luego a vacío suave, se enfrió a temperatura ambiente, y se caracterizó por pH final, ensayo (por valoración), contenido de sólidos (por pérdida en el secado) y pureza (por HPLC en gradiente de fase inversa). El pH fue de 8,27, el ensayo fue 97,6% del objetivo, el contenido de sólidos fue del 41,06%, y las impurezas consistieron en GBL sin reaccionar (0,143%) y ácido hidroxibutilbutírico (HBBA, 0,061%). La solución filtrada fue clara.

#### 7.6 Ejemplo 6: Síntesis de mezclas H e I

La composición de la mezcla de sal de oxibato puede ajustarse para producir una mezcla que tenga la misma potencia de masa global que el oxibato de sodio. En otras palabras, el peso molecular promedio ponderado por equivalente molar de oxibato es el mismo (126,09). Por lo tanto, la dosificación absoluta de la mezcla de sal de oxibato, en gramos de sustancia farmacológica, es la misma que la del oxibato de sodio. Esto es particularmente útil para evitar confusiones potenciales y reducir los errores de medicación como resultado de cambiar a los pacientes de un producto de oxibato de sodio a un producto de sal mixta. En otras palabras, la dosificación de 6,0 gramos de oxibato de sodio también es una dosis de 6,0 gramos de la mezcla de sal. Esta característica no se puede lograr en sales únicas alternativas de oxibato.

Dos de tales formulaciones se produjeron mediante el procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 1. Se pesaron hidróxido de sodio (Sigma Aldrich Reagent, ensayo 98,20%), hidróxido de potasio (Sigma Aldrich ACS Reagent, ensayo 86,72%), hidróxido de calcio (Sigma Aldrich ACS Reagent, ensayo 99,0%) e hidróxido de magnesio (Sigma Aldrich Reagent, ensayo 99,5%) como se indica en la Tabla 7, respectivamente, en una botella de Pyrex de 100 ml. A esto, se añadió agua (ultrapura por ósmosis inversa) con mezcla, y finalmente se añadió GBL (99,9% de pureza) en alícuotas de aproximadamente 2 ml. Durante la adición, la reacción se produjo inmediatamente y se desarrolló calor. Después de la adición de GBL, la mezcla se colocó en un kit de baño maría a temperatura controlada a 80°C con mezcla, y se dejó reaccionar hasta su finalización. Después de cuatro horas, la conversión de la reacción fue de aproximadamente 99,5% y 98,5% (medido por GBL residual). Para acelerar la finalización, se añadió una pequeña cantidad de hidróxido de magnesio. Después de 5,25 horas, las mezclas se filtraron luego a vacío suave y se enfriaron a temperatura ambiente. Las soluciones filtradas fueron claras. Las soluciones se caracterizaron por pH final, ensayo por titulación, contenido de sólidos por evaporación a 150°C (4 h) seguido de equilibrado a 60°C, y pureza por HPLC de gradiente de fase inversa. El peso molecular por equivalente de oxibato de cada mezcla se calculó a partir del ensayo y los resultados del contenido de sólidos, y estuvieron en acuerdo razonable con el oxibato de sodio (127,0 y 126,4 g/mol-equiv vs. 126,09 para el oxibato de sodio).

40

Tabla 7: Condiciones y resultados

	Mezcla H	Mezcla I
Fórmula objetivo (% equiv. molar):		
Na-GHB	8,0%	0,0%
K-GHB	23,0%	33,0%
Ca-(GHB) <sub>2</sub>	48,0%	25,0%
Mg-(GHB) <sub>2</sub>	21,0%	42,0%
Cantidades cargadas (gramos):		
NaOH	1,329	0
KOH	6,007	8,623
Ca(OH) <sub>2</sub>	7,268	3,776
Mg(OH) <sub>2</sub>	2,495	4,977

	Mezcla H	Mezcla I
GBL	34,35	34,41
Agua	68,4	68,3
Mg(OH) <sub>2</sub> adicional para terminar rxn	0,46 g	1,155 g
Caracterización del producto:		
pH	8,22	8,41
Ensayo de oxibutilo (mEq/g)	3,192	3,117
Contenido de sólidos (%)	40,54	39,41
PM por oxibato (g/Eq)	127,0	126,4
(como% de PM de SXB)	100,7	100,3
Impurezas:		
GBL	0,08	0,07
HBBA	No encontrado	No encontrado

#### 7.7 Ejemplo 7: Estudio de motilidad gastrointestinal

5 Este ejemplo demuestra que las composiciones farmacéuticas que comprenden sales mixtas de oxibato, descritas en este documento, muestran propiedades farmacocinéticas aceptables (medidas como velocidades de tránsito gastrointestinal), similares a las de Xyrem®.

10 En este estudio, se dosificaron oralmente solución salina, solución Xyrem® (oxibato sódico) y dos formulaciones (que comprenden las mezclas A y G, correspondientes a los ejemplos 1 y 5, respectivamente, en lo sucesivo denominadas "formulaciones mixtas de sal" en el ejemplo 7), seguido de la administración oral del marcador no absorbible Carmine en ratones CD-1 machos. Después de la dosificación, se extrajo el intestino delgado, desde el píloro hasta el ciego. La distancia recorrida por el compuesto marcador se midió y se calculó como un porcentaje de la longitud total del intestino delgado. Los animales en los Grupos 2 a 4 mostraron letargo después de recibir los compuestos de prueba. Los animales en el Grupo 1 mostraron actividad normal durante el estudio. Los detalles del estudio se proporcionan a continuación y se resumen en la Tabla 8.

15 1.0 Objetivo: Evaluación de la motilidad GI de Xyrem® (Oxibato de Sodio) y otras dos formulaciones mixtas de sal después de la administración oral en un modelo de motilidad GI de ratón macho CD-1 ~ solo con dosificación y muestreo.

#### 2.0 Experimental:

##### a. Materiales

20 i. Los compuestos de prueba fueron proporcionados por Jazz Pharmaceuticals, 3180 Porter Drive, Palo Alto, Calif. 94304.

ii. Se obtuvieron ratones CD-1 machos de Hilltop Lab Animals, Scottsdale, PA 15683.

##### b. Preparación de la solución de dosificación

Todas las soluciones de dosificación se prepararon nuevas el día de la dosificación y se dosificaron dentro de la siguiente hora después de la preparación.

##### 25 d. Dosificación en el animal

i. Los animales fueron alojados cinco por jaula. Todos los ratones fueron identificados por una etiqueta de la jaula y una marca en la cola. Se usó una habitación individual para este estudio.

ii. Los animales estaban sanos al comienzo del estudio. Los ratones tenían un intervalo de peso de 25 a 31 g.

iii. La duración de la aclimatación fue de dos días.

iv. A los animales se les suministró agua y una dieta comercial para roedores ad libitum antes del inicio del estudio. La comida fue retirada a los animales un mínimo de doce horas antes del estudio y durante el estudio. El agua fue suministrada ad libitum.

v. Los animales fueron asignados aleatoriamente en grupos de tratamiento a su llegada.

5 vi. El estudio no fue ciego.

vii. Los animales se dosificaron a través de la ruta apropiada en el tiempo 0 en el día apropiado.

d. Recogida de muestras

A los 20 minutos después de la dosis de Carmine, los ratones se sacrificaron y se extrajo el intestino delgado del píloro al ciego. La distancia recorrida por el compuesto marcador se midió y se calculó como un porcentaje de la longitud total del intestino delgado.

10

Tabla 8: Diseño del estudio

Grupo de tratamiento	Compuesto de ensayo	Ruta de dosificación	Animales N=	Dosis mg/kg	Conc. de solución de dosificación mg/mL (Base de equivalente molar de oxibato de sodio)	Volumen de dosificación mL/kg	Vehículo	Punto de tiempo de muestreo
1*	NA	PO	10	NA	NA	5	Solución salina	20 minutos después de la dosis del compuesto marcador
2*	Solución de Xyrem® (oxibato de sodio)	PO	10	200	40	5	Agua estéril	20 minutos después de la dosis del compuesto marcador
3*	Mezcla G	PO	10	200	40	5	Agua estéril	20 minutos después de la dosis del compuesto marcador
4*	Mezcla A	PO	10	200	40	5	Agua estéril	20 minutos después de la dosis del compuesto marcador

\*20 minutos después de la dosis del compuesto de ensayo, 6% Carmine (p/v) en 0,5% de metilcelulosa, se administró PO de baja viscosidad en agua corriente a 0,3 ml/ratón (Carai et al., Life Sciences 70 (2002) 3059-3067). Los ratones se sacrificaron 20 minutos después de esta segunda dosis.

15 Mezclas de sal:

Porcentaje de oxibato (equivalentes molares)

Grupo de tratamiento	Mezcla	Na•GHB	K•GHB	Ca•(GHB) <sub>2</sub>	Mg•(GHB) <sub>2</sub>
3	G	29,2%	28,0%	28,0%	14,8%
4	A	8,5%	28,0%	41,5%	21,9%

3.0 Resultados:

a. Observaciones

Los animales que recibieron la solución de Xyrem® y otras dos formulaciones mixtas de sales por vía oral, mostraron letargo. Los animales en el Grupo 1 mostraron actividad normal durante el estudio.

b. Datos

Véase la Tabla 9 y la Fig. 1.

5

Tabla 9: Resultados

Grupo 1, solución salina												
Número de ratón	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Media	SEM
Longitud del intestino delgado (cm)	41,5	38,0	42,0	32,0	36,0	38,0	35,5	39,5	33,5	36,5	37,3	1,0
Recorrido del marcador (cm)	22,0	25,0	18,0	17,0	16,0	21,5	21,5	14,5	18,5	18,0	19,2	1,0
Tránsito GI (%)	53,0	65,8	42,9	53,1	44,4	56,6	60,6	36,7	55,2	49,3	51,8	2,7
Grupo 2, solución de Xyrem® (oxibato sódico)												
Número de ratón	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
Longitud del intestino delgado (cm)	38,0	31,5	37,0	37,5	32,0	38,0	37,5	42,0	36,0	40,5	37,0	1,0
Recorrido del marcador (cm)	11,0	10,5	9,5	9,0	16,0	21,0	7,5	12,0	16,5	16,0	12,9	1,3
Tránsito GI (%)	28,9	33,3	25,7	24,0	50,0	55,3	20,0	28,6	45,8	39,5	35,1	3,8
Grupo 3, Mezcla de sales G												
Número de ratón	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30		
Longitud del intestino delgado (cm)	42,5	39,0	39,0	32,0	38,5	38,0	32,5	39,0	40,0	37,5	37,8	1,0
Recorrido del marcador (cm)	10,5	16,0	14,0	10,5	6,5	10,5	11,5	9,0	17,0	15,0	12,1	1,1
Tránsito GI (%)	24,7	41,0	35,9	32,8	16,9	27,6	35,4	23,1	42,5	40,0	32,0	2,7
Grupo 4, Mezcla de sales A												
Número de ratón	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40		
Longitud del intestino delgado (cm)	38,0	36,0	36,0	35,0	38,5	41,0	40,0	38,0	40,0	38,0	38,1	0,6
Recorrido del marcador (cm)	8,0	10,0	12,0	12,0	11,0	13,0	14,0	10,5	8,5	14,0	11,3	0,7
Tránsito IG (%)	21,1	27,8	33,3	34,3	28,6	31,7	35,0	27,6	20,3	36,8	29,7	1,7

#### 4.0 Conclusiones

Se administraron por vía oral dosis de solución salina, Xyrem® (oxibato sódico) y otras dos formulaciones mixtas de sales seguido de la administración oral del marcador no absorbible Carmine en ratones CD-1 machos. A los 20 minutos después de la dosis de Carmine, se sacrificaron los ratones y se les extirpó el intestino delgado del píloro al ciego. La distancia recorrida por el compuesto marcador se midió y se calculó como un porcentaje de la longitud total del intestino delgado. Los grupos tratados con compuesto de prueba mostraron una velocidad de tránsito menor en comparación con el grupo control (solución salina); mientras que las mezclas A y G mostraron tasas de tránsito similares a las de Xyrem®.

15 7.8 Ejemplo 8: Exposición microbiana y prueba de estabilidad de las formulaciones

Este ejemplo proporciona protocolos para la exposición microbiana y la prueba de estabilidad de las formulaciones descritas en este documento.

1.0 Objetivo: Preparar, analizar y evaluar las múltiples formulaciones usando sales mixtas alternativas de gamma-hidroxibutirato.

5 2.0 Experimental:

a. Preparación

10 Método de preparación de varias formulaciones: Para una cantidad de un litro de producto, se agrega la mezcla de sales de GHB en 500 ml de purificado y se mezcla hasta que se disuelva. Se prepara una solución al 10% del ácido (málico o cítrico) y se agrega lentamente a la solución. La solución debe controlarse para determinar el pH y la temperatura, y ambas variables deben registrarse a intervalos razonables (cada 10 o 15 minutos). Cuando se alcanza el pH objetivo, la solución será Q.S. a 1 litro, y se volverá a comprobar y registrar el pH. Las soluciones finales se filtrarán a través de filtros de 10 µm y 200 ml dispensados en 5 botellas de PET ámbar con cierres. Se usan dos botellas para los estudios de exposición microbiana y las botellas restantes se usan para la evaluación de la estabilidad limitada.

15 b. Análisis

Las formulaciones se prueban con dos métodos de evaluación:

i. Evaluación de la estabilidad limitada: (1) Condiciones de almacenamiento: 25°C. (2) Puntos de extracción: Día 0 (día de preparación) y día 28 (3) Requisitos de prueba: apariencia (visual), potencia (HPLC), impurezas (HPLC) y pH.

20 ii. Exposición microbiana: (1) Condiciones de almacenamiento: los estudios de exposición microbiana de las formulaciones anteriores se preparan con 5 microorganismos y se almacenan durante 28 días a 20-25°C, por USP <51> Octavo suplemento. (2) Microorganismos: después de preparar una cantidad suficiente de cada formulación, se inoculan alícuotas con 5 microorganismos a una concentración de al menos 10<sup>5</sup> microorganismos/cc: (a) Escherichia coli, ATCC 8739 (b) Pseudomonas aeruginosa, ATCC 9027 (c) Staphylococcus aureus, ATCC 6538 (d) Aspergillus niger, ATCC 18404 (e) Candida albicans, ATCC 10231. (3) Puntos de Tiempo: Una determinación de la concentración de células viables en cada contenedor inoculado se realiza después de 0, 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días.

3.0 Resultados:

i. Evaluación de la estabilidad limitada: Se determina que las formulaciones son químicamente estables si el nivel de GBL es 0,15% o menos de la formulación según las pautas de la ICH para la determinación de la vida útil.

30 ii. Exposición Microbiana: Las formulaciones se determinan de "Aprobadas o Fallidas" según los criterios de USP para la efectividad del conservante que establece: Para Bacterias, "No menos de una reducción logarítmica desde el recuento microbiano inicial a los 14 días y ningún aumento desde el recuento de 14 días a 28 días"; y para levadura y mohos, "No hay aumento del conteo calculado inicial a los 14 y 28 días". Las soluciones que cumplen con estos criterios se designan como "Aprobadas" y las que no cumplen estos criterios se designan como "Fallidas".

35 7.9 Ejemplo 9: Preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden una mezcla de sales de GHB

Este ejemplo proporciona ejemplos de composiciones farmacéuticas que comprenden mezclas de sales de GHB.

40 Composición farmacéutica que comprende la mezcla A: Se prepara una composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 1. La composición farmacéutica comprende las sales Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en una proporción p/p de aproximadamente 8%:32%:20%:40%, respectivamente a una concentración total de aproximadamente 500 mg/ml. El pH de la composición se mide alrededor de 8,0. No se agregan conservantes a la composición. La composición se prueba de acuerdo con los protocolos del Ejemplo 8 y se encuentra que es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano.

Composición farmacéutica que comprende la mezcla B:

45 Se prepara una composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 2. La composición farmacéutica comprende las sales Na·GHB, K·GHB y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en una relación p/p de aproximadamente 11%:39%:50%, respectivamente, a una concentración total de aproximadamente 500 mg/ml. El pH de la composición se mide en aproximadamente 8,5. No se agregan conservantes a la composición. La composición se prueba de acuerdo con los protocolos del Ejemplo 8 y se encuentra que es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano.

50 Composición farmacéutica que comprende la mezcla G: Se prepara una composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 5. La composición farmacéutica comprende las sales Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en una proporción p/p de aproximadamente 29%:31%:13%:27%, respectivamente, a una concentración total de aproximadamente 500 mg/ml. El pH de la composición se mide alrededor de 8,3. No se agregan conservantes a la

composición. La composición se prueba de acuerdo con los protocolos del Ejemplo 8 y se encuentra que es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano.

5 Composición farmacéutica que comprende la mezcla H: Se prepara una composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 6. La composición farmacéutica comprende las sales de Na·GHB, K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en una relación p/p de aproximadamente 8%:23%:21%:48%, respectivamente, a una concentración total de aproximadamente 500 mg/ml. El pH de la composición se mide alrededor de 8,3. No se agregan conservantes a la composición. La composición se prueba de acuerdo con los protocolos del Ejemplo 8 y se encuentra que es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano.

10 Composición farmacéutica que comprende la mezcla I: Se prepara una composición farmacéutica de acuerdo con el Ejemplo 6. La composición farmacéutica comprende las sales de K·GHB, Mg·(GHB)<sub>2</sub> y Ca·(GHB)<sub>2</sub> en una relación de % peso/peso de aproximadamente 33%:42%:25%, respectivamente, a una concentración total de aproximadamente 500 mg/mL. El pH de la composición se mide alrededor de 8,3. No se agregan conservantes a la composición. La composición se prueba de acuerdo con los protocolos del Ejemplo 8 y se encuentra que es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica de gamma-hidroxitirato (GHB) que comprende una mezcla de sales de GHB, en donde la mezcla comprende dos o más sales seleccionadas del grupo que consiste en una sal de sodio de gamma-hidroxitirato ( $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de potasio de gamma-hidroxitirato ( $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ), una sal de magnesio de gamma-hidroxitirato ( $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$ ) y una sal de calcio de gamma-hidroxitirato ( $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ ).
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la mezcla comprende  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ .
- 10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la sal de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, o
- 15 en donde la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, o
- 20 en donde la sal de  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 15%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 20%, de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, o de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, o
- 25 en donde la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 30%, de aproximadamente 30% a aproximadamente 35%, de aproximadamente 35% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 40% a aproximadamente 45%, de aproximadamente 45% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 55%, de aproximadamente 55% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 60% a aproximadamente 65%, de aproximadamente 65% a aproximadamente 70%, de aproximadamente 70 % a aproximadamente 75%, o de aproximadamente 75% a aproximadamente 80%, o
- 30 en donde la sal de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, o aproximadamente 40%, o
- 35 en donde la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, o aproximadamente 40%, o
- 40 en donde la sal de  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, o aproximadamente 30%, o
- 45 en donde la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, o aproximadamente 80%, o
- 50 en donde la sal de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de  $\text{K}\cdot\text{GHB}$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, la sal de  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso aproximadamente de aproximadamente 5% a aproximadamente 30%, y la sal de  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%, o
- en donde las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:32%:20%:40%, respectivamente, o
- en donde las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 29%:31%:13%:27%, respectivamente, o
- en donde las sales de  $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{K}\cdot\text{GHB}$ ,  $\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$  y  $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$  están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 8%:23%:21%:48%, respectivamente.

4. La composición farmacéutica de la composición de la reivindicación 1, en la que la mezcla comprende las tres cualquiera de las sales seleccionadas del grupo que consiste en Na•GHB, K•GHB, Mg•(GHB)<sub>2</sub> y Ca•(GHB)<sub>2</sub>,  
 en donde opcionalmente la mezcla comprende Na•GHB, K•GHB y Ca•(GHB)<sub>2</sub>,  
 en donde opcionalmente la sal de Na•GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de K•GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y la sal de Ca•(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% o  
 las sales de Na•GHB, K•GHB y Ca•(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 11%:39%:50%, respectivamente.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la mezcla comprende K•GHB, Mg•(GHB)<sub>2</sub> y Ca•(GHB)<sub>2</sub>,  
 en donde opcionalmente la sal de K•GHB está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, la sal de Mg•(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % peso/peso de aproximadamente 20% a aproximadamente 60%, y la sal de Ca•(GHB)<sub>2</sub> está presente en un % en peso/peso de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, o  
 en donde las sales de K•GHB, Mg•(GHB)<sub>2</sub> y Ca•(GHB)<sub>2</sub> están presentes en una relación de % en peso/peso de aproximadamente 33%:42%:25%, respectivamente.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende una solución acuosa de aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB, en la que la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, en donde la composición es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano, y en el que la composición está libre de conservantes,  
 en donde opcionalmente la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0, aproximadamente 7,1, aproximadamente 7,2, aproximadamente 7,3, aproximadamente 7,4, aproximadamente 7,5, aproximadamente 7,6, aproximadamente 7,7, aproximadamente 7,8, aproximadamente 7,9, aproximadamente 8,0, aproximadamente 8,1, aproximadamente 8,2, aproximadamente 8,3, aproximadamente 8,4, aproximadamente 8,5, aproximadamente 8,6, aproximadamente 8,7, aproximadamente 8,8, aproximadamente 8,9, o aproximadamente 9,0, o  
 en el que la composición tiene un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0, de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 8,5, de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5, o de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9,0, o  
 en el que la composición tiene un pH de aproximadamente 7,3 a aproximadamente 8,5.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que la composición comprende adicionalmente un agente de ajuste o tamponamiento del pH,  
 en donde opcionalmente el agente de ajuste o tamponamiento del pH es un ácido,  
 en donde opcionalmente el ácido es un ácido inorgánico o un ácido orgánico, o  
 en donde el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido málico, ácido cítrico, ácido acético, ácido bórico, ácido láctico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido sulfónico y ácido nítrico, o  
 en donde el ácido es el ácido málico.
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición se formula como una formulación líquida,  
 en la que opcionalmente la formulación es químicamente estable y resistente al crecimiento microbiano, y en la que la formulación está libre de conservantes,  
 en donde opcionalmente el nivel de gamma-butirolactona (GBL) es 0,1% o menos de la formulación.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que es adecuada para la administración oral, o  
 que comprende adicionalmente un agente aromatizante, o  
 que es para la administración en un régimen de dosificación único o múltiple.



10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 ó 9 para usar en un método para tratar la cataplejía o la somnolencia diurna en un paciente que ha sido diagnosticado con narcolepsia, en donde el método comprende la administración de la composición farmacéutica,

5 en donde opcionalmente la composición farmacéutica es para la administración oral a un paciente en un régimen de dosificación múltiple que comprende:

(i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales;

10 (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales,

(iii) administrar por vía oral a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio inicial del sueño; y

15 (iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño, o

en donde la composición farmacéutica es para la administración oral a un paciente en un régimen de dosificación múltiple que comprende:

20 (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales,

(ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales;

25 (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene narcolepsia la primera dosis dentro de una hora antes del inicio inicial del sueño; y

(iv) administrar oralmente al paciente que tiene narcolepsia la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño inicial.

30 11. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 ó 9 para usar en un método para tratar una afección sensible a GHB, en donde el método comprende administrar a un paciente afectado por la condición la composición farmacéutica, en donde la condición se selecciona del grupo que consiste en fibromialgia, apnea, alteraciones del tiempo de sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, despertar del sueño, insomnio y mioclono nocturno,

en donde opcionalmente la composición farmacéutica es para la administración oral a un paciente en un régimen de dosificación múltiple que comprende:

35 (i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales,

40 (ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 2,25 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales;

(iii) administrar oralmente a un paciente que tiene la condición la primera dosis dentro de una hora antes del inicio del sueño; y

(iv) administrar oralmente al paciente que tiene la condición la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas siguientes al inicio del sueño, o

45 en donde la composición farmacéutica es para la administración oral a un paciente en un régimen de dosificación múltiple que comprende:

(i) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una primera dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales,

(ii) diluir una solución acuosa que comprende aproximadamente 500 mg/ml de la mezcla de sales de GHB con un medio acuoso para proporcionar una segunda dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 4,5 gramos de la mezcla de sales,

5 (iii) administrar oralmente a un paciente que tiene la condición la primera dosis dentro de una hora antes del inicio inicial del sueño; y

(iv) administración oral al paciente que tiene la afección la segunda dosis dentro de las 2,5 a 4 horas posteriores al inicio del sueño inicial.

10 12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en la que el paciente diagnosticado con narcolepsia también ha sido diagnosticado con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal o tiene riesgo de accidente cerebrovascular.

13. Un método para preparar la composición farmacéutica de la reivindicación 1, en el que la gamma-butirolacetona (GBL) se hace reaccionar con una o más bases seleccionadas del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio,

en donde opcionalmente la reacción se lleva a cabo en un solo recipiente, o

15 en donde la reacción se lleva a cabo en múltiples recipientes y el producto se combina posteriormente.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 8 ó 9 para usar en un método para tratar la cataplejía o la somnolencia diurna en un paciente que ha sido diagnosticado con narcolepsia, o

20 para su uso en un método para tratar una afección relacionada con GHB, en donde la condición se selecciona del grupo que consiste en fibromialgia, apnea, alteraciones del tiempo de sueño, narcolepsia, cataplejía, parálisis del sueño, alucinación hipnagógica, despertar del sueño, insomnio y mioclonía nocturna.

15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el paciente diagnosticado con narcolepsia también ha sido diagnosticado con hipertensión, enfermedad cardíaca, enfermedad renal, o está en riesgo de apoplejía.

Figura 1

