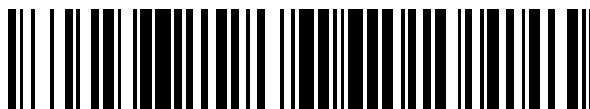


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 775 779**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01) A61K 31/55	(2006.01)
A61K 31/196	(2006.01) A61K 31/616	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	
A61P 25/20	(2006.01)	
A61P 43/00	(2006.01)	
A61K 31/00	(2006.01)	
A61K 33/00	(2006.01)	
A61K 31/20	(2006.01)	
A61K 31/33	(2006.01)	
A61K 31/505	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014** **E 17200764 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.12.2019** **EP 3335708**

54 Título: **Administración de gamma-hidroxibutirato con transportadores de monocarboxilato**

30 Prioridad:

01.03.2013 US 201361771557 P
12.03.2013 US 201361777873 P
15.03.2013 US 201313837714
29.04.2013 US 201313873000
29.04.2013 US 201313872997

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ELLER, MARK

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 775 779 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

Administración de gamma-hidroxibutirato con transportadores de monocarboxilato

5 2. Antecedentes

Esta solicitud se refiere a métodos para administrar de forma segura gamma-hidroxibutirato (GHB) con uno o más inhibidores de transportadores de monocarboxilato (MCT) para fines terapéuticos. Los inhibidores de transportadores de ejemplo son valproato, diclofenaco e ibuprofeno y combinaciones de los mismos.

Fuller et al., "From Club Drug to Orphan Drug: Sodium Oxibate (Xyrem) for the treatment of Cataplexy," *Pharmacotherapy*, 2003;23(9):1205-12099, se refiere "al desarrollo de oxibato de sodio como una fármaco huérfano para el tratamiento de la cataplexia en una población de pacientes con una enfermedad rara.

La información de prescripción de la solución oral Xyrem® (oxibato de sodio) CIII, aprobación inicial de Estados Unidos: 2002, revisada 12/2012, se refiere a los usos autorizados de Xyrem® (oxibato de sodio).

3. Resumen de la invención

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier realización o divulgación descrita en la presente que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas se describe con propósitos de referencia.

La invención proporciona gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para su uso en un método para administrar de manera GHB o una sal del mismo para tratar la somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, trastornos del tiempo de sueño, alucinaciones hipnagógicas, excitación del sueño, insomnio o mioclonos nocturnos en un paciente humano que ha tomado o tomará una dosis concomitante de valproato, dicho método comprendiendo: administrar oralmente al paciente una cantidad reducida de GHB o sal del mismo en comparación con una dosis normal para disminuir los efectos aditivos del GHB o sal del mismo cuando se administra con valproato; en donde la cantidad de GHB o sal del mismo se reduce de un 10% a un 30% de la dosis normal para el paciente.

Se divulga un método para tratar a un paciente que padece de somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, trastornos del tiempo de sueño, alucinaciones hipnagógicas, excitación del sueño, insomnio y mioclonos nocturnos con gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo, que comprende: administrar por vía oral al paciente con necesidad de tratamiento, una cantidad de dosificación ajustada de la sal de GHB cuando el paciente está recibiendo una administración concomitante de valproato. En ciertos casos, la cantidad ajustada se reduce por lo menos aproximadamente un 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de la dosis normal de la sal de GHB dada normalmente al paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad de GHB se reduce por lo menos aproximadamente un 10% y aproximadamente un 30% de la administración normal y la administración diaria de la sal de GHB está entre 1 gramo y 10 gramos. En ciertos casos, la cantidad ajustada se reduce entre los intervalos entre aproximadamente 1% a 5%, aproximadamente 5% a 10%, aproximadamente 10% a 15%, aproximadamente 15% a 20%, aproximadamente 20% a 25%, aproximadamente 25% a 30%, aproximadamente 30% a 35%, aproximadamente 35% a 40%, aproximadamente 40% a 45%, o aproximadamente 45% o 50%, con respecto a la dosis normal de la sal de GHB que se da normalmente al paciente. En algunos casos, la cantidad ajustada se reduce en el intervalo de aproximadamente 1% a 50%, aproximadamente 1% a 45%, aproximadamente 1% a 40%, aproximadamente 1% a 35%, aproximadamente 1% a 30%, aproximadamente 1% a 25%, aproximadamente 1% a 20%, aproximadamente 1% a 15%, aproximadamente 1% a 10%, aproximadamente 1% a 5%, aproximadamente 5% a 50%, aproximadamente 5% a 45%, aproximadamente 5% a 40%, aproximadamente 5% a 35%, aproximadamente 5% a 30%, aproximadamente 5% a 25%, aproximadamente 5% a 20%, aproximadamente 5% a 15%, aproximadamente 5% a 10%, aproximadamente 5% a 5%, aproximadamente 10% a 50%, aproximadamente 10% a 45%, aproximadamente 10% a 40%, aproximadamente 10% a 35%, aproximadamente 10% a 30%, aproximadamente 10% a 25%, aproximadamente 10% a 20%, aproximadamente 10% a 15%, aproximadamente 15% a 50%, aproximadamente 15% a 45%, aproximadamente 15% a 40%, aproximadamente 15% a 35%, aproximadamente 15% a 30%, aproximadamente 15% a 25%, aproximadamente 15% a 20%, aproximadamente 15% a 15%, aproximadamente 15% a 10%, aproximadamente 20% a 50%, aproximadamente 20% a 45%, aproximadamente 20% a 40%, aproximadamente 20% a 35%, aproximadamente 20% a 30%, aproximadamente 20% a 25%, aproximadamente 25% a 50%, aproximadamente 25% a 45%, aproximadamente 25% a 40%, aproximadamente 25% a 35%, aproximadamente 25% a 30%, aproximadamente 30% a 50%, aproximadamente 30% a 45%, aproximadamente 30% a 40%, aproximadamente 30% a 35%, aproximadamente 35% a 50%, aproximadamente 35% a 45%, aproximadamente 35% a 40%, aproximadamente 40% a 50%, con respecto a la dosis normal de la sal de GHB que se da normalmente al paciente.

La invención también proporciona GHB o una sal del mismo para su uso en un método para administrar de forma segura de GHB o una de sus sales para la excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño,

apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna, en un paciente humano que comprende: determinar si el paciente toma o tomará una dosis simultánea de valproato; administrar por vía oral una cantidad reducida de GHB o sal de GHB al paciente comparado con la dosis normal para así disminuir los efectos aditivos del GHB o sal de GHB cuando se administra con valproato. La cantidad de GHB se reduce por lo menos de un 10% a 30% de la administración normal.

Se divulga además un método para tratar un paciente que padece excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna, con GHB o una de sus sales, que comprende: administrar por vía oral al paciente que necesite tratamiento, una cantidad de dosis ajustada de la sal de GHB cuando el paciente está recibiendo una administración simultánea de diclofenaco. En algunos casos, la cantidad ajustada es al menos aproximadamente 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% mayor que la dosis normal de la sal de GHB que se da normalmente al paciente. En algunos casos, la cantidad mayor de GHB es al menos aproximadamente 15% más que la administración normal y la administración diaria de la sal de GHB es entre 1 gramo y 10 gramos. En algunos casos, la cantidad ajustada se aumenta en el intervalo de aproximadamente 1% a 5%, aproximadamente 5% a 10%, aproximadamente 10% a 15%, aproximadamente 15% a 20%, aproximadamente 20% a 25%, aproximadamente 25% a 30%, aproximadamente 30% a 35%, aproximadamente 35% a 40%, aproximadamente 40% a 45%, o aproximadamente 45% o 50%, con respecto a la dosis normal de la sal de GHB que se da normalmente al paciente. En algunos casos, la cantidad ajustada se aumenta en el intervalo de aproximadamente 1% a 50%, aproximadamente 1% a 45%, aproximadamente 1% a 40%, aproximadamente 1% a 35%, aproximadamente 1% a 30%, aproximadamente 1% a 25%, aproximadamente 1% a 20%, aproximadamente 1% a 15%, aproximadamente 1% a 10%, aproximadamente 1% a 5%, aproximadamente 5% a 50%, aproximadamente 5% a 45%, aproximadamente 5% a 40%, aproximadamente 5% a 35%, aproximadamente 5% a 30%, aproximadamente 5% a 25%, aproximadamente 5% a 20%, aproximadamente 5% a 15%, aproximadamente 5% a 10%, aproximadamente 10% a 50%, aproximadamente 10% a 45%, aproximadamente 10% a 40%, aproximadamente 10% a 35%, aproximadamente 10% a 30%, aproximadamente 10% a 25%, aproximadamente 10% a 20%, aproximadamente 10% a 15%, aproximadamente 15% a 50%, aproximadamente 15% a 45%, aproximadamente 15% a 40%, aproximadamente 15% a 35%, aproximadamente 15% a 30%, aproximadamente 15% a 25%, aproximadamente 15% a 20%, aproximadamente 15% a 15%, aproximadamente 15% a 10%, aproximadamente 20% a 50%, aproximadamente 20% a 45%, aproximadamente 20% a 40%, aproximadamente 20% a 35%, aproximadamente 20% a 30%, aproximadamente 20% a 25%, aproximadamente 25% a 50%, aproximadamente 25% a 45%, aproximadamente 25% a 40%, aproximadamente 25% a 35%, aproximadamente 25% a 30%, aproximadamente 30% a 50%, aproximadamente 30% a 45%, aproximadamente 30% a 40%, aproximadamente 30% a 35%, aproximadamente 35% a 50%, aproximadamente 35% a 45%, aproximadamente 35% a 40%, aproximadamente 40% a 50%, con respecto a la dosis normal de la sal de GHB que se da normalmente al paciente. Véase el prospecto del producto para los intervalos de dosis normales de GHB vendido por Jazz Pharmaceuticals (Jazz Pharmaceuticals, Inc., "XYREM® (sodium oxybate) oral solution Prescribing Information," XYREM® US Prospecto disponible en <http://www.xyrem.com/xyrem-pi.pdf>). El GHB se conoce comercialmente como Xyrem®.

Se divulga además un método de administración de forma segura de una sal de GHB para la excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna, en un paciente humano, que comprende: determinar si el paciente ha tomado o tomará una dosis simultánea de diclofenaco; administrar por vía oral una cantidad mayor de una sal de GHB al paciente para así compensar los efectos del diclofenaco en la sal de GHB cuando se administran simultáneamente.

Se divulga además un método para tratar a un paciente que padece narcolepsia en donde el paciente está tomando actualmente o se le ha prescrito GHB o una de sus sales, que comprende determinar si el paciente está tomando o también se le ha prescrito valproato o diclofenaco; y ajustar la dosis de GHB o sal de GHB para compensar el efecto causado por el valproato o diclofenaco. En algunos casos, el método comprende además administrar la dosis ajustada al paciente.

Se divulga además un método para tratar a un paciente que padece excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna, con una sal de gamma-GHB, en donde dicho paciente también está siendo tratado con valproato o diclofenaco, que comprende: administrar al paciente una dosis diaria de una sal de GHB en donde dicha dosis diaria se administra en una cantidad suficiente para reducir o eliminar los efectos aditivos.

Las realizaciones de la presente invención pueden administrar el GHB a un nivel de entre 1 y 4,5 gramos/día o entre 6 y 10 gramos/día. La concentración de la formulación puede ser entre 350-750 mg/ml o 450-550 mg/ml y un pH entre 6-10 o 6,5-8.

Se divulga además un método para tratar a un paciente que padece narcolepsia, que comprende:

administrar una sal de GHB o una de sus sales a un paciente o determinar si el paciente actualmente tiene un tratamiento con fármacos de GHB; determinar si también se está administrando ibuprofeno al paciente; y aconsejar al paciente detener o que detenga la administración de ibuprofeno. En algunos casos, los pacientes se benefician de esta pauta cuando el paciente tiene insuficiencia renal.

Se divulga además un método para tratar a un paciente que padece narcolepsia, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación que contiene GHB o una de sus sales a un paciente en una concentración entre 450 y 550 mg/ml y un pH entre 6 y 8, administrándose dicha formulación antes de acostarse y 1-2 horas después; determinar si se está administrando también al paciente valproato; advertir de una potencial interacción de fármaco/fármaco debido a la combinación de valproato y GHB; y reducir la dosis de GHB o sal de GHB al menos un 15% para compensar el efecto causado por el valproato. Se divulga además un método para tratar a un paciente que padece narcolepsia, que comprende: una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación que contiene GHB o una de sus sales, a un paciente en una concentración entre 450 y 550 mg/ml y un pH entre 6 y 8, administrándose dicha formulación antes de acostarse y 1-2 horas después; determinar si se está administrando también al paciente diclofenaco; advertir de una potencial interacción de fármaco/fármaco debido a la combinación de diclofenaco y la sal de GHB; y aumentar la dosis de la sal de GHB al menos un 15% para compensar el efecto causado por el diclofenaco.

En cada una de las realizaciones de la invención el uso incluye administrar GHB entre 1 y 4,5 gramos/día o entre 6 y 10 gramos/día y en una concentración entre 350-750 mg/ml o 450-550 mg/ml y un pH entre 6-10 o 6,5-8. En casos adicionales, el valproato o diclofenaco se administran en el plazo de tres días, una o dos semanas (antes o después) de la administración del GHB. En otro caso, la presente invención es un método en donde también se administra aspirina al paciente, en especial con valproato.

En una realización adicional, el uso puede incluir administrar GHB como una sola sal o una mezcla de sales de GHB seleccionada del grupo que consiste en una sal de sodio del hidroxibutirato ($\text{Na}\cdot\text{GHB}$), una sal de potasio del gamma-hidroxibutirato ($\text{K}\cdot\text{GHB}$), una sal de magnesio del gamma-hidroxibutirato ($\text{Mg}\cdot(\text{GHB})_2$), y una sal de calcio del gamma-hidroxibutirato ($\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$).

En algunos casos el método puede incluir administrar GHB a un paciente que padece excesiva somnolencia diurna, que comprende: administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de GHB al paciente; determinar si el paciente tiene administración simultánea de un inhibidor de MCT; y ajustar la dosis de GHB o cesar la administración del inhibidor de MCT para mantener el efecto del GHB.

En algunos casos, los métodos incluyen además opcionalmente la administración de aspirina al paciente.

En algunos casos, el método de administración de GHB a un paciente que lo necesite, comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de GHB mientras que se evita la administración simultánea de diclofenaco o valproato.

Se divulga además un método de administración de GHB o una de sus sales (GHB) a un paciente con narcolepsia, en donde dicho paciente también necesita diclofenaco, que comprende administrar al paciente una dosis diaria de entre 6 g y 10 g de GHB o una sal de GHB al día, mientras que se evita la administración simultánea de diclofenaco, y uno cualquiera o más de los siguientes: (a) avisar al paciente que debería evitar o interrumpir el diclofenaco, (b) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB con fármacos que son inhibidores del MCT pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB, (c) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB con diclofenaco pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB, (d) avisar al paciente que está contraindicado el uso de GHB en pacientes que están siendo tratados con diclofenaco, (e) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB y diclofenaco daba como resultado una disminución de la exposición al GHB, o (f) avisar al paciente que los inhibidores de MCT deberían usarse con precaución en pacientes que reciben GHB debido a la posibilidad de mayor eliminación de GHB.

Se divulga además GHB a un paciente con narcolepsia, en donde dicho paciente también necesita valproato, que comprende administrar al paciente una dosis diaria de entre 6 g y 10 g de GHB al día, mientras que se evita la administración simultánea de valproato, y uno o más de los siguientes: (a) avisar al paciente que debería evitar o interrumpir el valproato, (b) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB con fármacos que son inhibidores del MCT pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB, (c) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB con valproato pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB, (d) avisar al paciente que está contraindicado el uso de GHB en pacientes que están siendo tratados con valproato, (e) avisar al paciente que la administración simultánea de GHB y valproato daba como resultado un aumento de la exposición al GHB, o (f) avisar al paciente que los inhibidores de MCT deberían usarse con precaución en pacientes que reciben GHB debido al potencial de mayor eliminación del GHB.

Se divulga además un método para distribuir un fármaco que contiene GHB o una de sus sales a una farmacia autorizada, comprendiendo el método: identificar una farmacia autorizada que tenga un sistema de gestión

establecido para dispensar información relativa a los riesgos asociados con la ingestión de un inhibidor de MCT simultáneamente con dicho fármaco a pacientes a los que se prescribe dicho fármaco; proporcionar a dicha farmacia dicha información relacionada con los riesgos; y autorizar la distribución de dicho fármaco a dicha farmacia, en donde dicha farmacia dispensa el fármaco con dicha información cuando se receta dicho fármaco. El método puede comprender también incluir una alerta electrónica o escrita que puede explicar los riesgos, a los empleados para dispensar dicha información con dicho fármaco cuando se dan las recetas. La información también se puede dispensar cuando un sujeto vuelve a dar dicha receta. Las advertencias deben ser como se han citado antes.

Los usos de la presente invención, o cualquiera de los métodos divulgados pueden incluir una advertencia para que los pacientes no manejen maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles o aviones, hasta que estén razonablemente seguros de que el GHB no les afecta de forma adversa, y que no participen en trabajos peligrosos o actividades que requieran la alerta mental completa o coordinación motora, tal como manejar maquinaria o un vehículo de motor o volar un avión, durante al menos 6, 7, 8 o 9 horas después de tomar la segunda dosis de la noche de GHB. Cualquier información dispensada con dicho fármaco avisa a los pacientes de la posible potencia aumentada de dicho fármaco si dichos pacientes también toman valproato, o avisa a los pacientes de la posibilidad de potencia reducida de dicho fármaco si dicho paciente también toma diclofenaco.

Se divulga además un método de administración de GHB a un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de GHB mientras que se evita la administración simultánea de diclofenaco o valproato.

Se divulga un método para reducir los efectos de la toxicidad del GHB en un paciente que lo necesite, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de diclofenaco de modo que se reducen los efectos tóxicos del GHB. También puede comprender un método para potenciar los efectos beneficiosos del GHB en un paciente que lo necesite, que comprende administrar simultáneamente a dicho paciente una cantidad eficaz de valproato de modo que aumentan los efectos beneficiosos del GHB.

4. Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el poder de atención (ms) (población que completa el estudio PD). Tratamiento A = placebo de diclofenaco + Xyrem®. Tratamiento B = diclofenaco + Xyrem®. Tratamiento C = diclofenaco + placebo de Xyrem®.

La figura 2 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la precisión de la vigilancia de dígitos (%) (población que completa el estudio PD).

La figura 3 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción de la vigilancia de dígitos (ms) (población que completa el estudio PD).

La figura 4 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción de elección (ms) (población que completa el estudio PD).

La figura 5 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la continuidad de la atención (nº) (población que completa el estudio PD). Tratamiento A = Xyrem®. Tratamiento B = placebo de Xyrem®. Tratamiento C = valproato.

La figura 6 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción simple (ms) (población que completa el estudio PD).

La figura 7 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la precisión de la vigilancia de dígitos (%) (población que completa el estudio PD).

La figura 8 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la distancia de seguimiento desde el objetivo (mm) (población que completa el estudio PD).

La figura 9 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el índice de sensibilidad de la memoria de trabajo numérico (nº) (población que completa el estudio PD).

La figura 10 muestra el cambio desde la figura de valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción de la memoria de trabajo numérico (ms) (población que completa el estudio PD).

5. Descripción detallada de la invención

Se hace referencia a las siguientes patentes y solicitudes:

Patentes de Estados Unidos Nº: 6.472.431, 6.780.889, 7.262.219, 7.851.506, 8.263.650, 8.324.275, 7.895.059, 7.797.171, 7.668.730, 7.765.106, 7.765.107; Solicitudes de Patente de Estados Unidos Nº 61/317.212, 13/071369, 13/739.886, 12/264.709; Solicitudes de Patente Internacional Nº PCT/US2010/033572 y PCT/US2009/061312; y Publicaciones de Patente de Estados Unidos Nº 2009/0137565 y 2012/0076865. También se hace referencia a las siguientes patentes: Patente de Estados Unidos Nº 5.380.937; Patente de Estados Unidos Nº 4.393.236; Patente alemana DD 237.309 A1; y Patente Británica Nº 922.029.

Las siguientes referencias proporcionan procedimiento ilustrativo u otros detalles complementarios a los

expuestos en la presente memoria.

Arena et al., "Absorption of Sodium γ -Hydroxybutyrate and Its Prodrug γ -Butyrolactone: Relationship between In Vitro Transport and In Vivo Absorption," J. Pharmaceutical Sciences, 69(3): 356-358, 1980 ("Arena et al., 1980").

Banerjee et al., "Presynaptic Gamma-Hydroxybutyric Acid (GHB) and Gamma-Aminobutyric AcidB (GABAB) Receptor-Mediated Release of GABA and glutamate (GLU) in Rat Thalamic Ventrobasal Nucleus (VB): A Possible Mechanism for the Generation of Absence-Like Seizures Induced by GHB," J. Pharmacol. Exp. Ther., 273 (3): 1534-1543, 1995 ("Banerjee et al., 1995").

Bédard et al., "Nocturnal γ -Hydroxybutyrate. Effect on Periodic Leg Movements and Sleep Organization of Narcoleptic Patients," Clin. Neuropharmacol., 12(1): 29-36, 1989 ("Bédard et al., 1989").

Broughton et al., "The Treatment of Narcolepsy-Cataplexy with Nocturnal Gamma-Hydroxybutyrate," Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques, 6(1): 1-6, 1979 ("Broughton et al., 1979").

Cash et al., " γ -Hydroxybutyrate Receptor Function Studied by the Modulation of Nitric Oxide Synthase Activity in Rat Frontal Cortex Punches," Biochemical Pharmacology, 58 (11): 1815-1819, 1999 ("Cash et al., 1999").

Dimitrijevic et al., "Drosophila GABAB Receptors are Involved in Behavioral Effects of γ -Hydroxybutyric Acid (GHB)," Eur. J. Pharmacol., 519 (3): 246-252, 2005 ("Dimitrijevic et al., 2005").

Gallimberti et al., "Gamma-Hydroxybutyric Acid for Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome," The Lancet, September 30: 787-789, 1989 ("Gallimberti et al., 1989").

Gallimberti et al., "Gamma-Hydroxybutyric Acid in the Treatment of Alcohol Dependence: A Double-Blind Study," Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16(4): 673-676, 1992 ("Gallimberti et al., 1992").

Gallimberti et al., "Gamma-Hydroxybutyric Acid for Treatment of Opiate Withdrawal Syndrome," Neuropsychopharmacology, 9(1): 77-81, 1993 ("Gallimberti et al., 1993").

Gallimberti et al., "Clinical Efficacy of Gamma-Hydroxybutyric Acid in Treatment of Opiate Withdrawal," Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 244: 113-114, 1994 ("Gallimberti et al., 1994").

Gessa et al., "Gamma-Hydroxybutyric Acid in the Treatment of Alcohol Dependence," Clin. Neuropharm.--Supplement, 15 (Suppl. 1, Pt. A): 303A-304A, 1992 ("Gessa et al., 1992").

Gerra et al., "Flumazenil Effects on Growth Hormone Response to Gamma-Hydroxybutyric Acid," Internat. Clin. Psychopharm., 9: 211-215, 1994 ("Gerra et al., 1994").

Hasenbos et al., "Anaesthesia for bullectomy," Anaesthesia, 40: 977-980, 1985 ("Hasenbos et al., 1985").

Hechler et al., "Extracellular Events Induced by γ -Hydroxybutyrate in Striatum: A Microdialysis Study," J. Neurochem., 56 (3): 938-944, 1991 ("Hechler et al., 1991").

Kuriyama et al., "Blood-Brain Barrier to H3- γ -Aminobutyric Acid in Normal and Amino Oxyacetic Acid-Treated Animals," Neuropharmacology, 10: 103-108, 1971 ("Kuriyama et al., 1971").

Laborit, H., "Gamma-Hydroxybutyrate, Succinic Semialdehyde and Sleep," Laboratoire d'Etonologie, Hopital Boucicaud, Paris 15, France, pp. 257-274, 1973 ("Laborit, 1973").

Ladinsky et al., "Mode of Action of Gamma-Butyrolactone on the Central Cholinergic System, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 322: 42-48, 1983 ("Ladinsky et al., 1983").

Lammers et al., "Gammahydroxybutyrate and Narcolepsy: A Double-Blind Placebo-Controlled Study," Sleep, 16(3): 216-220, 1993 ("Lammers et al., 1993").

Lapierre et al., "The Effect of Gamma-Hydroxybutyrate: A Double-Blind Study of Normal Subjects," Sleep Research, 17: 99, 1988 ("Lapierre et al., 1988").

Lapierre et al., "The Effect of Gamma-Hydroxybutyrate on Nocturnal and Diurnal Sleep of Normal Subjects: Further Considerations on REM Sleep-Triggering Mechanisms," Sleep, 13(1): 24-30, 1990 ("Lapierre et al., 1990").

Lee, C.R., "Evidence for the β -Oxidation of Orally Administered 4-Hydroxybutyrate in Humans," *Biochem. Med.*, 17, 284-291: 1977 ("Lee, 1977").

5 Lettieri et al., "Improved Pharmacological Activity via Pro-Drug Modification: Comparative Pharmacokinetics of Sodium γ -Hydroxybutyrate and γ -Butyrolactone," *Research Communications In Chemical Pathology and Pharmacology*, 22(1): 107-118, 1978 ("Lettieri et al., 1978").

10 Maitre et al., "A Specific γ -Hydroxybutyrate Receptor Ligand Possesses both Antagonistic and Anticonvulsant Properties," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 255 (2): 657-663, 1990 ("Maitre et al., 1990").

Maitre et al., "Mécanismes d'action d'un médicament détourné: le γ -hydroxybutyrate" ('A mechanism for gamma-hydroxybutyrate (GHB) as a drug and a substance of abuse') (in French), *Med Sci (Paris)*, 21 (3): 284-9, 2005 ("Maitre et al., 2005").

15 Mamelak et al., "Sleep-Inducing Effects of Gammahydroxybutyrate," *The Lancet*, 302 (7824): 328-329, 1973 ("Mamelak et al., 1973").

20 Mamelak et al., "The Effects of γ -Hydroxybutyrate on Sleep," *Biol. Psychiatry*, 12(2): 273-288, 1977 ("Mamelak et al., 1977").

Mamelak et al., "Treatment of Narcolepsy and Sleep Apnea with Gammahydroxybutyrate: A Clinical and Polysomnographic Case Study," *Sleep*, 4(1): 105-111, 1981 ("Mamelak et al., 1981").

25 Mamelak, "Gammahydroxybutyrate: An Endogenous Regulator of Energy Metabolism," *Neuroscience and Biobehav. Reviews*, 13: 187-198, 1989 ("Mamelak, 1989").

Nema et al., "Excipients and Their Use in Injectable Products," *PDA J. Pharm. Sci. Technol.*, 51(4): 166-171, 1997 ("Nema et al., 1997").

30 Palatini et al., "Dose-Dependent Absorption and Elimination of Gamma-Hydroxybutyric Acid in Healthy Volunteers," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 45: 353-356, 1993 ("Palatini et al., 1993").

35 Roth et al., " γ -Butyrolactone and γ -Hydroxybutyric Acid-I Distribution and Metabolism," *Biochemical Pharmacology*, 15: 1333-1348, 1966 ("Roth et al., 1966a").

ROTH et al., " γ -Butyrolactone and γ -Hydroxybutyric Acid-II The Pharmacologically Active Form," *Int. J. Neuropharmacol.*, 5: 421-428, 1966 ("Roth et al., 1966b").

40 Scharf et al., "The Effects and Effectiveness of γ -Hydroxybutyrate in Patients with Narcolepsy," *J. Clin. Psychiatry*, 46(6): 222-225, 1985 ("Scharf et al., 1985").

Scrima et al., "Gamma-Hydroxybutyrate Effects on Cataplexy and Sleep Attacks in Narcoleptics," *Sleep Res.*, 16: 134, 1987 ("Scrima et al., 1987").

45 Scrima et al., "Efficacy of Gamma-Hydroxybutyrate versus Placebo in Treating Narcolepsy-Cataplexy: Double-Blind Subjective Measured," *Biol. Psychiatry*, 26: 331-343, 1989 ("Scrima et al., 1989").

50 Scrima et al., "The Effects of γ -Hydroxybutyrate on the Sleep of Narcolepsy Patients: A Double-Blind Study," *Sleep*, 13(6): 479-490, 1990 ("Scrima et al., 1990").

Sériès et al., "Effects of Enhancing Slow-Wave Sleep by Gamma-Hydroxybutyrate on Obstructive Sleep Apnea," *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1378-1383, 1992 ("Sériès et al., 1992").

55 Smolders et al., "Tonic GABA-ergic Modulation of Striatal Dopamine Release Studied by In Vivo Microdialysis in the Freely Moving Rat," *Eur. J. Pharmacol.*, 284 (1-2): 83-91, 1995 ("Smolders et al., 1995").

Strong, " γ -Hydroxybutyric Acid and Intracranial Pressure," *The Lancet*, Vol. 1: No. 8389, 1984 ("Strong, 1984").

60 Van Den Bogert et al., "Placentatransfer of 4-Hydroxybutyric Acid in Man," *Anesthesiology and Intensive Care Medicine*, 110: 55-64, 1978 ("Van Den Bogert et al., 1978").

Vickers, M.D., "Gammahydroxybutyric Acid," *Int. Anesth. Clinic*, 7: 75-89, 1969 ("Vickers, 1969").

65 Waszkielewicz et al., " γ -Hydrobutyric Acid (GHB) and its Chemical Modifications: A Review of the GHBergic

System," Pol J Pharmacol., 56 (1): 43-49, 2004 ("Waszkielewicz et al., 2004").

Wu et al., "γ-Hydroxybutyric acid (GHB) and γ-aminobutyric acidB receptor (GABABR) binding sites are distinctive from one another: molecular evidence," Neuropharmacology, 47 (8): 1146-56, 2004 ("Wu et al., 2004").

Yamada et al., "Effect of Butyrolactone and Gamma-Hydroxybutyrate on the EEG and Sleep Cycle in Man," Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 22: 558-562, 1967 ("Yamada et al., 1967").

En la memoria descriptiva y reivindicaciones que siguen, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para tener el siguiente significado.

Los términos "un" y "una" no indican una limitación de cantidad, sino que en su lugar indican la presencia de al menos uno de los ítems a los que se hace referencia. El término "o" significa "y/o". Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben considerarse términos abiertos (es decir, significan "que incluye, pero no se limita a").

"Simultánea" o "simultáneamente" como se usa en la presente memoria se refiere a la administración de al menos dos fármacos a un paciente sea posteriormente, simultáneamente o a continuación dentro de un periodo de tiempo durante el cual los efectos del primer fármaco administrado todavía están operativos en el paciente. Por lo tanto, si el primer fármaco es, p. ej., Xyrem® o GHB, y el segundo fármaco es valproato, la administración simultánea del segundo fármaco se produce en el plazo de dos semanas, preferiblemente en el plazo de una semana o incluso de tres días, antes o después de la administración del primer fármaco.

"Cantidad de dosis" significa una cantidad de un fármaco adecuada para tomar durante un periodo fijo, normalmente durante un día (es decir, diariamente).

"Cantidad de dosis adaptada para la administración oral" significa una cantidad de dosis que es una cantidad considerada segura y eficaz para el paciente particular en las condiciones especificadas. Como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones, esta cantidad de dosis se determina siguiendo las recomendaciones de la información sobre prescripción del fabricante del fármaco aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU.

"Pauta posológica" significa la dosis de un fármaco tomada una primera vez por un paciente y el intervalo (de tiempo o sintomático) y las cantidades de dosis de cualesquiera dosis posteriores que tome el paciente. Cada dosis puede ser de la misma o de diferente cantidad de dosis.

Una "dosis" significa la cantidad medida de un fármaco para tomar de una sola vez por un paciente.

Un "paciente" significa un ser humano que necesita tratamiento médico. En una realización, el tratamiento médico puede incluir el tratamiento de una afección existente, tal como una enfermedad o trastorno, tratamiento profiláctico o preventivo, o tratamiento de diagnóstico. En otra realización, el tratamiento médico también incluye la administración para tratar la excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna.

"Proporcionar" significa dar, administrar, vender, distribuir, transferir (con fines de lucro o no), fabricar, combinar o dispensar.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar, mejorar o prevenir la enfermedad o afección identificada, o presentar un efecto terapéutico, profiláctico o inhibidor detectable. El efecto se puede detectar, por ejemplo, por una mejora de la afección clínica o reducción de síntomas. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, tamaño y salud del sujeto; la naturaleza y extensión de la afección; y el medicamento o combinación de medicamentos seleccionados para administrar. Cuando un fármaco ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA), una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la dosis aprobada por la FDA o su agencia extranjera homóloga, para el tratamiento de la enfermedad o afección identificada.

"Efecto secundario" significa un efecto secundario que resulta de tomar un fármaco. El efecto secundario puede ser un efecto negativo (desfavorable) (es decir, un efecto secundario adverso) o un efecto positivo (favorable).

Los parámetros farmacocinéticos a los que se hace referencia en la presente memoria describen las características in vivo del fármaco (o un metabolito o un marcador indirecto para el fármaco) a lo largo del tiempo. Estos incluyen concentración en el plasma (C), así como $C_{máx}$, C_n , C_{24} , $T_{máx}$ y AUC. El término " $T_{máx}$ " se refiere al tiempo desde la administración del fármaco hasta que se alcanza la $C_{máx}$. "AUC" es el área bajo la curva de una gráfica de la concentración plasmática medida de un agente activo frente al tiempo, medida desde un punto de

tiempo a otro punto de tiempo. Por ejemplo, el AUC_{0-t} es el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 al tiempo t, donde el tiempo 0 es el tiempo de administración inicial del fármaco. El tiempo t puede ser el tiempo de medición último con concentración plasmática medible para una formulación individual. El $AUC_{0-\infty}$ o $AUC_{0-INFIN}$ es el área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo calculada desde el tiempo 0 al tiempo infinito. En estudios de estado estacionario, la $AUC_{0-\tau}$ es el área bajo la curva de la concentración plasmática a lo largo del intervalo de dosificación (es decir, desde el tiempo 0 al tiempo τ). (tau), donde tau es la longitud del intervalo de dosificación.

Puede ser ventajoso incorporar un sistema de gestión farmacéutica en el método de la presente invención. Los sistemas de gestión farmacéutica son sistemas informáticos que usan las farmacias comerciales para gestionar las prescripciones y proporcionar al personal farmacéutico y médico avisos y orientación relacionada con fármacos que se administran a pacientes. Dichos sistemas típicamente proporcionan alertas que avisan a cualquiera de o tanto a profesionales sanitarios como a pacientes cuando se prescribe un fármaco que puede ser perjudicial para el paciente particular. Por ejemplo, dichos sistemas pueden proporcionar alertas que avisan que un paciente tiene una alergia a un fármaco prescrito, o está recibiendo la administración simultánea de un fármaco que puede tener una interacción peligrosa con un fármaco prescrito. Las patentes de EE.UU. nº 7.895.059, 7.797.171, 7.668.730, 7.765.106, 7.765.107, 5.758.095, 5.833.599, 5.845.255, 6.014.631, 6.067.524, 6.112.182, 6.317.719, 6.356.873 y 7.072.840, describen varios sistemas de gestión farmacéutica y aspectos de los mismos. Ahora están disponibles en el mercado sistemas de gestión farmacéutica de ejemplo, p. ej., CENTRICITY Pharmacy de BDM Information Systems Ltd., General Electric Healthcare, Waukesha, Wis., Rx30 Pharmacy Systems de Transaction Data Systems, Inc., Ocoee, Fla., SPEED SCRIPT de Digital Simplistics, Inc., Lenexa, Kans., y diferentes sistemas de gestión farmacéutica de OPUS-ISM, Hauppauge, N.Y.

En algunos casos, se puede requerir o preferir un sistema de gestión farmacéutica como parte de un programa de distribución de fármacos. Por ejemplo, se divulga un método para distribuir un fármaco que contiene GHB o una de sus sales a una farmacia autorizada, comprendiendo el método: (1) identificar una farmacia autorizada que tiene un sistema de gestión establecido para dispensar información relativa a los riesgos asociados con la ingestión de inhibidores de MCT simultáneamente con dicho fármaco a los pacientes a los que se les prescribe dicho fármaco; (2) proporcionar a dicha farmacia dicha información relacionada con los riesgos; y (3) autorizar la distribución de dicho fármaco a dicha farmacia, en donde dicha farmacia dispensa el fármaco con dicha información cuando se receta dicho fármaco. El sistema de gestión establecido puede incluir una alerta electrónica a los empleados para dispensar dicha información con dicho fármaco cuando se dan recetas. Dicha información se puede dispensar en forma escrita, por ejemplo, en un folleto que explique los riesgos de la ingestión simultánea de GHB y un inhibidor de MCT tal como diclofenaco, valproato o ibuprofeno o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, la información dispensada con el GBH puede avisar a un paciente de la posible potencia aumentada del GBH si el paciente también toma valproato. Alternativamente, o además de esto, la información dispensada con el GHB puede avisar al paciente de la posible potencia reducida del GHB si el paciente también toma diclofenaco. Dicha información también se puede dispensar de forma verbal. Los distribuidores pueden mantener un directorio de farmacias autorizadas, por ejemplo en un medio de almacenamiento legible por ordenador, para asegurarse más de que el GHB solo se dispensa a pacientes a los que se avisa de los efectos aditivos.

Además, el sistema puede prevenir la dispensación del GHB o su sal hasta que se obtenga la comprobación o confirmación adecuada de que el paciente no está tomando o no va a tomar valproato o diclofenaco simultáneamente con el GHB. Alternativamente, se puede avisar al paciente del efecto adverso y enseñarle a modificar la dosis de GHB para ajustar los efectos aumentados o reducidos del GHB debido al valproato o diclofenaco.

Un sistema de gestión farmacéutica como se describe en la presente memoria puede ser un sistema REMS como se muestra en las patentes de EE.UU. nº 7.895.059, 7.797.171 y 7.668.730 y también incluye la vigilancia del uso simultáneo de diclofenaco, valproato o ibuprofeno, o combinaciones de los mismos. Los avisos se pueden administrar a través del sistema de gestión farmacéutica existente como se describe en las patentes anteriores.

Una realización de la presente invención, sin estar limitados por la teoría, es el descubrimiento de interacciones de fármacos que cambian bien el perfil de eficacia o bien el de seguridad, o ambos, del GHB. Los tres compuestos son valproato, diclofenaco e ibuprofeno o combinaciones de los mismos. Para lograr los beneficios anteriores, el GHB de la presente invención se puede administrar en una cantidad reducida cuando un segundo compuesto, tal como el valproato, se administra simultáneamente con el GHB. También se puede administrar en una cantidad aumentada para superar cualquiera de los efectos del diclofenaco. Los compuestos también se pueden evitar o interrumpir para prevenir la administración simultánea no segura.

En una realización de la presente invención, se vigila la administración simultánea de GHB con otros agentes y se hacen posibles cambios de las dosis de GHB, o se hacen cambios en la administración de otros compuestos. En algunos casos, cuando el GHB se administraba simultáneamente con ibuprofeno, había cambios farmacocinéticos (PK) en consonancia con la inhibición del transportador monocarboxílico (MCT) y la excreción renal de GHB duplicada (estadísticamente significativa). Los niveles plasmáticos eran aproximadamente ~ 5% menores, lo

cual era estadísticamente significativo. En otro caso, cuando el GHB y diclofenaco se administran simultáneamente, los efectos PD se reducían significativamente. En otro caso, cuando el GHB y el divalproato se administraban simultáneamente, la PK mostraba tanto inhibición de MCT como de GHB deshidrogenasa, predominando esta última. La inhibición del MCT hacía que la eliminación renal aumentara en 30% (estadísticamente significativo). La inhibición de la GHB deshidrogenasa hacía que la exposición sistémica (AUC plasmática) aumentara en 26%. Ambas mediciones son estadísticamente significativas y fuera de la "ventana de equivalencia" de la FDA. La PD muestra efectos más pronunciados con la administración simultánea.

Se describe en la presente memoria un método de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de GHB a un paciente que necesita tratamiento, tal como con narcolepsia, la invención proporciona una mejora que comprende evitar o interrumpir la administración de un compuesto que afecta a la potencia del GHB y administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de GHB. El compuesto puede ser diclofenaco o valproato y pueden alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB.

Gamma-hidroxibutirato (GHB)

El GHB (también llamado oxisorbato u oxibato) está aprobado en Estados Unidos (EE.UU.) para el tratamiento de la excesiva somnolencia diurna (ESD) y para el tratamiento de la cataplexia, ambos en pacientes con narcolepsia. El GHB se vende comercialmente como Xyrem® oxibato sódico por Jazz Pharmaceuticals. El oxibato sódico es la sal de sodio del neurotransmisor endógeno gamma-hidroxibutirato (GHB), que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo. Se usará "GHB", oxibato, una sal de GHB o Xyrem®, para referirse a estas formas activas. Se puede usar como una sal de sodio, calcio, potasio o magnesio. Véase la solicitud de patente de EE.UU. nº 13/739.886.

El GHB está presente, por ejemplo, en el cerebro y otros tejidos de los mamíferos. En el cerebro, la mayor concentración de GHB se encuentra en el hipotálamo y los ganglios basales y se supone que el GHB funciona como un neurotransmisor. Los efectos neurofarmacológicos del GHB incluyen aumentos en la acetilcolina del cerebro, aumentos en la dopamina del cerebro, inhibición de la GABA-cetoglutarato transaminasa y disminución del uso de glucosa pero no del consumo de oxígeno en el cerebro. El GHB se convierte en succinato y después es metabolizado por el ciclo de Krebs. Los ensayos clínicos han mostrado que el GHB aumenta el sueño delta y mejora la continuidad del sueño (véase, p. ej., Laborit, 1973; Lapierre et al., 1988; Lapierre et al., 1990; Yamada et al., 1967; Scharf et al., 1985).

El tratamiento con GHB reduce sustancialmente los signos y síntomas de la narcolepsia, es decir, la excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna. Además, el GHB aumenta el tiempo de sueño total y el sueño REM y disminuye la latencia REM (véase, p. ej., Mamelak et al., 1973; Yamada et al., 1967; Bédard et al., 1989), reduce la apnea del sueño (véase, p. ej., Scrima et al., 1987), y mejora la anestesia general (véase, p. ej., Hasenbos et al., 1985).

El GHB tiene varias aplicaciones clínicas además de la narcolepsia y trastornos del sueño. Se ha descrito que el GHB reduce el ansia de alcohol, el número de bebidas diarias consumidas y los síntomas de abstinencia de alcohol en pacientes (véase, p. ej., Gallimberti et al., 1989; Gallimberti et al., 1992; Gessa et al., 1992). El GHB se ha usado para disminuir los síntomas de abstinencia de opiáceos, incluyendo tanto abstinencia de heroína como de metadona (véase, p. ej., Gallimberti et al., 1993; Gallimberti et al., 1994). Tiene efectos analgésicos que lo hacen adecuado como un analgésico (véase, p. ej., la patente de EE.UU. nº 4.393.236). Se ha descrito que la administración intravenosa de GHB reduce la presión intracraneal en pacientes (véase, p. ej., Strong, 1984). También se ha descrito que la administración de GHB aumenta los niveles de hormonas del crecimiento en pacientes (véase, p. ej., Gerra et al., 1994).

Se ha descrito un buen perfil de seguridad para el consumo de GHB, cuando se usaba a largo plazo para el tratamiento de la narcolepsia. Los pacientes se han tratado de forma segura durante muchos años con GHB sin desarrollo de tolerancia (véase, p. ej., Scharf et al., 1985). Los exámenes de laboratorio clínico llevados a cabo periódicamente en muchos pacientes no han indicado toxicidades en órganos u otras toxicidades (véase, p. ej., Lammers et al., 1993; Scrima et al., 1990; Scharf et al., 1985; Mamelak et al., 1977; Mamelak et al., 1979; Gessa et al., 1992). Los efectos secundarios del tratamiento con GHB han sido mínimos en incidencia y grado de gravedad, aunque incluyen sonambulismo, enuresis, cefalea, náuseas y mareos (véase, p. ej., Mamelak et al., 1979; Mamelak et al., 1981; Mamelak et al., 1977; Scrima et al., 1989; Scrima et al., 1990; Scharf et al., 1985). Por lo tanto, es crítico identificar las interacciones adversas de fármaco-fármaco para mantener el perfil de seguridad positivo para el GHB.

Farmacología del GHB

El GHB tiene al menos dos sitios de unión distintos (véase, p. ej., Wu, et al., 2004) en el sistema nervioso central. El GHB es un agonista en el receptor de GHB, que es excitatorio (véase, p. ej., Cash et al., 1999) y es un agonista débil en el receptor de GABAB, que es inhibidor. El GHB actúa de una forma similar a algunos

neurotransmisores en el cerebro de mamífero y es sintetizado probablemente a partir de GABA en las neuronas GABAérgicas, y liberado cuando las neuronas disparan. Si se toma por vía oral, el GABA por sí mismo no cruza eficazmente la barrera hematoencefálica (véase, p. ej., Kuriyama et al., 1971).

El GHB induce la acumulación de un derivado de triptófano o del propio triptófano en el espacio extracelular, posiblemente aumentando el transporte de triptófano a través de la barrera hematoencefálica. El contenido en la sangre de algunos aminoácidos neutros, incluyendo el triptófano, también aumenta por la administración de GHB periférica. La estimulación inducida por GHB del recambio de serotonina del tejido puede deberse a un aumento en el transporte de triptófano al cerebro y su absorción por células serotoninérgicas. Puesto que el sistema serotoninérgico puede estar implicado en la regulación del sueño, estado de ánimo y ansiedad, la estimulación de este sistema por dosis altas de GHB puede estar implicada en algunos sucesos neurofarmacológicos inducidos por la administración de GHB.

Sin embargo, en dosis terapéuticas, el GHB alcanza concentraciones mucho mayores en el cerebro y activa los receptores GABAB, que son principalmente responsables de sus efectos sedantes. (véase, p. ej., Dimitrijevic et al., 2005). Los efectos sedantes del GHB son bloqueados por antagonistas de GABAB.

La función del receptor de GHB en los efectos de comportamiento inducidos por el GHB es más compleja. Los receptores de GHB son expresados con gran densidad en muchas zonas del cerebro, incluyendo la corteza y el hipocampo, y estos son los receptores por los que el GHB presenta la mayor afinidad. Ha habido una investigación algo limitada sobre el receptor de GHB; sin embargo, hay pruebas de que la activación del GHB en algunas áreas del cerebro da como resultado la liberación de glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio. Los fármacos que activan selectivamente el receptor de GHB causan crisis de ausencia en dosis altas, como lo hacen los agonistas de GHB y GABA(B) (véase, p. ej., Banerjee et al., 1995).

La activación tanto del receptor de GHB como de GABA(B) es responsable del perfil adictivo del GHB. El efecto del GHB en la liberación de dopamina es bifásico (véase, p. ej., Hechler et al., 1991). Concentraciones bajas estimulan la liberación de dopamina a través del receptor de GHB (véase, p. ej., Maitre et al., 1990). Concentraciones más altas inhiben la liberación de dopamina a través de los receptores de GABA(B) como hacen otros agonistas de GABA(B) tales como baclofeno y fenibut (véase, p. ej., Smolders et al., 1995). Después de una fase inicial de inhibición, la liberación de dopamina aumenta entonces a través del receptor de GHB. Tanto la inhibición como el aumento de la liberación de dopamina por el GHB son inhibidos por antagonistas de opioides tales como naloxona y naltrexona. La dinorfina puede tener una función en la inhibición de la liberación de dopamina a través de los receptores kappa de opioides. (véase, p. ej., Mamelak, 1989).

Esto puede explicar la mezcla paradójica de propiedades sedantes y estimuladoras del GHB, así como el llamado efecto "rebote", que experimentan individuos que usan GHB como un somnífero, en donde se despiertan repentinamente después de varias horas de sueño profundo inducido por el GHB. Es decir, que a lo largo del tiempo, la concentración de GHB en el sistema disminuye por debajo del umbral para la activación significativa del receptor de GABAB y activa predominantemente el receptor de GHB, conduciendo a la vigilia. Sin embargo, una realización de la presente invención es el descubrimiento de que los fármacos cambian el perfil PD del GHB para alterar sus efectos y su perfil de seguridad. Los fármacos de ejemplo incluyen valproato y diclofenaco. Es importante para fines de eficacia y seguridad que el efecto del GHB se mantenga de forma constante y no esté sometido a variación debido a los efectos de otros fármacos.

Ambas rutas de degradación metabólica mostradas para el GHB pueden darse en cualquier dirección, dependiendo de las concentraciones de las sustancias implicadas, de modo que el cuerpo puede hacer su propio GHB sea a partir de GABA o a partir de semialdehído succínico. En condiciones fisiológicas normales, la concentración de GHB en el cuerpo es bastante baja, y las rutas se darían en la dirección inversa a la que se muestra aquí para producir GHB endógeno. Sin embargo, cuando se consume GHB con fines recreativos o promoción de la salud, su concentración en el cuerpo es mucho más alta de lo normal, lo cual cambia la cinética enzimática de modo que estas rutas operan para metabolizar el GHB en lugar de producirlo.

La farmacocinética del GHB se ha investigado en los pacientes con dependencia del alcohol (Ferrara et al., "Pharmacokinetics of Gamma-hydroxybutyric Acid in Alcohol Dependent Patients after Single and Repeated Oral Doses," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34(3): 231-5, 1992 ("Ferrara et al., 1992") y en varones sanos normales (Palatini et al., "Dose-Dependent Absorption and Elimination of Gamma-Hydroxybutyric Acid in Healthy Volunteers," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 45: 353-356, 1993 ("Palatini et al., 1993")) después de administración oral. El GHB tiene un inicio rápido y un efecto farmacológico corto (Ferrara et al., 1992; Palatini et al., 1993; Lettieri et al., 1978; Arena et al., 1980; Roth et al., 1966a; Roth et al., 1966b; Vickers, 1969; Lee, 1977). En pacientes con dependencia del alcohol, la absorción del GHB en el sistema circulatorio y su eliminación de este eran procesos rápidos. Prácticamente no se podía recuperar fármaco no cambiado en la orina. Había indicaciones preliminares de que la farmacocinética del GHB podía no ser lineal o dependiente de la dosis (Ferrara et al., 1992). En el estudio de voluntarios sanos, se investigó la farmacocinética de tres dosis crecientes de GHB (12,5, 25 y 50 mg/kg). Estos descubrimientos indican que tanto los procesos de absorción oral como de eliminación del GHB tenían capacidad limitada aunque el grado

de dependencia de la dosis era moderado (Palatini et al., 1993).

Se describen métodos para hacer sales de GHB, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 4.393.236, y solicitud de patente de EE.UU. n° 13/739.886.

Se ha descubierto que hay interacciones de fármaco-fármaco (IFF) inesperadas entre el GHB y fármacos comunes recetados con frecuencia para otras dolencias. Un objetivo de la presente descripción es avisar cuando estas interacciones pueden afectar al perfil de seguridad del GHB. Los fármacos que pueden afectar a la administración del GHB incluyen valproato, diclofenaco e ibuprofeno, y combinaciones de los mismos.

El GHB es un depresor del sistema nervioso central (SNC). El alcohol y los sedantes-hipnóticos están contraindicados en pacientes que están usando GHB. El uso simultáneo de GHB con otros depresores del SNC, incluyendo pero no limitado a analgésico opioides, benzodiacepinas, antidepresivos sedantes o antipsicóticos, anestésicos generales, relajantes musculares y/o depresores del SNC ilegales, pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda, síncope y muerte. Si se requiere el uso de estos depresores del SNC en combinación con GHB, debería considerarse la reducción o interrupción de la dosis de uno o más depresores del SNC (incluyendo el GHB). Además, si se requiere el uso a corto plazo de un opioide (p. ej., posoperatorio o perioperatorio), debería considerarse la interrupción del tratamiento con GHB. Véase el prospecto para Xyrem®.

El GHB puede deteriorar el impulso respiratorio, en especial con sobredosis asociadas con interacciones con otros fármacos y alcohol. Puesto que el valproato puede potenciar el efecto del GHB, debe acompañar un aviso a cualquier uso del valproato y GHB como se expone en la presente memoria. El aviso debería abordar el uso de fármacos adicionales que pueden potenciar más el efecto del GHB, tales como el alcohol o la aspirina, por ejemplo.

Los profesionales sanitarios deberían advertir a los pacientes sobre el uso de maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles y aviones, hasta que estén razonablemente seguros de que el GHB no les afecta de forma adversa (p. ej., deficiencias del juicio, pensamiento o habilidades motoras). Los pacientes no deben comprometerse con ocupaciones o actividades peligrosas que requieran una alerta mental completa o coordinación motora, tal como operar maquinaria o un vehículo a motor o hacer volar un avión, durante al menos 6, 7, 8 o 9 horas después de tomar la segunda dosis de la noche de GHB. Se debe preguntar a los pacientes sobre los posibles sucesos adversos, tales como la excesiva somnolencia diurna, sucesos relacionados con la depresión del SNC, etc., tras iniciar el tratamiento con GHB y después de forma periódica. Estas preguntas deben incluir información relacionada con medicación adicional tal como diclofenaco y valproato, por ejemplo. Véase el prospecto de Xyrem®.

En una realización descrita en la presente, se avisa a los pacientes que la combinación de GHB con valproato puede aumentar los niveles plasmáticos y potenciar la actividad del GHB y exacerbar todos los efectos y acontecimientos adversos asociados con el GHB. Estos efectos incluyen los efectos pretendidos de adormecimiento, sedación y sueño y sucesos típicamente no pretendidos tales como respiración deprimida, depresión del SNC, adormecimiento excesivo, insuficiencia hepática, y depresión, entre otras cosas.

El diclofenaco mitiga y protege frente a los efectos farmacodinámicos del GHB. Sin embargo, la mezcla de GHB y diclofenaco no afecta a la somnolencia y no hace que el paciente esté más atento. Sin querer estar limitados por la teoría, los efectos pueden deberse a la interacción entre el diclofenaco y el receptor de GHB en lugar de la actividad inhibidora del MCT.

Se muestran concentraciones típicas de formulaciones de GHB en las patentes de EE.UU. n° 8.263.650 y 8.324.275, por ejemplo. Incluyen concentraciones mínimas variando de 150 mg/ml a 450 mg/ml (en incrementos de 10 mg/ml) y que aumentan de 600 mg/ml a 750 mg/ml (en incrementos de 10 mg/ml) como máximo. Por lo tanto, un intervalo amplio incluiría 150-750 mg/ml y cualquier intervalo dentro del intervalo amplio que use incrementos de 10 mg/ml. Una realización de la invención es un intervalo de 350-750 mg/ml y otro es 450-550 mg/ml de GHB. Una realización de la presente invención usa una formulación de GHB con un intervalo de pH de 6-10, otra usa un intervalo de pH entre 6,5-8. Por ejemplo, una concentración mínima incluye 350, 360, 370, 380 mg/ml etc. hasta al menos 730, 740 y 750 mg/ml y todas las concentraciones (medidas en incrementos de 10 mg/ml entremedias).

Los agentes de ajuste del pH pueden incluir ácidos, bases y muchos de los compuestos encontrados en la patente de EE.UU. n° 8.263.650. En algunas realizaciones, el agente de ajuste del pH es un ácido seleccionado del grupo de acético, acetilsalicílico, barbital, barbitúrico, benzoico, bencil-penicilina, bórico, cafeína, carbónico, cítrico, dicloroacético, ácido etilendiaminatetra-acético (EDTA), fórmico, glicerofosfórico, glicina, láctico, málico, mandélico, monocloroacético, oxálico, fenobarbital, fenol, pícrico, propiónico, sacarina, salicílico, dihidrogenofosfato sódico, succínico, sulfadiazina, sulfamerazina, sulfapiridina, sulfatiazol, tartárico, tricloroacético, y similares, o ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico o sulfúrico y similares.

El GHB está disponible en el mercado como una sal de sodio, sin embargo, también se puede formular como una mezcla de sales como se muestra en la solicitud de patente de EE.UU. n° 13/739.886. Por ejemplo, la mezcla

comprende una, dos o tres 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 ($\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$). Las diferentes sales pueden estar presentes en diferentes porcentajes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende $\text{Na}\cdot\text{GHB}$, $\text{K}\cdot\text{GHB}$, y $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$. En algunas realizaciones, la sal $\text{Na}\cdot\text{GHB}$ está presente en un % en p/p de aproximadamente 5% a aproximadamente 40%, la sal de $\text{K}\cdot\text{GHB}$ está presente en un % en p/p de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, y la sal de $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ está presente en un % en p/p de aproximadamente 20% a aproximadamente 80%. En algunas realizaciones, las sales de $\text{Na}\cdot\text{GHB}$, $\text{K}\cdot\text{GHB}$ y $\text{Ca}\cdot(\text{GHB})_2$ están presentes en un % en p/p de aproximadamente 11% : 39% : 50%, respectivamente.

Ácido valproico

El ácido valproico (VPA, también llamado valproato o divalproex), un compuesto químico ácido, ha encontrado uso clínico como un fármaco anticonvulsivo y estabilizador del estado de ánimo, principalmente en el tratamiento de la epilepsia, trastorno bipolar y, menos habitualmente, depresión mayor. Véase, p. ej., Rosenberg, G., "The Mechanisms of Action of Valproate in Neuropsychiatric Disorders: Can We See the Forest for the Trees?" *Cel. Mol. Life Sci.*, 64 (16): 2090-2103, 2007 ("Rosenberg, 2007"). También se usa para tratar migrañas y esquizofrenia. Una dosis típica de valproato varía según la indicación. Las dosis para convulsiones son entre 10 a 15 mg/kg/día, con posibles aumentos de 5 a 10 mg/kg/día. El VPA es un líquido a temperatura ambiente, pero se puede hacer reaccionar con una base tal como hidróxido sódico para formar la sal de valproato sódico, que es un sólido. El ácido, la sal o una mezcla de los dos (valproato semisódico, divalproato) son comercializados con diferentes nombres comerciales Depakote, Depakote ER, Depakene, Depakine Crono (liberación prolongada en España), Depacon, Depakine, Valparin y Stavzor.

Se cree que el valproato afecta a la función del neurotransmisor GABA en el cerebro humano, haciendo que sea una alternativa a las sales de litio en el trastorno bipolar. Su mecanismo de acción incluye la neurotransmisión potenciada de GABA (por inhibición de la GABA transaminasa, que rompe el GABA). Sin embargo, se han propuesto varios otros mecanismos de acción en trastornos neuropsiquiátricos para el ácido valproico en años recientes (véase, p. ej., Rosenberg, 2007).

El ácido valproico también bloquea los canales de sodio regulados por voltaje y los canales de calcio de tipo T. Estos mecanismos hacen que el ácido valproico sea un fármaco anticonvulsivo de amplio espectro. El ácido valproico es un inhibidor de la enzima histona desacetilasa 1 (HDAC1), por lo tanto, es un inhibidor de histona desacetilasa. El ácido valproico puede interaccionar con carbamazepina, ya que los valproatos inhiben la epóxido hidrolasa microsomal (mEH), la enzima responsable de la rotura del epóxido de carbamazepina-10,11 (el metabolito activo principal de la carbamazepina) en metabolitos inactivos. (Véase, p. ej., Gonzalez et al., "Drug Metabolism," en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11ª ed.), Brunton et al. (eds.), New York: McGraw-Hill. pág. 71-91, 2006). Por inhibición de la mEH, el ácido valproico produce la acumulación del metabolito activo, prolongando los efectos de la carbamazepina y retrasando su excreción. El ácido valproico también disminuye la eliminación de amitriptilina y nortriptilina.

La aspirina puede disminuir la eliminación del ácido valproico, conduciendo a niveles en el suero mayores de lo previsto del anticonvulsivo. También, la combinación del ácido valproico con la benzodiacepina clonazepam puede conducir a sedación profunda y aumenta el riesgo de crisis de ausencia en pacientes susceptibles a las mismas.

El ácido valproico y valproato sódico reducen la eliminación aparente de la lamotrigina (Lamictal). En la mayoría de los pacientes, la dosis de lamotrigina para la coadministración con valproato debe reducirse a la mitad de la dosis de monoterapia.

El ácido valproico está contraindicado en el embarazo, ya que disminuye la reabsorción intestinal de folato (ácido fólico), lo que conduce a defectos del tubo neural. Debido a una disminución del folato, también puede producirse anemia megaloblástica. La fenitoína también disminuye la absorción de folato, lo que puede conducir a los mismos efectos adversos que el ácido valproico.

El ácido valproico, ácido 2-propilvalérico, se sintetiza por alquilación del éster cianoacético con dos moles de bromuro de propilo, para dar el éster dipropilcianoacético. La hidrólisis y descarboxilación del grupo carboetoxi da el dipropilacetronitrilo, que se hidroliza a ácido valproico. Véanse las patentes de EE.UU. nº 3.325.361 y 4.155.929 y patentes GB nº 980279 y 1522450. Véase también, Henry, T.R., "The History of Divalproex in Clinical Neuroscience," *Psychopharmacology Bulletin*, 37 (Suppl 2): 5-16, 2003.

Diclofenaco

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) tomado para reducir la inflamación y como un analgésico para reducir el dolor en determinadas afecciones. El diclofenaco se usa para tratar el dolor, trastornos inflamatorios, y dismenorrea y es un AINE usado habitualmente. Véase, Auler et al., "Diclofenac Plasma Protein Binding: PK-PD Modelling in Cardiac Patients Submitted to Cardiopulmonary Bypass," *Braz. J. Med. Bio. Res.*, 30:

369-374, 1997, y Hasan et al., "Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium in Normal Man," *Pakistan Jour. Pharmaceutical Sciences*, 18(1): 18-24, 2005.

El nombre deriva de su nombre químico; ácido 2-(2,6-dicloroanilino)fenilacético, se puede suministrar como sal de sodio o de potasio. El diclofenaco está disponible como un fármaco genérico en una serie de formulaciones; incluyendo el diclofenaco dietilamonio aplicado por vía tópica en las articulaciones. El uso de venta sin receta (OTC, *over-the-counter*) está aprobado en algunos países para molestias y dolores menores y fiebre asociada con infecciones comunes.

El diclofenaco típicamente se absorbe fácilmente, pero la absorción se retrasa tras la administración con alimento. Su semivida varía de 1 a 3 horas con niveles plasmáticos máximos medios de aproximadamente 0,5 ug/ml a 1,0 ug/ml después de 2 horas de una sola dosis de 25 mg. El diclofenaco se une a proteínas del suero humano, específicamente la albúmina. (Véase, p. ej., Hasan et al., "Pharmacokinetics of Diclofenac Sodium in Normal Man," *Pakistan Jour. Pharmaceutical Sciences*, 18(1): 18-24, 2005).

Ibuprofeno

El ibuprofeno (del ácido isobutil-propanoico-fenólico) es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) ampliamente prescrito para aliviar el dolor, reducción de fiebre e inflamación. El ibuprofeno deriva del ácido propanoico. Comercializado originalmente como brufen, el ibuprofeno está disponible en una variedad de marcas registradas, que incluyen Motrin, Nurofen, Advil y Nuprin. El ibuprofeno se usa principalmente para la fiebre, dolor, dismenorrea y enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide. También se usa para la pericarditis y conducto arterioso persistente. Es un fármaco usado habitualmente disponible en el comercio de venta sin receta.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tales como el ibuprofeno funcionan inhibiendo la enzima ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina H2 (PGH2). La PGH2, a su vez, se convierte mediante otras enzimas en varias otras prostaglandinas (que son mediadores del dolor, inflamación y fiebre) y en tromboxano A2 (que estimula la agregación de plaquetas, conduciendo a la formación de coágulos sanguíneos).

Como la aspirina y la indometacina, el ibuprofeno es un inhibidor de la COX no selectivo, en cuanto que inhibe dos isoformas de la ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2. La actividad analgésica, antipirética y antiinflamatoria de los AINE parece que opera principalmente por inhibición de la COX-2, mientras que la COX-1 sería responsable de efectos no deseados en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la función de las isoformas individuales de la COX en los efectos analgésico, antiinflamatorio y gástrico dañino de los AINE no está clara y diferentes compuestos causan diferentes grados de analgesia y daño gástrico.

La síntesis de este compuesto consistía en seis etapas, que empezaban por la acetilación de Friedel-Crafts de isobutilbenceno. La reacción con cloroacetato de etilo (reacción de Darzens) daba el α,β -epoxi-éster, que se hidrolizaba y descarboxilaba al aldehído. La reacción con hidroxilamina daba la oxima, que se convertía en el nitrilo, y después se hidrolizaba al ácido deseado. Véase la patente de EE.UU. nº 3.385.886.

Una síntesis mejorada por BHC implicaba solo tres etapas. Después de una acetilación similar, la hidrogenación con níquel Raney daba el alcohol, que se sometía a carbonilación catalizada con paladio.

El valproato, diclofenaco e ibuprofeno son inhibidores del transportador de monocarboxilato. Una realización de la presente solicitud es un método para mejorar la seguridad por vigilancia de la combinación de estos compuestos con el GHB.

Transportadores de monocarboxilato

Los transportadores de monocarboxilato, o MCT, constituyen una familia de transportadores de membrana plasmática ligados a protones que llevan moléculas que tienen un grupo carboxilato (monocarboxilatos), tales como lactato y piruvato, a través de las membranas biológicas. Véase, p. ej., Halestrap et al., "The SLC16 Gene Family- From Monocarboxylate Transporters (MCTs) to Aromatic Amino Acid Transporters and Beyond," *Pflugers Arch.*, 447 (5): 619-628, 2004.

Los MCT son una serie de transportadores que mueven compuestos químicos en los tejidos del cuerpo, tales como riñones, barrera hematoencefálica, intestinos, etc. Pueden transportar compuestos químicos de vuelta desde la orina para crear una concentración más alta en la sangre que en la orina. Se pueden usar para tratar una sobredosis o para prevenir la excreción de un compuesto. También se pueden usar para prevenir la absorción o el transporte en el cerebro o intestino, o la excreción por la orina. Los inhibidores de MCT de ejemplo incluyen valproato, diclofenaco e ibuprofeno.

Administración simultánea de GHB e interacciones fármaco-fármaco

La administración simultánea de inhibidores de MCT, tales como valproato, diclofenaco o ibuprofeno con GHB puede afectar a los niveles o actividad del GHB y alterar el perfil de seguridad y eficacia del GHB para crear unas condiciones no seguras. Por ejemplo, el valproato puede aumentar o prolongar los efectos del GHB y el diclofenaco puede reducir o acortar los efectos del GHB. Por ejemplo, si los efectos aumentan, entonces podría haber un aumento de los acontecimientos adversos asociados con demasiado GHB. También, el efecto del GHB se puede prolongar para causar efectos secundarios, tales como excesiva somnolencia diurna (ESD), para durar en el día. La prolongación del efecto contrarrestaría el propósito de proporcionar el GHB y podría crear una situación insegura para pacientes que desean estar alerta y que pueden estar involucrados en alguna actividad peligrosa. Esta administración simultánea puede transformar una dosis de GHB de otra manera segura en una con problemas de seguridad. Es un riesgo para la salud de los pacientes y un reto médico para los trabajadores sanitarios.

La interacción de fármaco-fármaco también podría reducir los efectos del GHB alterando sus niveles en la sangre o de otra forma. La reducción en el nivel de GHB también puede producir una situación insegura debido a la excesiva somnolencia diurna. En cada situación, donde el GHB aumenta, disminuye o es eliminado en exceso, es necesario identificar estas interacciones fármaco-fármaco a un trabajador sanitario para ajustar la dosis de GHB o interrumpir el uso del otro compuesto.

Como se cita en el prospecto de Xyrem®, los profesionales sanitarios deben advertir a los pacientes sobre el uso de maquinaria peligrosa, incluyendo automóviles o aviones, hasta que estén razonablemente seguros de que el GHB no les afecta de forma adversa (p. ej., deficiencia en el juicio, pensamiento o capacidades motoras). Los pacientes no deben implicarse en ocupaciones peligrosas o actividades que requieran una alerta mental completa o coordinación motora, tal como operar maquinaria o un vehículo a motor o pilotar un avión, durante al menos 6, 7, 8 o 9 horas después de tomar la segunda dosis de la noche de GHB.

En algunos casos en los que se interrumpe el diclofenaco o el valproato para evitar una interacción del fármaco adversa, se interrumpen en el plazo de al menos 3 días antes de o después de empezar el tratamiento con GHB. En varios casos, el diclofenaco o el valproato se interrumpen en el plazo de al menos 4 días, o al menos 5 días, o al menos 6 días, o al menos 7 días (o una semana), o al menos 8 días, o al menos 9 días, o al menos 10 días, o al menos 11 días, o al menos 12 días, o al menos 13 días, o al menos 14 días (o dos semanas), o al menos 15 días, o al menos 16 días, o al menos 17 días, o al menos 18 días, o al menos 19 días, o al menos 20 días, o al menos 21 días (o tres semanas) antes de o después de iniciar el tratamiento con GHB. En algunos casos, el diclofenaco o valproato se interrumpe no más tarde de 2 semanas o 1 semana antes de empezar la terapia con GHB.

En algunas realizaciones, un método de optimización del tratamiento con GHB cuando se proporciona valproato comprende ajustar la dosis de GHB administrada a un paciente disminuida con respecto a una dosis previamente administrada al paciente, de modo que la dosis no de como resultado una exposición aumentada al GHB. En algunos casos, un método de optimización del tratamiento con GHB cuando se proporciona diclofenaco comprende ajustar la dosis de GHB administrada a un paciente aumentada con respecto a una dosis administrada previamente al paciente, de modo que la dosis de como resultado una exposición eficaz al GHB.

Se divulga además, un método para tratar a un paciente que padece excesiva somnolencia diurna, cataplexia, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, alteraciones durante el sueño, alucinaciones hipnagógicas, microdespertares, insomnio y mioclonía nocturna, con una sal de gamma-hidroxibutirato (GHB), en donde dicho paciente está siendo tratado también con valproato o diclofenaco, que comprende: administrar al paciente una dosis diaria de una sal de GHB en donde dicha dosis diaria se administra en una cantidad suficiente para reducir o eliminar dichos efectos aditivos.

En una realización de la presente invención, se administra una cantidad reducida de GHB a un paciente cuando se administra simultáneamente con valproato. En algunos casos, se administra una mayor cantidad de GHB a un paciente cuando se administra simultáneamente con diclofenaco.

Cuando el valproato se administra simultáneamente con GHB, la cantidad de GHB se puede reducir al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, o 50% la dosis normal de GHB. Por ejemplo, si la dosis normal es 9 g/día, entonces una dosis que se ajusta para reducir la dosis normal en un 15% es 7,65 g/día. La reducción de dosis de GHB se puede considerar para una o múltiples dosis de GHB. Por ejemplo, el GHB se puede administrar en dos dosis por la noche para la narcolepsia. Un intervalo de dosis de GHB típica para un adulto es entre 4,5 o 6 g como mínimo y 8 o 10 g/día como máximo dividido en dos dosis. La dosis recomendada en el prospecto y aprobada por la FDA es entre 4,5 y 9,0 g/día. Las dosis diarias pediátricas típicas de ejemplo de GHB son entre 1 g y 6 g/día para pacientes pediátricos de 0-6 años de edad. Las dosis diarias pediátricas de ejemplo de GHB son entre 1 g y 9 g/día para pacientes pediátricos de 7-17 años de edad. Sin embargo, estos intervalos no son absolutos y pueden aumentar o disminuir en 1-2 gramos en cualquier dirección. Una dosis se administra típicamente antes de acostarse (sueño nocturno) y se administra otra dosis 1-2 horas más tarde. Véase el prospecto de Xyrem®

(Xyrem® es una marca registrada de Jazz Pharmaceuticals plc o sus filiales). Una o ambas dosis múltiples se pueden reducir para presentar un perfil de administración más seguro. Por ejemplo, la primera dosis se puede reducir en las cifras citadas anteriormente o la segunda dosis se puede reducir en los mismos porcentajes, o ambas. Además, la cantidad absoluta de GHB por dosis o por día se puede reducir al menos 0,5 g, 1 g, 1,5 g, 2,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 3,5 g o 4 g. Una disminución de ejemplo en una dosis de adulto sería reducir la dosis máxima a menos de 8,5, 8, 7,5, 7, 6,5, 6, 5,5, 5, 4,5, 4, 3,5, 3 g/día etc. La dosis mínima se reducirá en consecuencia a 4, 3,5, 3, 2,5, 2, etc.

El diclofenaco puede suprimir o retrasar el efecto del GHB en un paciente durante la administración simultánea. En algunos casos, puede ser útil aumentar la cantidad de GHB que se administra al paciente. Por ejemplo, el GHB se puede aumentar al menos 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% o 50% de la dosis normal de GHB. Por ejemplo, si la dosis normal es 10 g/día, entonces una dosis que se ajusta para aumentar la dosis normal en 15% es 11,5 g/día. El aumento de dosis de GHB se puede considerar para una o múltiples dosis de GHB. Por ejemplo, el GHB se puede administrar en dos dosis por noche para la narcolepsia. Una o ambas dosis múltiples se pueden aumentar para presentar un perfil de administración más seguro. Por ejemplo, la primera dosis se puede aumentar en las cifras dadas anteriormente o la segunda dosis se puede aumentar en los mismos porcentajes, o ambas. Además, la cantidad absoluta de GHB por dosis o por día se puede aumentar al menos 0,5 g, 1 g, 1,5 g, 2,0 g, 2,5 g, 3,0 g, 3,5 g o 4 g. Una disminución de ejemplo en una dosis de adulto sería aumentar la dosis mínima a 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 g/día etc. Un aumento en la dosis máxima sería al menos 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14 g/día etc.

Se describe en la presente memoria, un envase o kit que comprende GHB, opcionalmente en un recipiente, y un prospecto, etiqueta de envase, instrucciones u otro etiquetado que incluye una cualquiera, dos, tres o más de las siguientes informaciones o recomendaciones: (a) debería evitarse o interrumpir el uso de diclofenaco o valproato, (b) la administración simultánea de GHB con fármacos que son inhibidores del MCT, tales como diclofenaco o valproato, puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas del GHB, (c) la administración simultánea de GHB y valproato producía un aumento de la exposición al GHB, (d) la administración simultánea de GHB y diclofenaco producía una disminución de la exposición al GHB, y/o (e) los inhibidores de MCT deberían usarse con precaución en pacientes que reciben GHB debido a la posible mayor eliminación de GHB.

Alternativamente, se puede administrar diclofenaco para contrarrestar los efectos de la toxicidad del GHB usando la inversa de la relación numérica anterior. De forma similar, se puede usar valproato para aumentar los efectos de GHB en pacientes que no pueden tomar cantidades mayores de GHB. En relación con esto, la presente descripción incluye métodos para reducir los efectos de la toxicidad del GHB en un paciente que lo necesite, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de diclofenaco de modo que se reduzcan los posibles efectos tóxicos del GHB. La presente invención también incluye métodos para potenciar los efectos beneficiosos del GHB en un paciente que lo necesite, que comprenden la administración simultánea a dicho paciente de una cantidad eficaz de valproato, de modo que aumentan los efectos beneficiosos del GHB.

Los siguientes ejemplos, que muestran estudios de interacción de fármacos en adultos sanos demostraban aquellos casos, condiciones de ensayo o mediciones que mostraban una diferencia entre el GHB y cualquiera de los compuestos de ensayo, diclofenaco, valproato o ibuprofeno. Además, los estudios de interacción de fármacos en adultos sanos demostraban interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente significativas entre el GHB y el diclofenaco o valproato.

Ejemplo de referencia 1

Este estudio se diseñó para comparar las variables de valoración farmacocinéticas (PK) y farmacodinámicas (PD) de Xyrem® oxisorbato sódico (GHB) con y sin administración simultánea de diclofenaco. Se usó un diseño cruzado para permitir comparaciones en el sujeto de la PK y PD de Xyrem® administrado solo y en combinación con diclofenaco. También se estudiaron los efectos PK y PD de Xyrem® sobre los del diclofenaco.

Los parámetros PD incluían una selección de pruebas automatizadas de atención, procesamiento de información, memoria de trabajo y coordinación hábil del sistema de CDR (Rapeport et al, 1996ab; Williams et al, 1996). (Wesnes et al, 1997). (Wesnes et al, 2000) (Modi et al, 2007).

Métodos

Este era un ensayo cruzado, de tres periodos, controlado con placebo, con ocultación doble, aleatorizado, en fase 1, en sujetos sanos. Se reclutaron 24 sujetos para asegurar que 18 completaban el estudio. Después de los procedimientos de selección y basal, los sujetos aptos entraron en el estudio y recibieron uno de los siguientes tratamientos por periodo, en orden aleatorio:

Placebo de diclofenaco administrado como una cápsula cuatro veces al día (dosis separadas en 4 horas durante el día, p. ej., aproximadamente a las 8 am, 12 pm, 4 pm y 8 pm) durante 2 días antes del día de administración simultánea. El día de administración simultánea, una cápsula de placebo de diclofenaco administrada a las -1 h y 3 h, y 3 g de Xyrem® administrados a las 0 h y 4 h.

Diclofenaco administrado como comprimido de liberación inmediata (IR) (sobrecapsulado) de 50 mg cuatro veces al día (dosis separadas en 4 horas durante el día, p. ej., aproximadamente a las 8 am, 12 pm, 4 pm y 8 pm) durante 2 días antes del día de administración simultánea. El día de administración simultánea, 50 mg de diclofenaco administrados a las -1 h y 3 h, y 3 g de Xyrem® administrados a las 0 h y 4 h.

Diclofenaco administrado como comprimido de IR (sobrecapsulado) de 50 mg cuatro veces al día (dosis separadas en 4 horas durante el día, p. ej., aproximadamente a las 8 am, 12 pm, 4 pm y 8 pm) durante 2 días antes del día de administración simultánea. El día de administración simultánea, 50 mg de diclofenaco administrados a las -1 h y 3 h, y placebo de Xyrem® (volumen equivalente a 3 g de solución oral de Xyrem®) administrado a las 0 h y 4 h.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a uno de los tratamientos anteriores el día 1, se pasaron a otro tratamiento el día 6, y se pasaron de nuevo al tratamiento que quedaba el día 11 (tabla 1). Las administraciones a los sujetos se hicieron en grupos de hasta 12. A cada período de tratamiento le siguió un período de lavado de 2 días. Los tratamientos eran los siguientes: A = placebo de diclofenaco (4 veces a día separadas 4 h el 1^{er} y 2^o día, y 2 dosis el 3^{er} día del periodo) + Xyrem® dos dosis de 3 g separadas 4 h el 3^{er} día del periodo. B = Diclofenaco (50 mg 4 veces al día separadas 4 h el 1^{er} y 2^o día, y 2 dosis el 3^{er} día del periodo) + Xyrem® dos dosis de 3 g separadas 4 h el 3^{er} día del periodo. C = Diclofenaco (50 mg 4 veces al día separadas 4 h el 1^{er} y 2^o día, y 2 dosis el 3^{er} día del periodo) + placebo de Xyrem® dos dosis separadas 4 h el 3^{er} día del periodo. Los parámetros PD incluyen los siguientes: Tareas del sistema de investigación de fármacos cognitivos (CDR, por sus siglas en inglés *Cognitive Drug Research*): escala de somnolencia de Karolinska (KSS), tiempo de reacción simple (SRT), vigilancia de dígitos (DV), tiempo de reacción de elección (CRT), seguimiento y memoria de trabajo numérico (NWM).

Resultados

Poder de atención - En esta medida de atención centrada y procesamiento de la información, cuando Xyrem® se coadministró con diclofenaco produjo significativamente menos deficiencia que Xyrem® solo a las 0,5 h; mientras que las deficiencias más pequeñas con la combinación perdieron la escasa significación a las 1 y 4,5 h. Cuando se coadministró Xyrem® con diclofenaco también dio como resultado deficiencias en dos tiempos de medición comparado con el diclofenaco solo que eran significativas a las 6,5 h y una tendencia a las 8 h. Véase la figura 1 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el poder de atención (ms) (población que completa el estudio PD).

Precisión de la vigilancia de dígitos - En esta medida de atención centrada, cuando Xyrem® se coadministró con diclofenaco produjo significativamente menos deficiencia que Xyrem® solo a las 1 y 2,5 h. Véase la figura 2 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la precisión de la vigilancia de dígitos (%) (población que completa el estudio PD).

Tiempo de reacción medio de la vigilancia de dígitos - En esta medida de atención centrada, cuando Xyrem® se coadministró con diclofenaco produjo significativamente menos deficiencia que Xyrem® solo a las 1 y 2,5 h. Véase la figura 3 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo de reacción medio de la vigilancia de dígitos (ms) (población que completa el estudio PD).

Tiempo de reacción medio de elección - Las deficiencias en esta medida de atención y procesamiento de información eran significativamente menores que con Xyrem® solo, cuando se coadministró con diclofenaco durante la hora siguiente a la primera dosis de Xyrem®. Véase la figura 4 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción de elección (ms) (población que completa el estudio PD).

Mientras que el diclofenaco solo no tenía efecto en la somnolencia o la función cognitiva, cuando se coadministró con Xyrem® redujo significativamente los efectos del compuesto en el poder de atención y dos de las puntuaciones que contribuían, el tiempo de reacción simple y de elección; estos efectos se vieron durante la hora después de la primera dosis de Xyrem®. Por otra parte, no había pruebas de ninguna medida de mayor deficiencia cognitiva o somnolencia cuando se coadministraron los dos compuestos.

La extensión de las reducciones de las deficiencias en la capacidad de centrar la atención y procesar información eficazmente era bastante notable, y probablemente era de relevancia clínica. Es interesante que el efecto protector del diclofenaco no se vio en las clasificaciones de los sujetos de estado de alerta, habiéndose visto previamente dicha disociación con el haloperidol en voluntarios ancianos sanos (Beuzan et al., 1991).

En conclusión, se vio evidencia de una interacción en este estudio en la hora siguiente a la primera dosis de Xyrem® en los días del estudio, siendo las disfunciones notablemente menores cuando se coadministró diclofenaco con Xyrem®. Sin embargo, no había interacción en las sensaciones de somnolencia en los sujetos.

Ejemplo 2

Este estudio se diseña para comparar las variables de valoración farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de Xyrem® con y sin coadministración de comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico. El diseño cruzado permite las comparaciones en un sujeto de la PK y PD de Xyrem® administrado solo y en combinación con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico. Los parámetros PD incluyen los siguientes: Tareas del sistema de investigación de fármacos cognitivos (CDR): escala de somnolencia de Karolinska (KSS), tiempo de reacción simple (SRT), Vigilancia de dígitos (DV), tiempo de reacción de elección (CRT), seguimiento y memoria de trabajo numérico (NWM).

Los objetivos de este estudio eran evaluar la PK y PD de Xyrem® coadministrado con comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico y evaluar y comparar la seguridad y tolerabilidad de Xyrem® con y sin coadministración de comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico.

Este era un ensayo cruzado, de cinco periodos, controlado con placebo, con ocultación doble, aleatorizado, en fase 1, en sujetos varones sanos. El estudio se llevó a cabo en aproximadamente 24 sujetos sanos para asegurar que 16 sujetos completaban el estudio. Después de los procedimientos de selección y basal, los sujetos aptos se asignaron aleatoriamente para recibir Xyrem® y placebo de Xyrem® de una forma cruzada en los periodos 1 y 2; se les administraron comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico durante 10 días consecutivos en el periodo 3; y mientras continuaban tomando comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico, se asignaron aleatoriamente para recibir Xyrem® y placebo de Xyrem® de una forma cruzada en los periodos 4 y 5 (tabla 1).

Periodos 1 y 2:

Los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir dos dosis de 3 g de Xyrem® o placebo de Xyrem® separadas 4 horas de una forma cruzada, aproximadamente a las 9 am (primera dosis) y 1 pm (segunda dosis) los días 1 y 3. Los parámetros PK y PD se evaluaron durante las 24 horas después de la dosis.

Se recogieron muestras de sangre (4 ml) para las concentraciones oxibato de sodio en tiempos de medición antes de la dosis y específicos hasta 12 horas después de la primera dosis de Xyrem® o placebo de Xyrem® los días 1 y 3. Se administró una batería de pruebas PD que incluían la escala de somnolencia de Karolinska, tarea de tiempo de reacción simple, tarea de vigilancia de dígitos, tarea de tiempo de reacción de elección, tarea de seguimiento y tarea de memoria de trabajo numérico, en tiempos de medición planificados hasta X horas después de la primera dosis (X horas después de la segunda dosis), y se vigiló la seguridad en tiempos de medición específicos los días 1 y 3 así como a lo largo de todos los periodos.

Periodo 3:

Todos los sujetos recibieron comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico de 1250 mg aproximadamente a las 8 am los días 5 a 14. Se recogieron muestras de sangre (4 ml) para las concentraciones de ácido valproico antes de la dosis de divalproex sódico (para determinar la concentración mínima para evaluar el estado estacionario) los días 13 y 14. La seguridad se vigiló en tiempos de medición específicos así como a lo largo de todo el periodo.

Periodos 4 y 5:

Los sujetos continuaron tomando comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico de 1250 mg aproximadamente a las 8 am los días 15 a 18. Los sujetos también se aleatorizaron para recibir dos dosis de 3 g de Xyrem® o placebo de Xyrem® de una forma cruzada aproximadamente a las 9 am (primera dosis) y 1 pm (segunda dosis) los días 15 y 18. La primera dosis de Xyrem® o placebo de Xyrem® se tomó aproximadamente 1 hora después de la administración de comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico, y la segunda dosis de Xyrem® o placebo de Xyrem® se tomó 4 horas después de la primera dosis de Xyrem®/placebo de Xyrem®.

Se recogieron muestras de sangre (4 ml) para medir las concentraciones de oxibato sódico en el plasma antes de la dosis de Xyrem®/placebo de Xyrem® y en tiempos de medición específicos después de la primera dosis de Xyrem® o placebo de Xyrem® los días 15 y 18. Se recogieron muestras de sangre (4 ml) para medir las concentraciones de ácido valproico antes de la dosis de divalproex sódico y en tiempos de medición específicos después de la primera dosis de comprimidos de liberación prolongada de divalproex sódico los días 15 y 18.

La batería de pruebas PD se administró los días 15 y 18, y la seguridad se vigiló en los tiempos especificados los días 15 y 18 así como a lo largo de los periodos.

Los tratamientos fueron los siguientes: A = Xyrem®, dos dosis de 3 g, separadas 4 h aproximadamente a las 9 am (1ª dosis) y 1 pm (2ª dosis); B = placebo de Xyrem®, dos dosis, separadas 4 horas; y C = divalproex sódico

1250 mg, una vez al día aproximadamente a las 8 am.

Resultados

Los resultados mostrados a continuación muestran las pruebas en las que a la administración de GHB le afectaba la administración simultánea de cualquiera de los tres inhibidores de MCT, tales como valproato, diclofenaco e ibuprofeno.

Continuidad de la atención

Xyrem® y divalproex sódico juntos (A+C) cuando se compararon con Xyrem® solo (A), mostraron un ligero retraso de la recuperación para la combinación a las 4 h y 8 h. Véase la figura 5 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la continuidad de la atención (nº) (población PD).

Tiempo medio de reacción simple

A las 1 hora y 4 horas, Xyrem® y divalproex sódico juntos producían deficiencias estadísticamente mayores de forma fiable que Xyrem® solo. Véase la figura 6 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el tiempo medio de reacción simple (ms) (población PD).

Precisión de la vigilancia de dígitos

A las 2,5 horas y 4 horas Xyrem® y divalproex sódico juntos producían deficiencias estadísticamente mayores diferentes de forma fiable respecto a Xyrem® solo. Véase la figura 7 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la precisión de la vigilancia de dígitos (%) (población PD).

Distancia de seguimiento desde el objetivo

Xyrem® y divalproex sódico juntos (A+C) cuando se compararon con Xyrem® solo (A) mostraron una diferencia estadísticamente significativa por una recuperación ligeramente retrasada para la combinación a las 4 y 8 horas. Véase la figura 8 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para la distancia de seguimiento desde el objetivo (mm) (población PD).

Índice de sensibilidad de memoria de trabajo numérico

Xyrem® y divalproex sódico juntos (A+C) cuando se compararon con Xyrem® solo (A) mostraron una diferencia de las 4,5 a 8 h. Véase la figura 9 que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para el índice de sensibilidad de la memoria de trabajo numérico (nº) (población PD).

Tiempo de reacción medio de memoria de trabajo numérico

Xyrem® y divalproex sódico juntos (A+C) cuando se compararon con Xyrem® solo (A) mostraron diferencias estadísticamente significativas a las 2,5, 5 y 8 horas cuando la combinación produjo mayor deficiencia. Véase la figura 10, que muestra el cambio desde la figura del valor inicial (Media de mínimos cuadrados con IC al 95%) para tiempo de reacción medio de memoria de trabajo numérico (ms) (población PD).

Además, se observó que la excreción renal de GHB aumenta 30% tras la coadministración de valproato.

También se encontraron cambios en la PK que estaban de acuerdo con la inhibición de la GHB deshidrogenasa. Este efecto aumentará la exposición al GHB del sujeto y aumentará la $C_{\text{máx}}$ y AUC en aproximadamente 15%.

Cuando la combinación de Xyrem® administrado con divalproex sódico se comparó con el divalproex sódico solo, se observaron deficiencias estadísticamente significativas más constantes a lo largo del tiempo con la combinación, que cuando se comparó Xyrem® con su placebo, indicando que los efectos de coadministración, cuando aparecían, eran en la dirección de mayores deficiencias.

Como se ha visto previamente, Xyrem® induce somnolencia y produce deficiencias en la atención, memoria de trabajo y rendimiento en una tarea de seguimiento en voluntarios sanos. El divalproex sódico solo no mostraba efectos notables o constantes en la función cognitiva o somnolencia. Había ocasiones cuando se coadministraban Xyrem® y divalproex sódico en las que se producían mayores deficiencias que con Xyrem® solo. Además, la combinación también producía deficiencias más constantes cuando se comparaba con divalproex sódico solo, que

cuando Xyrem® se comparaba con su placebo. Por lo tanto, este estudio encontraba pruebas de que la coadministración de Xyrem® y divalproex produce mayores deficiencias en la función cognitiva y somnolencia que las que se veían con Xyrem® solo.

5 Ejemplo de referencia 3

10 Se evaluaron los efectos del ibuprofeno cuando se combinaba con Xyrem® de una forma similar a la anterior. No se vieron diferencias usando las medidas anteriores para la escala de somnolencia de Karolinska (KSS) y las siguientes tareas del sistema CDR: tiempo de reacción simple, vigilancia de dígitos, tiempo de reacción de elección, seguimiento y memoria de trabajo numérico. Sin embargo, se observó que la excreción renal de Xyrem® se duplicó tras la administración simultánea de ibuprofeno y Xyrem®.

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para su uso en un método de administración de forma segura de GHB o una sal del mismo para tratar la somnolencia diurna excesiva, cataplejía, parálisis del sueño, apnea, narcolepsia, trastornos del tiempo de sueño, alucinaciones hipnagógicas, excitación del sueño, insomnio, o mioclonos nocturno en un paciente humano que ha tomado o tomará una dosis simultánea de valproato, dicho método comprendiendo:

10 administrar oralmente al paciente una cantidad reducida del GHB o sal del mismo en comparación con una dosis normal para disminuir los efectos aditivos del GHB o sal del mismo cuando se administra con valproato; en donde la cantidad de GHB o sal del mismo se reduce de un 10% a un 30% de la dosis normal para el paciente.
- 15 **2.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la reducción de la dosis de GHB puede tomarse para una o múltiples dosificaciones de GHB.
- 20 **3.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el paciente padece de narcolepsia.
- 25 **4.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el GHB o una sal del mismo se administra en dos dosis por noche.
- 30 **5.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde una o ambas de las dosis múltiples pueden reducirse para presentar un perfil de administración más seguro.
- 35 **6.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el GHB o una sal del mismo es la sal de sodio, calcio, potasio o magnesio.
- 40 **7.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la dosis normal de GHB o una sal del mismo está entre 4,5 y 9,0 g/día.
- 45 **8.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el valproato está en forma ácida, en forma de sal, o una mezcla de los dos.
- 50 **9.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el método comprende determinar si el paciente ha tomado o tomará una dosis simultánea de valproato.
- 55 **10.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el GHB o la sal del mismo se prepara como una formulación que tiene una concentración de entre 350 a 750 mg/ml.
- 60 **11.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el GHB o la sal del mismo se prepara como una formulación que tiene una concentración de entre 450 y 550 mg/ml.
- 65 **12.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el GHB o la sal del mismo se prepara como una formulación que tiene un pH entre 6-10.
- 70 **13.** Gamma-hidroxibutirato (GHB) o una sal del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el GHB o la sal del mismo se prepara como una formulación que tiene un pH entre 6,5 y 8.

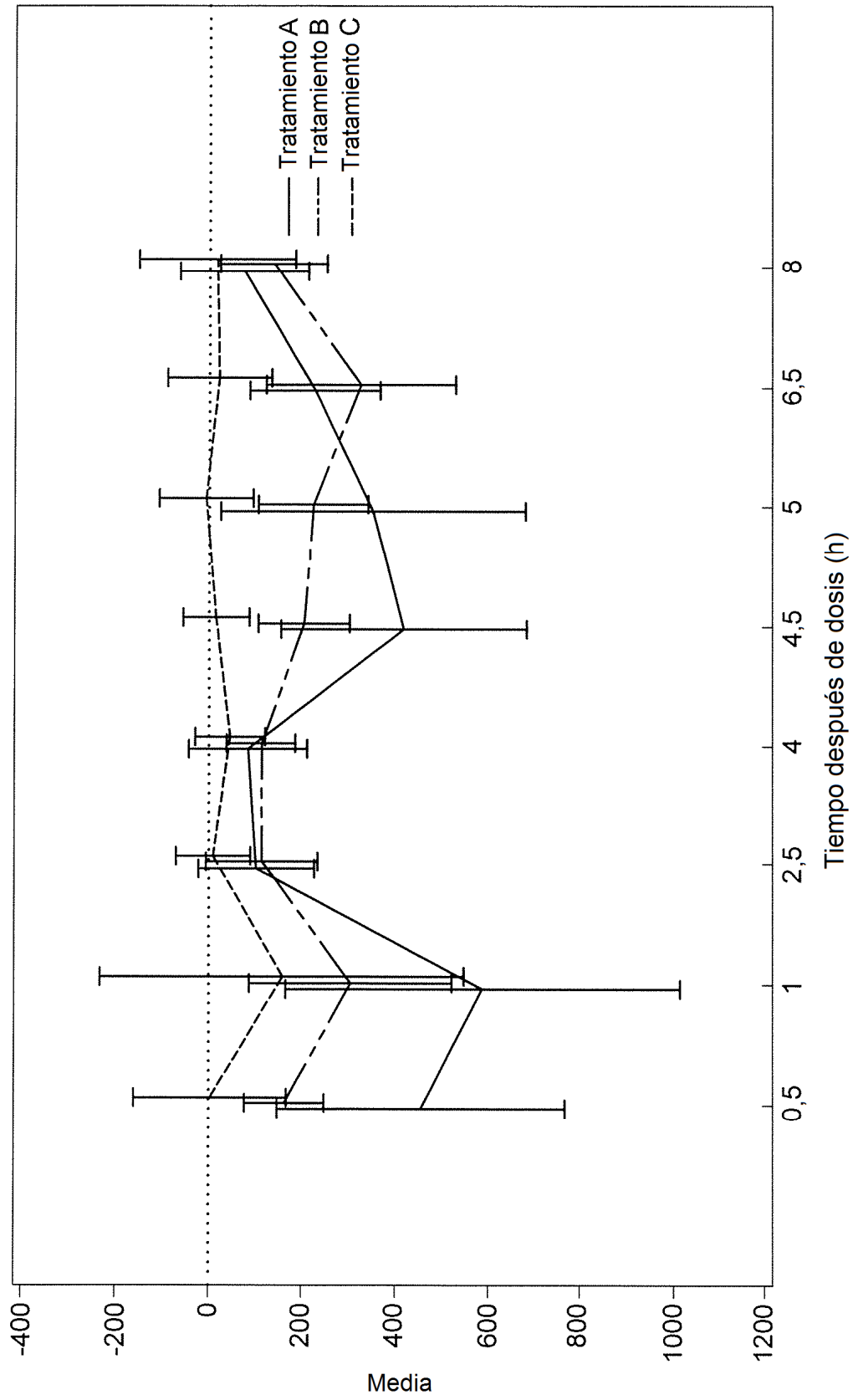


FIG. 1

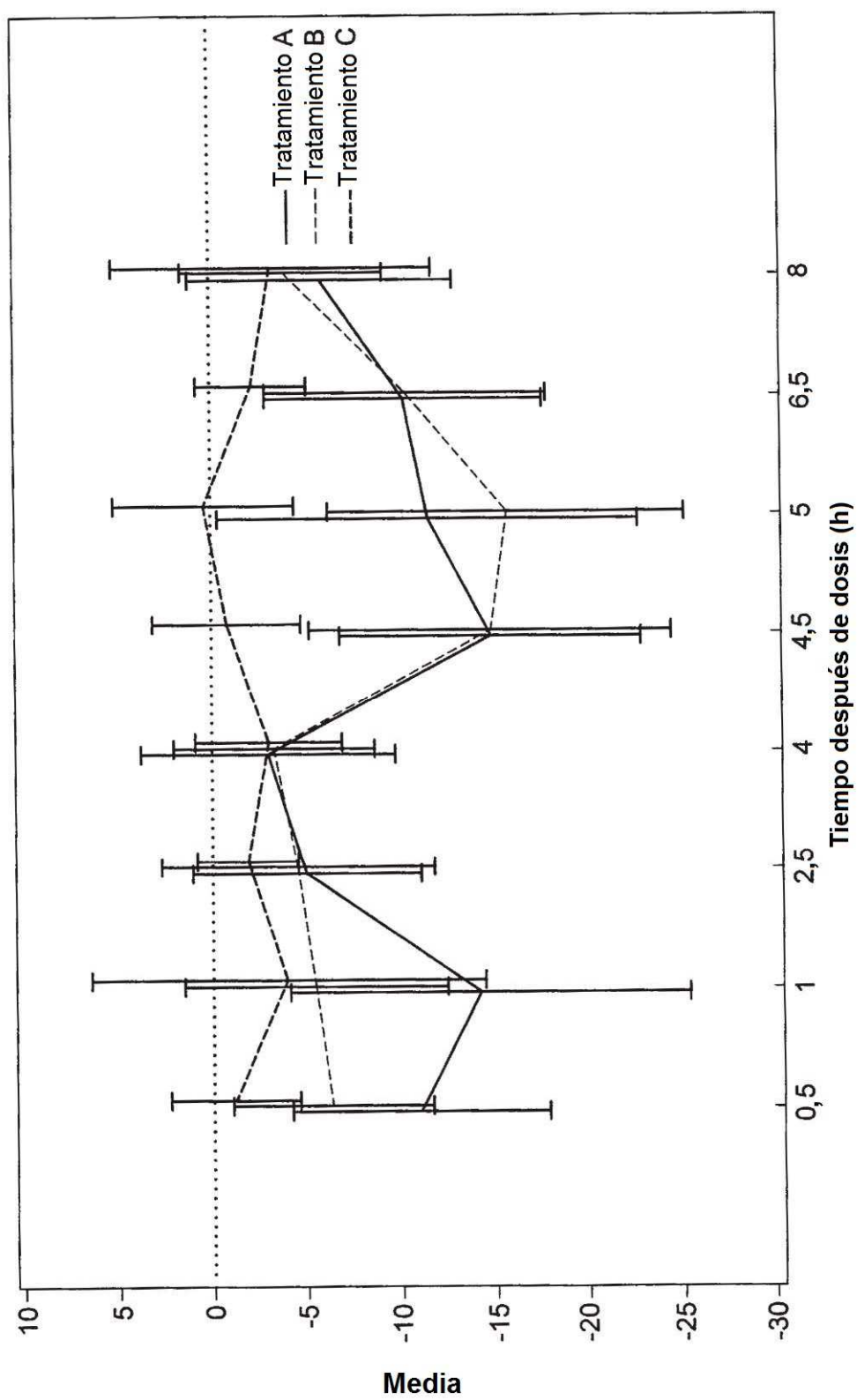


FIG. 2

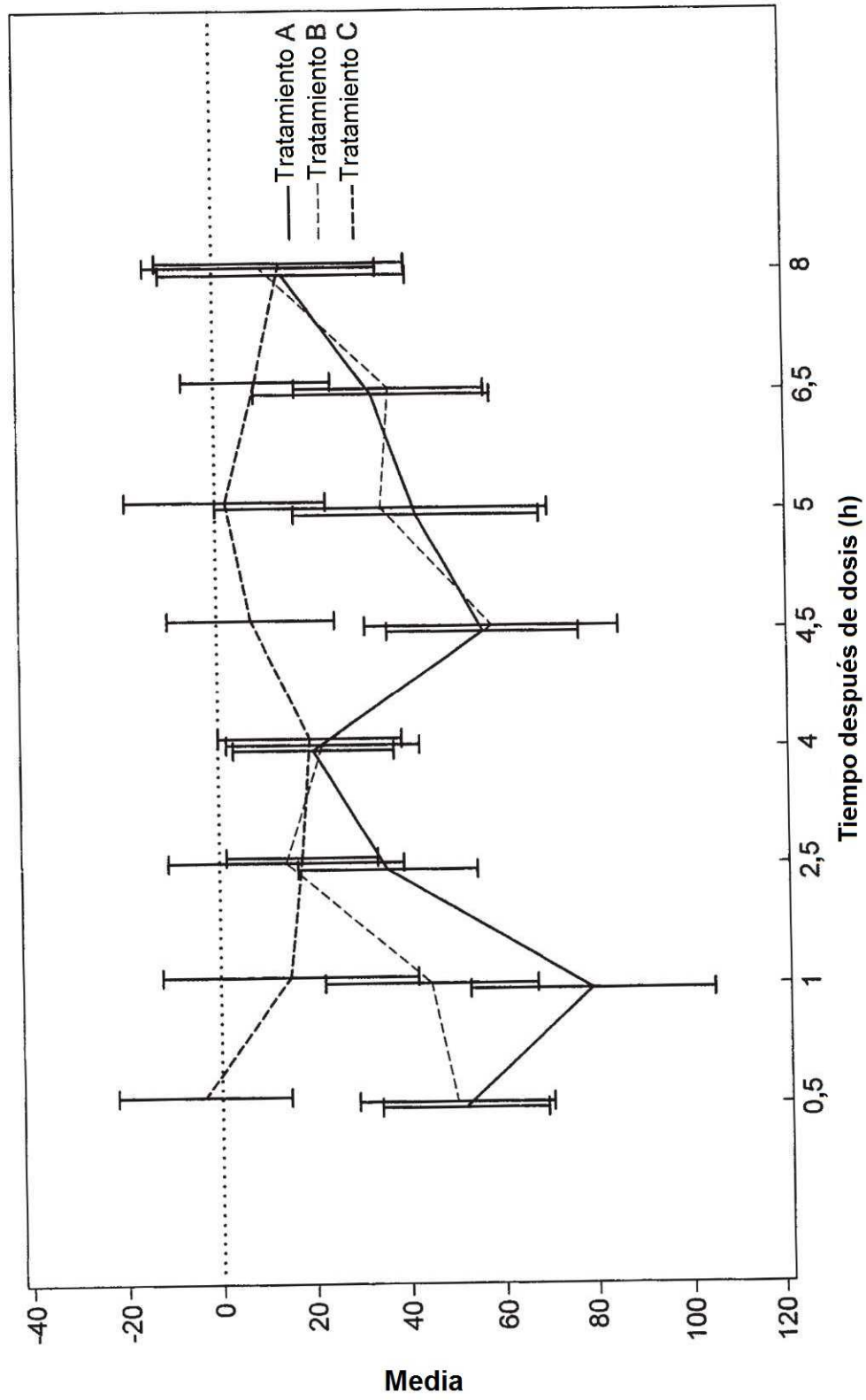


FIG. 3

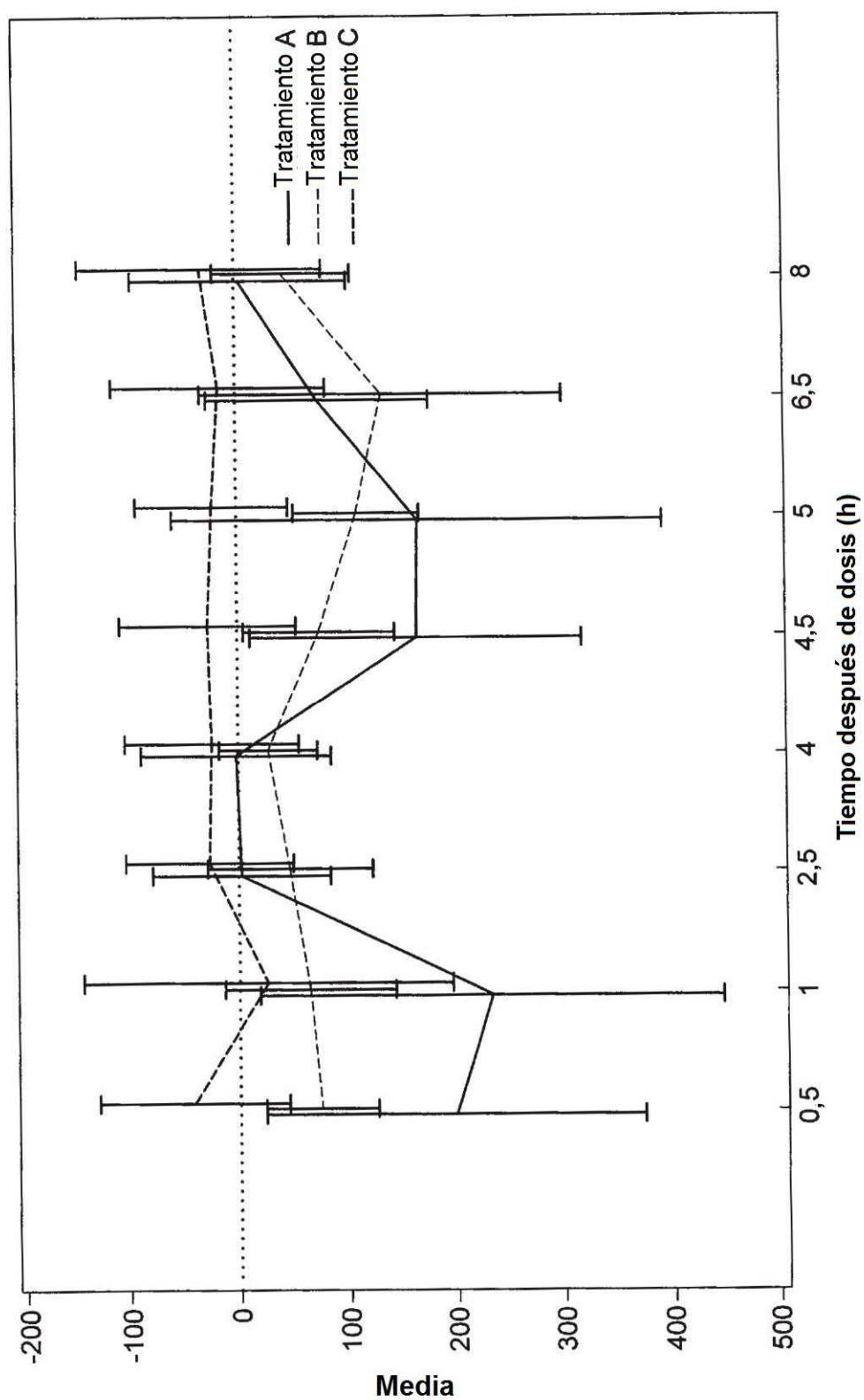


FIG. 4

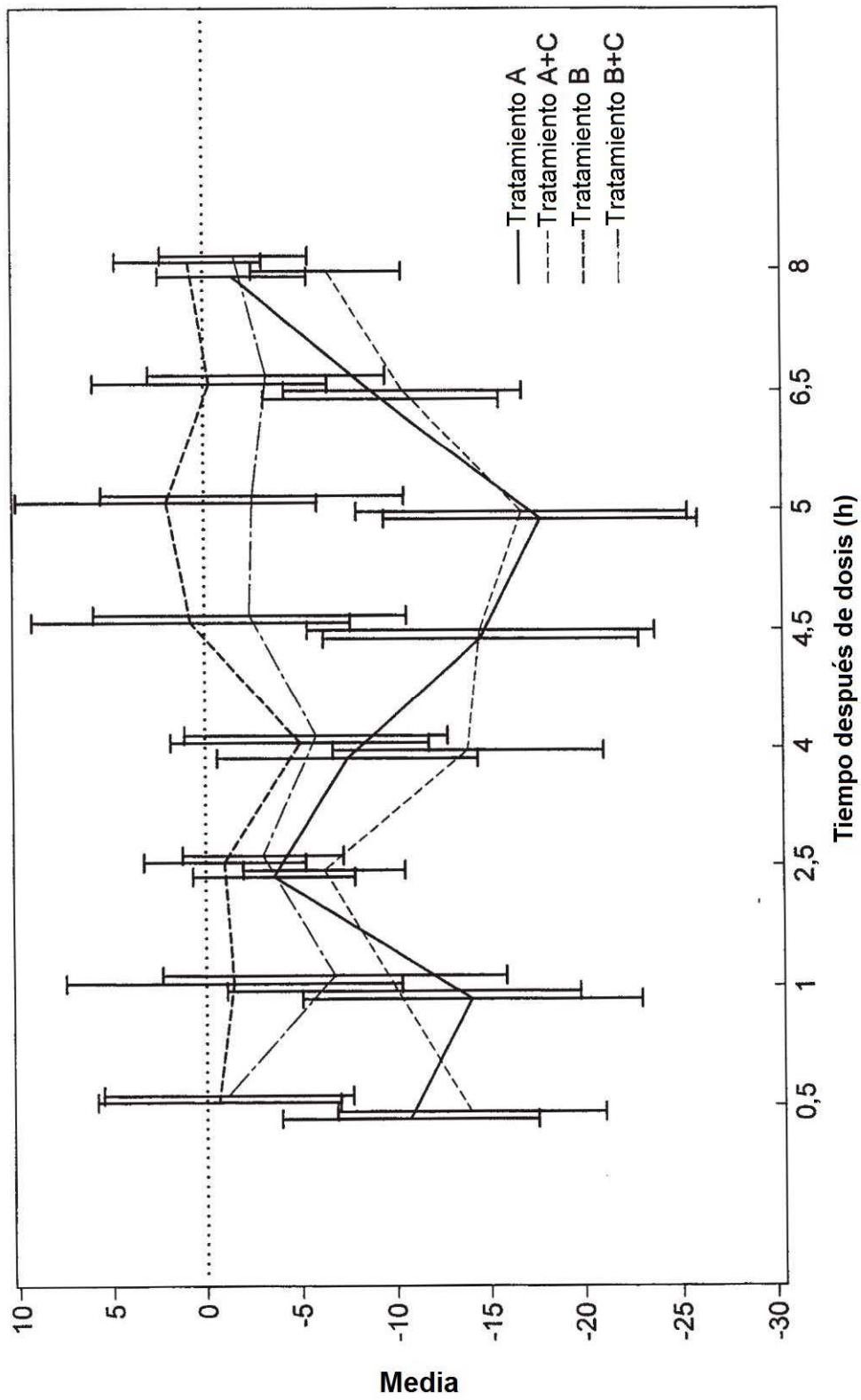


FIG. 5

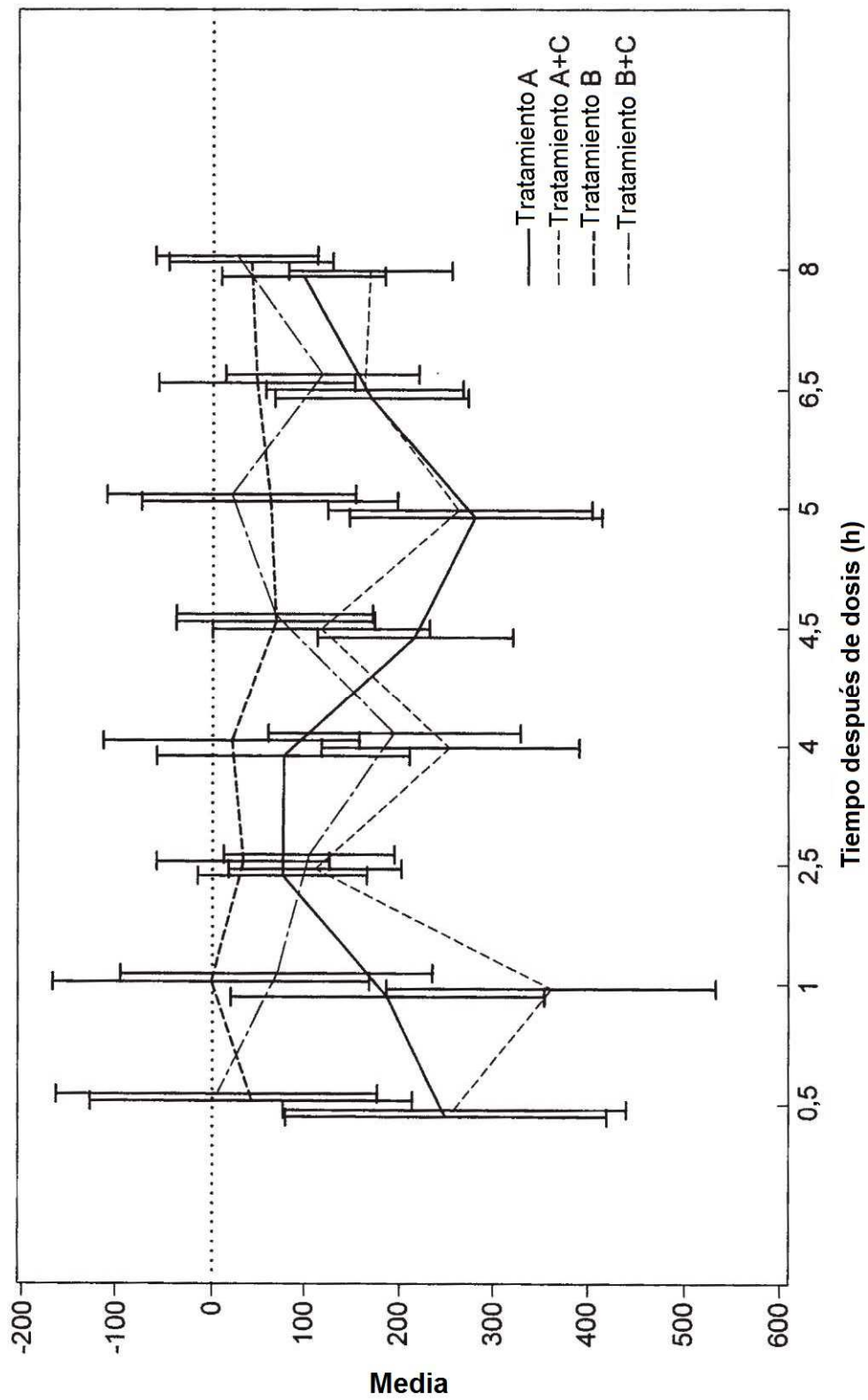


FIG. 6

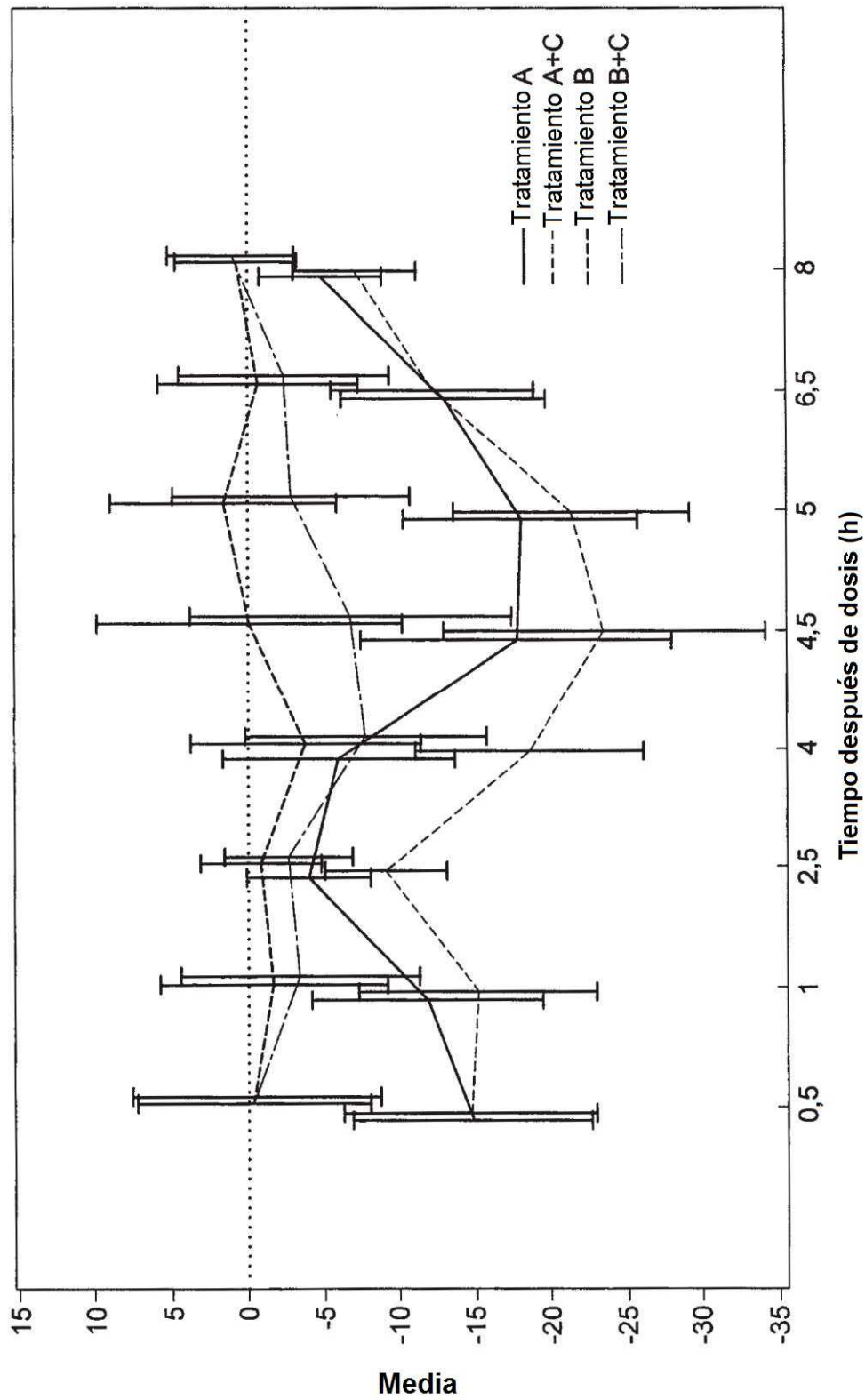


FIG. 7

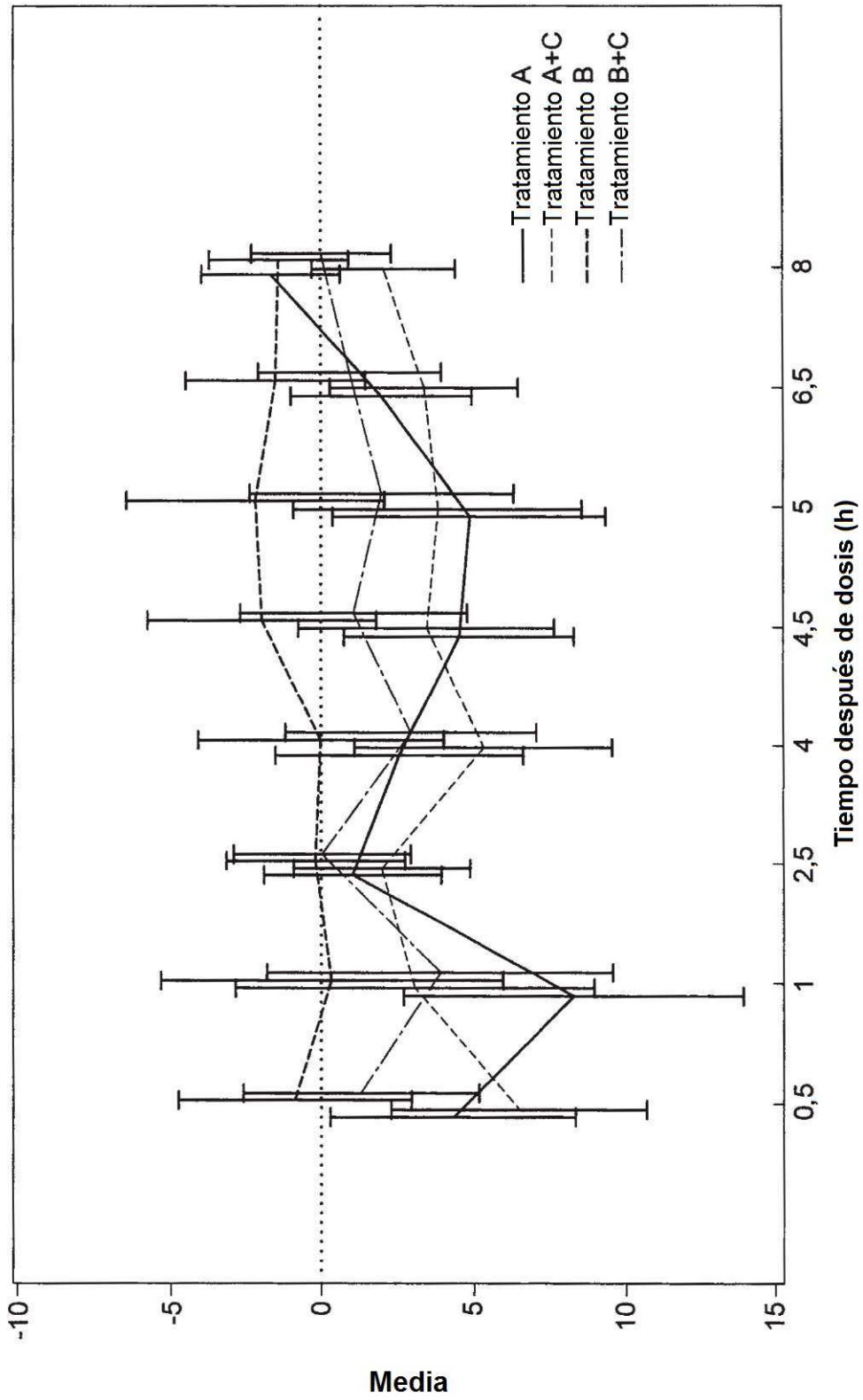
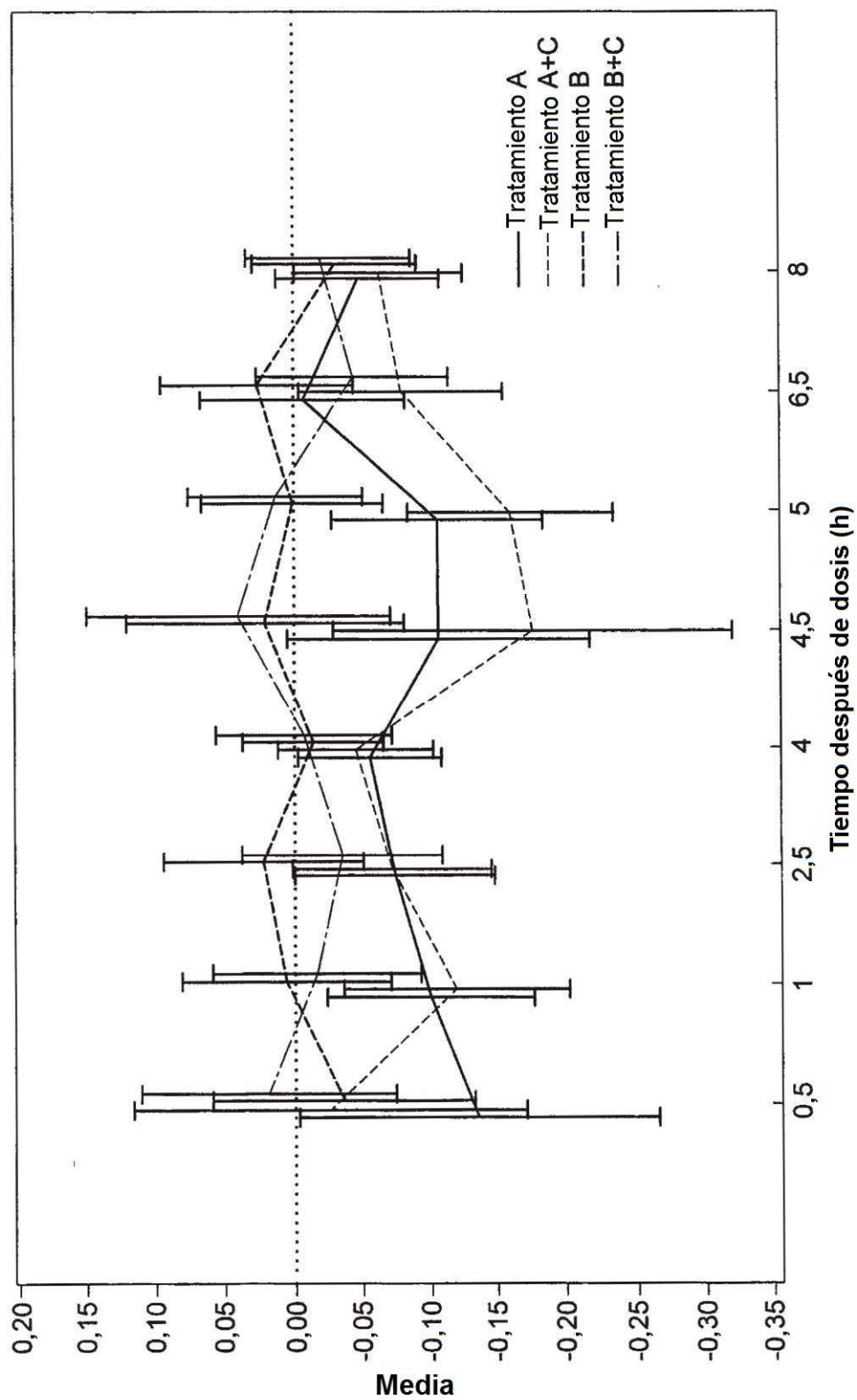


FIG. 8

**FIG. 9**

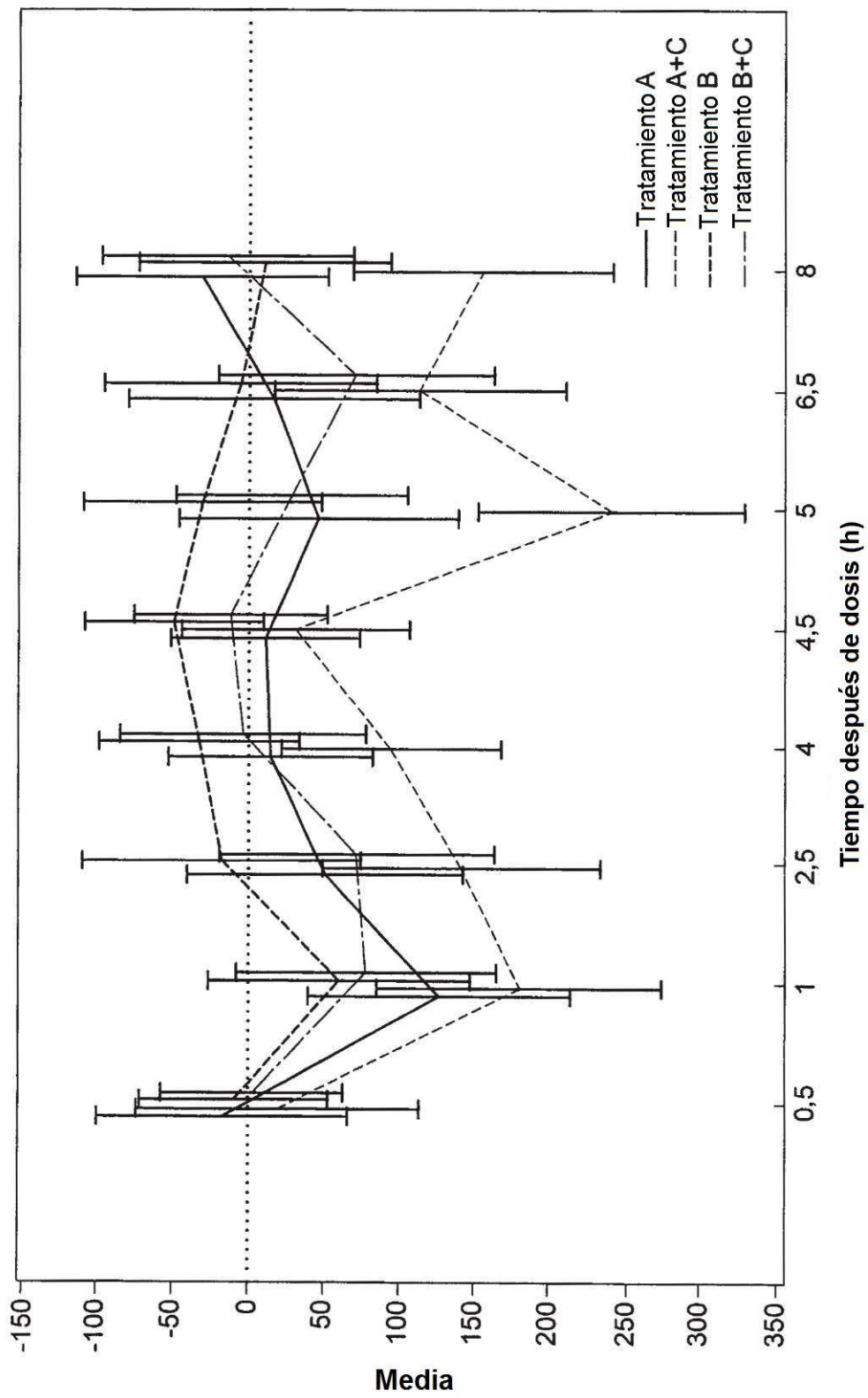


FIG. 10