

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 536**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2017** **PCT/IB2017/054740**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.03.2018** **WO18037306**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2017** **E 17772094 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2025** **EP 3518975**

54 Título: **Formulación que comprende fenfluramina y cannabidiol y su uso en el tratamiento de las convulsiones**

30 Prioridad:

24.08.2016 US 201662379183 P
05.06.2017 US 201762515383 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.06.2025

73 Titular/es:

ZOGENIX INTERNATIONAL LIMITED (100.00%)
Windlesham Campus, Sunninghill Road
Windlesham, Surrey GU20 6PP, GB

72 Inventor/es:

FARR, STEPHEN J. y
BOYD, BROOKS

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 3 029 536 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación que comprende fenfluramina y cannabidiol y su uso en el tratamiento de las convulsiones

CAMPO DE LA INVENCION

5 Esta invención se refiere en general al campo de la química farmacéutica y más en particular a combinaciones de fármacos que inhiben la formación de metabolitos que actúan sobre un receptor 5-HT_{2B} y de este modo reducen los efectos secundarios adversos; y más en particular la combinación de fenfluramina con fármacos que inhiben la formación de norfenfluramina.

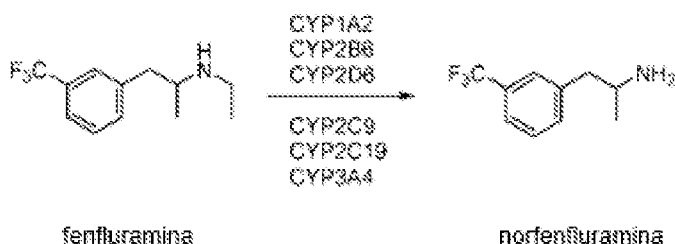
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El descubrimiento de fármacos eficaces contra las epilepsias refractarias es un reto formidable. Las etiologías subyacentes son variadas y poco conocidas. Muchos fármacos antiepilépticos ("FAE") son ineficaces o incluso están contraindicados porque exacerban los síntomas. A menudo, sus mecanismos de acción pueden ser complejos y están incompletamente caracterizados. De ahí que sea difícil predecir la eficacia de los nuevos fármacos, incluso de los que están estructuralmente relacionados con fármacos de los que se sabe que funcionan. Otra dificultad es que los pacientes que se inscriben en ensayos clínicos suelen ser tratados con múltiples fármacos que, aunque no eliminan las convulsiones, los mantienen relativamente estables. La capacidad de modificar su tratamiento es muy limitada, debido al riesgo de que su estado se deteriore y reaparezcan síntomas graves, a menudo potencialmente mortales.

No obstante, ha habido avances. Uno importante es la fenfluramina, que está resultando muy eficaz en el tratamiento de epilepsias refractarias, como el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West. El síndrome de Dravet, o epilepsia mioclónica grave en la infancia, es un síndrome epiléptico raro y maligno. Este tipo de epilepsia tiene una aparición precoz en niños previamente sanos, y es refractaria a la mayoría de los FAE convencionales. Del mismo modo, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West son enfermedades graves que también son refractarias a los tratamientos convencionales. Antes de la fenfluramina, había pocas opciones de tratamiento para cualquiera de estas afecciones que fueran eficaces de forma fiable, y ninguna que pudiera eliminar las convulsiones por completo durante periodos prolongados.

25 La fenfluramina, también conocida como 3-trifluorometil-N-etilamfetamina, es la mezcla racémica de dos enantiómeros, la dexfenfluramina y la levofenfluramina. Aunque no se conoce del todo el mecanismo por el que reduce las convulsiones, la fenfluramina aumenta el nivel de serotonina, un neurotransmisor que regula el estado de ánimo, el apetito y otras funciones. Provoca la liberación de serotonina al interrumpir el almacenamiento vesicular del neurotransmisor e invertir la función del transportador de serotonina. También se sabe que actúa directamente sobre
30 los receptores 5HT, en particular 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C y 5HT7. No tiene efectos agonistas significativos sobre el receptor 5HT2B.

La fenfluramina se elimina del plasma por excreción renal y a través del metabolismo hepático en norfenfluramina por enzimas del citocromo P450 en el hígado, principalmente CYP1A2, CYP2B6 y CYP2D6, pero CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 también contribuyen a la eliminación de la fenfluramina. Véase la figura 7A. Dicho metabolismo incluye la escisión de un grupo N-etilo por las enzimas CYP450 para producir metabolitos des-etilados de norfenfluramina, como la norfenfluramina, tal como se muestra a continuación.



La fenfluramina se comercializó originalmente como agente anorexígeno bajo las marcas Pondimin, Ponderax y Adifax, pero se retiró del mercado estadounidense en 1997 tras los informes de valvulopatías cardíacas e hipertensión pulmonar, incluida una afección conocida como fibrosis cardíaca. Posteriormente se retiró de otros mercados de todo el mundo. La anomalía valvular distintiva que se observa con la fenfluramina es un engrosamiento de la valva y las cuerdas tendinosas.

Un mecanismo utilizado para explicar este fenómeno implica a los receptores de serotonina de las válvulas cardíacas, que se cree que ayudan a regular el crecimiento. Los receptores 5-HT2B son abundantes en las válvulas cardíacas humanas. Dado que la fenfluramina y su metabolito activo, la norfenfluramina, estimulan los receptores de serotonina, siendo la norfenfluramina un agonista 5-HT2B particularmente potente, esto puede haber provocado las anomalías valvulares encontradas en pacientes que consumen fenfluramina. En apoyo de esta idea está el hecho de que esta anomalía valvular también se ha producido en pacientes que consumen otros fármacos que actúan sobre los receptores 5-HT2B.

De forma más general, muchos fármacos muy eficaces están asociados, como la fenfluramina, a riesgos significativos debido a metabolitos activos que tienen efectos tóxicos. La naturaleza y gravedad de esos riesgos influyen mucho en la viabilidad de un fármaco como agente terapéutico, así como en su comerciabilidad, y hay muchos ejemplos de medicamentos muy eficaces que fueron retirados por problemas de seguridad.

- 5 Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de procedimientos de uso de la fenfluramina para tratar enfermedades y afecciones que responden a la fenfluramina, que reduzcan la exposición del paciente a metabolitos nocivos y, al mismo tiempo, mantengan niveles terapéuticamente eficaces de fenfluramina. También existe la necesidad de nuevos tratamientos para los síndromes epilépticos pediátricos refractarios que sean seguros y eficaces.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

- 10 Se proporcionan composiciones y procedimientos para reducir la exposición de un paciente a metabolitos nocivos de un fármaco utilizado para tratar a ese paciente. Por ejemplo, la divulgación proporciona procedimientos y composiciones para reducir la exposición a un metabolito de fármaco con actividad potencialmente nociva mediada por un receptor 5-HT_{2B}.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

- 15 La presente invención proporciona una combinación multifármaco que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y cannabidiol. Dicha combinación multifármaco puede utilizarse para prevenir, reducir o mejorar las convulsiones en un paciente diagnosticado de una enfermedad neurológica.

- 20 La presente invención también proporciona una formulación que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la prevención, reducción o mejora de las convulsiones en un paciente diagnosticado con una enfermedad neurológica, donde la formulación es para uso en administración simultánea o secuencial con cannabidiol.

- 25 La información técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la presente invención, que se define por medio de las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

En un aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para inhibir la producción de metabolitos nocivos en un individuo que está siendo tratado con un fármaco que se metaboliza en uno o más metabolitos nocivos, en los que el fármaco se coadministra con uno o más inhibidores metabólicos.

- 30 En una realización, el fármaco es fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y se coadministra con un inhibidor metabólico tal como el cannabidiol.

En otras realizaciones ejemplares, la fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se coadministra con cannabidiol y estiripentol, o cannabidiol y clobazam.

- 35 En una realización ejemplar, un agente activo de fenfluramina se coadministra con todos los estiripentol, cannabidiol y clobazam. En otro aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para tratar la epilepsia o una enfermedad neurológica relacionada mediante la coadministración a un individuo de fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores metabólicos.

En otras realizaciones, la enfermedad neurológica es el síndrome de Dravet, o el síndrome de Lennox Gastaut, o el síndrome de Doose, o el síndrome de West.

- 40 En otro aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para suprimir el apetito en un individuo coadministrando a un individuo fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en combinación con una cantidad eficaz de uno o más inhibidores metabólicos.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas para su uso en la práctica de los procedimientos individuales.

- 45 Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en la inhibición del metabolismo de un primer fármaco, cuyo primer fármaco se caracteriza por la formación de un metabolito con efectos adversos, la formulación que comprende:

un primer fármaco y un segundo fármaco en forma de inhibidor de la enzima CYP450,

por medio del cual el inhibidor de la enzima CYP450 modula a la baja la formación del metabolito del primer fármaco.

- 50 Otro aspecto de la invención es una formulación para su uso en el tratamiento de un paciente, la formulación que comprende:

un primer fármaco, cuyo primer fármaco se caracteriza por actuar sobre un receptor 5-HT, y además por formar un metabolito con efectos adversos conocidos que actúa sobre un receptor 5-HT2B; y

un segundo fármaco en forma de inhibidor de la enzima CYP450,

por el que el inhibidor del CYP modula a la baja la formación del metabolito del primer fármaco.

- 5 Otro aspecto de la invención es una formulación para su uso en la prevención, reducción o mejora de las convulsiones en un paciente diagnosticado con una enfermedad neurológica, la formulación que comprende:

un primer fármaco, cuyo primer fármaco se caracteriza por actuar sobre un receptor 5-HT, y la formación de un metabolito con efectos adversos conocidos que actúa sobre un receptor 5-HT2B; y

un segundo fármaco en forma de inhibidor del CYP,

- 10 por el que el inhibidor del CYP modula a la baja la formación del metabolito del primer fármaco.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el paciente es diagnosticado con una forma de epilepsia refractaria.

- 15 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la forma de epilepsia refractaria se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West.

Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en la supresión del apetito en un individuo, la formulación que comprende:

un primer fármaco, cuyo primer fármaco se caracteriza por actuar sobre un receptor 5-HT, y la formación de un metabolito con efectos adversos conocidos que actúa sobre un receptor 5-HT2B; y

- 20 un segundo fármaco en forma de inhibidor del CYP,

por el que el inhibidor del CYP modula a la baja la formación del metabolito del primer fármaco.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el primer fármaco es fenfluramina y el metabolito nocivo es norfenfluramina.

- 25 Otro aspecto de la invención es la formulación para su uso como se ha descrito anteriormente, en la que el uno o más inhibidores metabólicos es un inhibidor de CYP450.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor de CYP450 se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de CYP1A2, un inhibidor de CYP2B6, un inhibidor de CYP2C9, un inhibidor de CYP2C19, un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

- 30 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor de CYP es cannabidiol.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, que comprende además coadministrar al individuo una cantidad eficaz de un agente coterapéutico seleccionado del grupo que consiste en acetazolamida, barbituratos, beclomida, brivaracetam, bupropión, cinacalcet, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, divaloprex, acetato de eslicarbazepina, etadiona, etofenitina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lorazepam, mefenitina, metazolamida, meprobamato, metilfenobarbital, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, perampanel, piracetam, fenacetamida, feneturida, fensuximida, fenitoína, bromuro potásico, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, selectracetam, valproato sódico, estiripentol, sultiame, temazepam, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valnoctamida, valpromida, vigabatrina, zonisamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 40 Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en de inhibir el metabolismo de la fenfluramina, que se caracteriza por la formación de norfenfluramina, la formulación que comprende:

fenfluramina y un inhibidor de la enzima CYP450,

por medio del cual el inhibidor de la enzima CYP450 modula la formación descendente de norfenfluramina.

- 45 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el paciente es diagnosticado con una forma de epilepsia refractaria.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la forma de epilepsia refractaria se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West.

Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en la supresión del apetito en un individuo, la formulación que comprende:

una cantidad terapéuticamente eficaz de fenfluramina; y

un inhibidor del CYP;

5 por medio del cual el inhibidor del CYP modula la formación descendente de norfenfluramina.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor del CYP es un inhibidor del CYP450.

10 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor de CYP450 se selecciona del grupo que consiste en un inhibidor de CYP1A2, un inhibidor de CYP2B6, un inhibidor de CYP2C9, un inhibidor de CYP2C19, un inhibidor de CYP2D6 y un inhibidor de CYP3A4.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor de CYP es cannabidiol.

15 Otro aspecto de la invención es la formulación para uso como se ha descrito anteriormente, que comprende además una cantidad eficaz de un agente adicional seleccionado del grupo que consiste en acetazolamida, barbita, beclamida, brivaracetam, bupropión, cinacalcet, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, divaloprex, acetato de eslicarbazepina, etadiona, etofenitina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lorazepam, mefenitoína, metazolamida, metsuximida, metilfenobarbital, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, perampanel, piracetam, fenacetamida, feneturida, fensuximida, fenitoína, bromuro potásico, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, selectracetam, valproato sódico, estiripentol, sultiame, temazepam, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valnoctamida, valpromida, vigabatrina, zonisamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en la reducción de una dosis terapéutica de fenfluramina, la formulación que comprende:

fenfluramina; y

cannabidiol,

25 en la que la fenfluramina se utiliza en una cantidad que es al menos un 20% inferior a la dosis terapéutica necesaria para tratar al paciente por la indicación tratada.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina utilizada es al menos un 30% menor.

30 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina utilizada es al menos un 40% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina utilizada es al menos un 50% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina utilizada es al menos un 60% menor.

35 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina utilizada es al menos un 70% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para su uso descrita anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina administrada es al menos un 80% menor.

40 Otro aspecto de la invención es la formulación para su uso descrita anteriormente, en la que la cantidad de fenfluramina administrada es al menos un 90% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la indicación a tratar es la supresión del apetito.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la indicación a tratar es una epilepsia refractaria.

45 Otro aspecto de la invención es la formulación para su uso como se ha descrito anteriormente, en la que la epilepsia refractaria seleccionada es del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Doose.

Un aspecto de la invención es una formulación para su uso en la reducción de una dosis terapéutica de un primer fármaco, la formulación que comprende:

un primer medicamento; y

un segundo medicamento que es un inhibidor de la enzima CYP450,

- 5 en el que el primer fármaco se administra en una cantidad que es al menos un 20% inferior a la dosis terapéutica requerida cuando se utiliza para una indicación que se está tratando.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 30% menor.

- 10 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 40% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 50% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 60% menor.

- 15 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 70% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 80% menor.

- 20 Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que la cantidad de primer fármaco utilizado es al menos un 90% menor.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el primer fármaco es fenfluramina y la indicación a tratar es la supresión del apetito.

Otro aspecto de la invención es la formulación para el uso descrito anteriormente, en la que el inhibidor de la enzima CYP450 es cannabidiol y la indicación a tratar es una epilepsia refractaria.

- 25 Otro aspecto de la invención es la formulación para su uso como se ha descrito anteriormente, en la que la epilepsia refractaria seleccionada es del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Doose.

- 30 Estos y otros objetos, ventajas y características de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia al leer los detalles del tratamiento de la epilepsia o de una afección neurológica mediante la coadministración de fenfluramina o una sal farmacéuticamente equivalente de la misma con uno o más inhibidores metabólicos, como se describe más detalladamente a continuación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 35 La invención se comprende mejor a partir de la siguiente descripción detallada cuando se lee junto con los dibujos adjuntos. Se subraya que, de acuerdo con la práctica habitual, las distintas características de los dibujos no están a escala. Por el contrario, las dimensiones de las distintas características se amplían o reducen arbitrariamente para mayor claridad. Los dibujos incluyen las siguientes figuras

La Figura 1 es un diagrama de flujo en forma de tabla que detalla las evaluaciones y el muestreo de plasma en cada uno de los tres periodos de estudio durante el ensayo clínico detallado en el Ejemplo 1.

- 40 La Figura 2 consiste en dos gráficos de barras que muestran el impacto de la coadministración de fenfluramina con estiripentol, valproato y clobazam en los niveles plasmáticos sanguíneos de fenfluramina y norfenfluramina en individuos sanos, como se describe en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un diagrama de flujo que muestra el desarrollo del modelo de interacción farmacocinética de base fisiológica (PBPK DDI) descrito en el Ejemplo 2.

- 45 La Figura 4 es un esquema del modelo de interacción farmacocinética de base fisiológica (PBPK DDI) descrito en el Ejemplo 2.

Las Figuras 5A a 5E son gráficos de curso temporal que muestran los cambios en los niveles de analitos en plasma sanguíneo en pacientes a los que se administraron los siguientes fármacos solos o en combinación: fenfluramina (0,8mg/kg), estiripentol (2500 mg), clobazam (20 mg) o ácido valproico (25 mg/kg hasta un máximo de 1500 mg). La Figura 5A es un gráfico del curso temporal de los cambios en el plasma sanguíneo de fenfluramina y

norfenfluramina en individuos tratados con 0,8mg/kg de fenfluramina. La Figura 5B es un gráfico de curso temporal que muestra los cambios en los niveles plasmáticos sanguíneos observados de fenfluramina y norfenfluramina en individuos tratados con 0,8 mg de fenfluramina en combinación con 3500 mg de estiripentol, 20 mg de clobazam y 25 mg/kg (hasta un máximo de 1500 mg) de ácido valproico. En las Figuras 5A y 5B, los puntos de datos observados del estudio del Ejemplo 1 se superponen sobre curvas que representan los niveles de exposición predichos de fenfluramina y norfenfluramina generados al ejecutar el modelo PBPK DDI descrito en el Ejemplo 2. La Figura 5C es un gráfico de curso temporal que muestra los cambios en los niveles plasmáticos sanguíneos observados de clobazam en individuos que recibieron clobazam solo o en combinación con fenfluramina. La Figura 5D es un gráfico de curso temporal que muestra los cambios en los niveles plasmáticos sanguíneos observados de estiripentol en individuos a los que se administró estiripentol solo o en combinación con fenfluramina. La Figura 5E es un gráfico de curso temporal que muestra los cambios en los niveles plasmáticos sanguíneos observados de ácido valproico en individuos a los que se administró ácido valproico solo o en combinación con fenfluramina. En todas las Figuras 5C, 5D y 5E, los puntos de datos observados del estudio del Ejemplo 1 se superponen sobre una curva que representa los niveles predichos de clobazam, estiripentol o ácido valproico, respectivamente, generados por el modelo PBPK DDI descrito en el Ejemplo 2.

En la Figura 6 se compara el impacto observado (% de cambio relativo al AUC de STP/VPA/CLB₀₋₇₂) de la coadministración de fenfluramina con estiripentol, ácido valproico y clobazam en los niveles plasmáticos de estiripentol, ácido valproico y clobazam con el impacto en cada fármaco predicho por el modelo PBPK DDI descrito en el Ejemplo 2.

La Figura 7 consta de los gráficos 7A, 7B, 7C, 7D, 7E y 7F, cada uno de los cuales muestra los valores de aclaramiento para enzimas CYP450 específicas teniendo en cuenta tanto la excreción renal como el metabolismo hepático, e indica la contribución relativa al aclaramiento global, en base a informes bibliográficos y estudios de incubación con microsomas hepáticos humanos. Los valores de limpieza se escalan del siguiente modo: en blanco indica que no hay contribución, + indica que la contribución es mínima y ++ indica que la contribución es parcial. Los valores de inhibición e inducción reflejan la fuerza relativa de un agente sobre la actividad enzimática, basándose en informes bibliográficos y datos obtenidos de los resultados de estudios *in vitro*, así como en los Modelos Estático Básico y Mecanístico de la FDA, proporcionados por los inventores. Los valores de inhibición e inducción se escalan de la siguiente manera: en blanco indica que no hay efectos, 1 indica efectos débiles y 2 indica efectos fuertes.

DEFINICIONES

En el presente documento, el término "individuo" se refiere a un mamífero. Los mamíferos ejemplares incluyen, pero no se limitan a, seres humanos, animales domésticos (*por ejemplo*, un perro, un gato, o similares), animales de granja (*por ejemplo*, una vaca, una oveja, un cerdo, un caballo, o similares) o animales de laboratorio (*por ejemplo*, un mono, una rata, un ratón, un conejo, una cobaya, o similares). En ciertas realizaciones, el individuo es humano.

Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares se refieren a la obtención de un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención total o parcial de una enfermedad o síntoma de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de curación parcial o completa de una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. Como se utilizan en la presente memoria, los términos "tratar", "tratamiento", "terapéutico" o "terapia" no significan necesariamente la curación total o la abolición de la enfermedad o afección, e incluyen la inhibición de la formación de metabolitos de fármacos potencialmente nocivos. Cualquier alivio de los signos o síntomas no deseados de una enfermedad o afección, en cualquier grado, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación general de bienestar o el aspecto del paciente. "Tratamiento", como se utiliza en el presente documento, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir la aparición de la enfermedad en un individuo que puede estar predispuesto a padecerla pero al que aún no se le ha diagnosticado; (b) inhibir la enfermedad, es *decir*, detener su desarrollo; y (c) aliviar la enfermedad, es *decir*, provocar la regresión de la enfermedad.

Como se utiliza en la presente memoria, el término pKa se refiere al logaritmo negativo (p) de la constante de disociación ácida (Ka) de un ácido, y es igual al valor de pH en el que concentraciones iguales del ácido y su forma de base conjugada están presentes en solución.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "agente activo de fenfluramina" se refiere a un agente que es, al menos en parte, un equivalente funcional de la fenfluramina. En algunos casos, el agente activo de la fenfluramina es la propia fenfluramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunos casos, el agente activo de la fenfluramina es un derivado estructural de la fenfluramina. Por "derivado estructural" se entiende un compuesto derivado de un compuesto similar por medio de una reacción química. En algunos casos, el agente activo de fenfluramina es un análogo estructural de la fenfluramina, es *decir*, un compuesto que en teoría puede surgir a partir de otro compuesto si se sustituye un átomo o grupo de átomos por otro átomo o grupo de átomos, independientemente de si ese compuesto se ha sintetizado o podría sintetizarse mediante el uso de los procedimientos existentes. En algunos casos, el agente activo de fenfluramina puede ser un análogo estructural de la fenfluramina en el que uno o más átomos se sustituyen por isótopos tales como deuterio, ¹⁵N y ¹³C.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "enzima metabólica" se refiere a cualquier enzima o vía bioquímica que transforma una molécula en otra molécula, ya sea por modificación química, cambios conformacionales o asociación no covalente con otra especie química. La molécula resultante de la acción de una enzima metabólica se denomina "metabolito". Muchas enzimas metabólicas y sistemas enzimáticos son conocidos en el arte, incluyendo pero no limitado al citocromo P450 o CYP450 sistema enzimático que se encuentra en el hígado, y glucuronosiltransferasas que se encuentran en el citosol.

Como se utiliza en la presente memoria, el término "enzima metabolizadora de fenfluramina" se refiere a cualquier enzima endógena que actúa sobre un sustrato de fenfluramina o análogo de fenfluramina *in vivo* para producir norfenfluramina o un metabolito desalquilado de tipo norfenfluramina. Cualquier inhibidor conveniente de tales enzimas de metabolización puede ser utilizado en los procedimientos y composiciones individuos para bloquear el metabolismo del agente activo fenfluramina.

Como se utilizan en el presente documento, términos tales como "metabolitos no deseados", "metabolitos indeseables" y similares se refieren a metabolitos que no son deseados por cualquier motivo. "Metabolitos nocivos" son metabolitos que se asocian a uno o más efectos adversos. Ejemplos ilustrativos de metabolitos nocivos son los metabolitos desalquilados de la fenfluramina, tal como la norfenfluramina, que activa el receptor 5HT-2B y se asocia a la hipertrofia de las válvulas cardíacas. En general, los metabolitos nocivos pueden actuar a través de cualquier número de vías y pueden asociarse a cualquier número de efectos adversos.

Por "eliminación" se entiende el proceso de eliminación de una molécula del organismo, que incluye, entre otras, las vías bioquímicas que transforman la molécula en sus metabolitos y la eliminación renal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Antes de describir los presentes procedimientos y composiciones, debe entenderse que esta invención no se limita a los procedimientos y composiciones particulares descritos, dado que éstos pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento es sólo con el propósito de describir realizaciones particulares, y no pretende ser limitativa, dado que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio, a la décima de la unidad del límite inferior a menos que el contexto dicte claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de dicho intervalo también se divulga específicamente. La invención abarca todos los intervalos menores entre cualquier valor declarado o valor intermedio de un intervalo declarado y cualquier otro valor declarado o valor intermedio de ese intervalo declarado. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse o excluirse independientemente en el intervalo, y cada intervalo en el que uno, ninguno o ambos límites estén incluidos en los intervalos más pequeños también se engloba dentro de la invención, individuo a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos límites, los intervalos que excluyen uno o ambos límites incluidos también se incluyen en la invención.

A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece esta invención. Aunque en la práctica o ensayo de la presente invención pueden utilizarse procedimientos y materiales similares o equivalentes a los aquí descritos, a continuación se describen algunos procedimientos y materiales potenciales y preferentes. Todas las publicaciones mencionadas en la presente memoria se incorporan por referencia para divulgar y describir los procedimientos y/o materiales en relación con los cuales se citan las publicaciones. Se entiende que la presente divulgación sustituye a cualquier divulgación de una publicación incorporada en la medida en que exista una contradicción.

Cabe señalar que, tal como se utilizan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye una pluralidad de tales compuestos y la referencia a "el procedimiento" incluye la referencia a uno o más procedimientos y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Las publicaciones mencionadas en el presente documento se facilitan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo expuesto en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tiene derecho a ser anterior a dicha publicación en virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación facilitadas pueden diferir de las fechas de publicación reales, lo que puede requerir una confirmación independiente.

VISIÓN GENERAL

El concepto básico de la invención es proporcionar formulaciones y procedimientos de tratamiento mediante el uso de combinaciones de ciertos fármacos en los que un primer fármaco que tiene beneficios conocidos se metaboliza en un metabolito con efectos adversos, en los que el primer fármaco se administra con un segundo fármaco que inhibe el metabolismo del primer fármaco en el metabolito con efectos adversos.

La invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que cuando ciertos primeros fármacos que tienen metabolitos con efectos adversos se coadministran con ciertos segundos fármacos, la exposición del paciente a los metabolitos tóxicos se reduce mientras que la exposición al primer fármaco se mantiene dentro de los niveles terapéuticos. En una combinación ejemplar, el primer fármaco es un agente activo de fenfluramina, y el segundo fármaco es cannabidiol. Cuando se administra fenfluramina en combinación con cannabidiol, se modula a la baja la formación de norfenfluramina, mientras que la concentración plasmática en sangre de fenfluramina se mantiene dentro de los niveles terapéuticos. Además de la combinación multifármaco que comprende fenfluramina y cannabidiol, se contemplan otras realizaciones que se describen en el presente documento. Un objetivo general de la combinación de fármacos es posibilitar el tratamiento de pacientes para una serie de enfermedades y afecciones diferentes mediante el uso del primer fármaco y evitando al mismo tiempo los efectos secundarios adversos del metabolito del primer fármaco. Otra finalidad es proporcionar terapias combinadas en las que el segundo fármaco potencie la eficacia terapéutica del primero. Otro propósito es proporcionar terapias combinadas en las que el segundo fármaco proporcione beneficios terapéuticos además de los efectos terapéuticos proporcionados por el primer fármaco.

Los procedimientos y combinaciones multifármaco proporcionados por la presente invención y divulgados en el presente documento representan mejoras con respecto a la técnica anterior, en el sentido de que proporcionan la ventaja de mejorar la seguridad del paciente en comparación con los procedimientos y composiciones que emplean únicamente el primer fármaco. Además, ciertas realizaciones de los procedimientos y composiciones proporcionados por la presente invención permiten disminuir la dosificación del primer fármaco manteniendo una eficacia equivalente a la eficacia proporcionada por dosis más altas del primer fármaco cuando se administra como monoterapia. Además, ciertas realizaciones de los procedimientos y la combinación proporcionados por la presente invención permiten aumentar la dosificación del primer fármaco sin aumentar los riesgos de seguridad asociados con dosis más bajas del primer fármaco cuando se administra como monoterapia. Además, ciertas realizaciones de los procedimientos y composiciones proporcionados por la presente invención muestran una eficacia mejorada en relación con los procedimientos y composiciones que emplean sólo el primer fármaco. Por último, ciertas realizaciones de los procedimientos y composiciones proporcionados por la presente invención proporcionan efectos terapéuticos aparte de los efectos terapéuticos del primer fármaco.

COMBINACIONES DE VARIOS FÁRMACOS

Aspectos de la invención proporcionados por la presente divulgación incluyen combinaciones multifármaco en las que un primer fármaco que tiene beneficios terapéuticos conocidos y que se metaboliza en un metabolito con efectos adversos, se administra con un segundo fármaco que inhibe la formación del metabolito.

Los agentes terapéuticos útiles en las combinaciones multifármaco de la presente invención incluyen agentes activos de fenfluramina, entre los que se incluyen la fenfluramina y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se contemplan otros agentes terapéuticos, incluidos, entre otros, los análogos estructurales de la fenfluramina.

Como se ha comentado anteriormente, y sin estar limitado por la teoría, la fenfluramina es metabolizada por las enzimas del citocromo P450, incluyendo pero no limitado a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, y CYP3A4, en norfenfluramina. Como se ha comentado anteriormente, y sin estar ligado a la teoría, la norfenfluramina es un agonista 5HT2B y es probablemente responsable de los efectos adversos cardíacos y pulmonares asociados al fármaco. Esos efectos pueden reducirse o eliminarse administrando fenfluramina en combinación con segundos fármacos seleccionados que inhiban el metabolismo de la fenfluramina en norfenfluramina, lo que modula a la baja la producción de norfenfluramina. El resultado neto es aumentar la proporción de fenfluramina: valores AUC₀₋₇₂ de norfenfluramina de forma que disminuye significativamente la exposición del paciente a la norfenfluramina mientras se mantiene la fenfluramina dentro de los niveles terapéuticos. En las figuras 7A y 7B se presentan las contribuciones de determinadas enzimas a la eliminación total de estos compuestos.

De este modo, en un aspecto la divulgación proporciona una combinación multifármaco en la que una fenfluramina se coadministra con un segundo fármaco que inhibe el metabolismo de la fenfluramina en norfenfluramina por una o más enzimas CYP450. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de uno o más de los CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP1A2. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP2B6. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP2C9. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP2C19. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP2D6. En diversas realizaciones, el segundo fármaco es un inhibidor de CYP3A4.

Una gran variedad de fármacos antiepilépticos son inhibidores e inductores de vías metabólicas. Los efectos de los agentes seleccionados se presentan en las figuras 7C a 7F. El estiripentol y el clobazam se encuentran entre los fármacos antiepilépticos más utilizados para tratar el síndrome de Dravet. Stiripentol inhibe fuertemente CYP1A2, y CYP3A4, y también inhibe CYP2C9 y CYP2C19, aunque menos fuertemente. Véase la Figura 7C, basada en la revisión del informe público europeo de evaluación de Stiripentol de la Agencia Europea de Medicamentos (publicado por primera vez el 1 de julio de 2009) Tran *et al.*, Clin Pharmacol Ther. 1997 Nov; 62(5):490-504, y Moreland *et al.*, Drug Metab Dispos. 1986 Nov-Dec; 14(6):654-62. Clobazam es un inductor débil de CYP3A4. Véase Texto de etiquetado aprobado por la FDA para Onfi (clobazam) Comprimidos para uso oral (21 de octubre de 2011). Además, existen pruebas de que el clobazam inhibe fuertemente el CYP2D6. Véase la figura 7D.

El Ejemplo 1 describe un ensayo clínico en el que se estudiaron las interacciones farmacológicas entre la fenfluramina y los fármacos antiepilépticos estiripentol, clobazam y valproato en voluntarios sanos. Los resultados muestran que la coadministración de fenfluramina con estos tres fármacos redujo la exposición de los pacientes a la norfenfluramina en casi un 30%, mientras que aumentó la exposición a la fenfluramina en un factor de 1,67. Véase la figura 2. Estos resultados demuestran que la exposición del paciente a la norfenfluramina puede reducirse significativamente mediante la coadministración de fenfluramina con inhibidores metabólicos, mientras que la fenfluramina se mantiene dentro del intervalo normal.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona una combinación multifármaco en la que la fenfluramina se administra con estiripentol, clobazam y valproato.

El ejemplo 2 describe el desarrollo y la cualificación de un modelo farmacocinético de base fisiológica ("PBPK") para cuantificar las interacciones farmacológicas entre la fenfluramina y el estiripentol, el clobazam y el valproato. Véanse las figuras 3 y 4. Los resultados de las simulaciones del modelo muestran que la administración conjunta de fenfluramina con estiripentol solo, con clobazam solo y con estiripentol y clobazam juntos reduce significativamente la exposición de los pacientes a la norfenfluramina. Véase la figura 6.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona combinaciones multifarmacológicas en las que la fenfluramina se administra con un segundo fármaco seleccionado entre estiripentol, clobazam y la combinación de estiripentol y clobazam. En una realización ejemplar, la combinación multifármaco comprende fenfluramina coadministrada con estiripentol. En una realización ejemplar, la combinación multifármaco comprende fenfluramina coadministrada con clobazam. En una realización ejemplar, la combinación multifármaco comprende fenfluramina coadministrada con estiripentol y clobazam.

Recientemente, se ha demostrado que el cannabidiol ejerce efectos inhibidores sobre varias enzimas CYP450. Es un potente inhibidor de CYP1A2 (efecto dependiente del tiempo), CYP2B6 y CYP3A4, y también tiene efectos inhibidores sobre CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6. Véase la figura 7F.

El Ejemplo 3 detalla el refinamiento del modelo PBPK descrito en el Ejemplo 2 para proporcionar la capacidad de simular el impacto de la coadministración de fenfluramina con cannabidiol, solo o en combinación con otros fármacos, sobre la exposición a fenfluramina y norfenfluramina en pacientes a los que se coadministran dichos fármacos. El modelo se cualifica comparando los cambios en la exposición a la fenfluramina y norfenfluramina predichos por el modelo con los observados en voluntarios sanos.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona combinaciones multifármaco en las que un primer fármaco que es la fenfluramina se coadministra con un segundo fármaco que es el cannabidiol. Las combinaciones multifarmacológicas aquí divulgadas pueden incluir además uno o más fármacos adicionales además del primer y segundo fármacos. El tercer o más fármacos pueden ser un inhibidor metabólico que inhibe aún más la formación del metabolito nocivo del primer fármaco (agente terapéutico), ya sea por la misma enzima o vía metabólica o por una diferente a la del segundo, o un agente que proporciona beneficios terapéuticos adicionales, por ejemplo, aumentando la eficacia del primer fármaco o proporcionando beneficios terapéuticos adicionales, o un agente que es a la vez un inhibidor metabólico y que proporciona beneficios terapéuticos adicionales. Los fármacos de interés a este respecto incluyen, entre otros, acetazolamida, barboxaclona, beclamida, brivaracetam, bupropion, cinaclet, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, divaloprex, acetato de eslicarbazepina, etadiona, etotoína, felbamato, gabapentina, lacosamida, lorazepam, mefenitoína, metazolamida, metsuximida, metilfenobarbitol, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, perampanel, piracetam, fenacemida, feneturida, fensuximida, fenitoína, bromuro potásico, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, selectracetam, valproato sódico, estiripentol, sultiame, temazepam, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valnoctamida, valpromida, vigabatrina, zonisamida y sus sales farmacéuticamente aceptables.

PROCEDIMIENTOS

La presente divulgación proporciona procedimientos en los que un primer fármaco que tiene beneficios conocidos se metaboliza en un metabolito con efectos adversos, en los que el primer fármaco se administra con un segundo fármaco que inhibe la formación del metabolito. Anteriormente se han descrito ejemplos de medicamentos útiles para la invención.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona procedimientos de administración de un agente activo de fenfluramina a un individuo que lo necesita, *por ejemplo*, para el tratamiento de un huésped que padece una enfermedad o afección tratable mediante un agente activo de fenfluramina (como se describe con mayor detalle en el presente documento). Otro aspecto de los procedimientos del individuo es que el agente activo de fenfluramina se administra al individuo en combinación con un segundo fármaco que inhibe la formación de norfenfluramina.

En un aspecto, las combinaciones de varios fármacos proporcionadas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar a pacientes que padecen o han sido diagnosticados de una enfermedad o trastorno, o que experimentan síntomas para los que necesitan tratamiento, como los pacientes a los que se ha diagnosticado una encefalopatía epiléptica pediátrica, incluidos, entre otros, el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West, o pacientes que experimentan crisis epilépticas refractarias pediátricas, o pacientes

susceptibles de muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP), o pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, y obesidad. En un aspecto, las combinaciones de múltiples fármacos proporcionadas en la presente memoria pueden utilizarse para tratar, reducir o mejorar la frecuencia y/o gravedad de los síntomas asociados con dichas enfermedades o trastornos.

5 Por "en combinación con" o "junto con", se entiende que se administra una cantidad del inhibidor de la enzima de metabolización desde simultáneamente hasta aproximadamente 1 hora o más, p. ej, aproximadamente de 2 horas o más, aproximadamente de 3 horas o más, aproximadamente de 4 horas o más, aproximadamente de 5 horas o más, aproximadamente de 6 horas o más, aproximadamente de 7 horas o más, aproximadamente de 8 horas o más, aproximadamente de 9 horas o más, aproximadamente de 10 horas o más, aproximadamente de 11 horas o más, o
10 aproximadamente de 12 horas o más, aproximadamente de 13 horas o más, aproximadamente de 14 horas o más, aproximadamente de 15 horas, aproximadamente de 16 horas o más, aproximadamente de 17 horas o más, aproximadamente de 18 horas o más, aproximadamente de 19 horas o más, aproximadamente de 20 horas o más, aproximadamente de 21 horas o más, aproximadamente de 22 horas o más, aproximadamente de 23 horas o más, aproximadamente de 24 horas o más, antes o después del agente activo de fenfluramina. Es decir, en ciertas realizaciones, el agente activo de fenfluramina y el inhibidor de la enzima metabolizante se administran secuencialmente, por ejemplo, cuando el agente activo de fenfluramina se administra antes o después del inhibidor de la enzima metabolizante. En otras realizaciones, el agente activo de fenfluramina y el inhibidor de la enzima metabolizadora se administran simultáneamente, por ejemplo, cuando el agente activo de fenfluramina y el inhibidor de la enzima metabolizadora se administran al mismo tiempo como dos formulaciones separadas, o se combinan en una única composición que se administra al individuo. Independientemente de si el agente activo de fenfluramina y el inhibidor de la enzima metabolizadora se administran secuencial o simultáneamente, como se ilustra más arriba, o cualquier variación efectiva de los mismos, se considera que los agentes se administran juntos o en combinación a efectos de la presente invención. Las vías de administración de los dos agentes pueden variar, y a continuación se describen con más detalle vías de administración representativas.

25 En las realizaciones de la invención, se puede emplear cualquier dosis inhibidora de la enzima metabolizadora del inhibidor de la enzima metabolizadora. Las dosis de los inhibidores metabólicos específicos suelen estar dentro de un intervalo especificado, pero variarán en función de factores que incluyen, entre otros, la edad del paciente, su peso, su actividad metabólica CYP2C19 y la presencia y el grado de insuficiencia hepática. Dicha dosis es inferior a la dosis diaria de inhibidor de la enzima metabolizadora que provoca efectos secundarios indeseables.

30 De este modo, para el cannabidiol, una dosis de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, como menos de aproximadamente 0,5mg/kg/día, aproximadamente 0,6mg/kg/día, aproximadamente 0,7mg/kg/día, aproximadamente 0,75mg/kg/día, aproximadamente 0,8mg/kg/día, aproximadamente 0,9mg/kg/día, aproximadamente 1mg/kg/día, aproximadamente 2mg/kg/día, aproximadamente 4mg/kg/día, aproximadamente 5mg/kg/día, aproximadamente 7mg/kg/día, 9mg/kg/día, aproximadamente 1mg/kg/día, aproximadamente 2 mg/kg/día, aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 4 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 6mg/kg/día, aproximadamente 7 mg/kg/día, aproximadamente 8 mg/kg/día, aproximadamente 9 mg/kg/día, aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 12 mg/kg/día, aproximadamente 13 mg/kg/día aproximadamente 14 mg/kg/día, aproximadamente 15 mg/kg/día, aproximadamente 16 mg/kg/día, aproximadamente 17 mg/kg/día, aproximadamente 18 mg/kg/día, aproximadamente 19 mg/kg/día, aproximadamente 20 mg/kg/día, aproximadamente 21 mg/kg/día, aproximadamente 22 mg/kg/día, aproximadamente 23 mg/kg/día, aproximadamente 24 mg/kg/día, hasta aproximadamente 25 mg/kg/día.

Para el clobazam, la dosificación se ajusta a las directrices de la FDA, con dosis inicial, ajuste de dosis y dosis máxima en función del peso corporal del paciente, la tolerancia y la respuesta. De este modo, para el clobazam, una dosis de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, como por ejemplo aproximadamente 5 mg/día, aproximadamente 7,5 mg/día, aproximadamente 10 mg/día, aproximadamente 12,5 mg/día, aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 17,5 mg/día, 20 mg/día, 22,5 mg/día, 25 mg/día, 27,5 mg/día, 30 mg/día, 32,5 mg/día, 35 mg/día, 37,5 mg/día o 40 mg/día.

Para el estiripentol, la dosificación se ajusta a las directrices de la FDA, con dosis inicial, ajuste de dosis y dosis máxima en función de la edad corporal del paciente, la tolerancia y la respuesta. De este modo, para el estiripentol, una dosis de aproximadamente de 20 mg/kg/día a aproximadamente de 50 mg/kg/día, como aproximadamente de 20 mg/kg/día, aproximadamente de 21 mg/kg/día, aproximadamente de 22 mg/kg/día, aproximadamente de 23 mg/kg/día, aproximadamente de 24 mg/kg/día, aproximadamente de 25 mg/kg/día, aproximadamente de 26 mg/kg/día, aproximadamente de 27 mg/kg/día, aproximadamente de 28 mg/kg/día, aproximadamente de 29 mg/kg/día, aproximadamente de 30 mg/kg/día, aproximadamente de 31 mg/kg/día, aproximadamente de 32 mg/kg/día, aproximadamente de 33 mg/kg/día, 34 mg/kg/día, 35 mg/kg/día, 36 mg/kg/día, 37 mg/kg/día, 38 mg/kg/día, 39 mg/kg/día, 40 mg/kg/día, 41 mg/kg/día, 42 mg/kg/día, 43 mg/kg/día, 44 mg/kg/día, 45 mg/kg/día, 46 mg/kg/día, 47 mg/kg/día, 48 mg/kg/día, 49 mg/kg/día y 50 mg/kg/día.

Como se ha indicado anteriormente, las cantidades de dosificación del inhibidor de la enzima metabolizante pueden basarse en el peso del paciente o pueden preestablecerse en cantidades que variarán con el inhibidor, por ejemplo expresadas en microgramos/día, mg/día o g/día o expresadas como una dosis administrada con mayor o menor

frecuencia. En general, debe utilizarse para el paciente la dosis más pequeña que sea eficaz para inhibir el metabolismo del agente activo de la fenfluramina.

En general, los inhibidores conocidos tienen cantidades de dosificación recomendadas. Esas cantidades de dosificación recomendadas se proporcionan dentro de la versión más actual del Physician's Desk Reference (PDR) o <http://emedicine.medscape.com/> ambos de los cuales se incorporan aquí por referencia específicamente con respecto a cualquier inhibidor y más específicamente con respecto a las cantidades de dosificación recomendadas para esos fármacos inhibidores. En relación con la presente invención, el inhibidor puede usarse en la cantidad de dosificación recomendada o puede usarse en un intervalo de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 100 veces, o de aproximadamente 1/10 a aproximadamente 10 veces, o de aproximadamente 1/5 a aproximadamente 5 veces, o de aproximadamente 1/2 a aproximadamente el doble de la cantidad de dosificación recomendada, o cualquier cantidad incremental de 1/10 entre esos intervalos. En algunos casos, la dosis de fenfluramina puede determinarse en relación con la dosis del agente coterapéutico con el que se administra, de forma que la exposición del paciente a la fenfluramina permanezca dentro de un intervalo terapéutico mientras que la dosis del agente coterapéutico no supere los niveles recomendados y/o minimice o evite los efectos secundarios no deseados que se sabe que están asociados al agente coterapéutico. Por ejemplo, la dosis de fenfluramina puede calcularse en base a una relación molar o ponderal entre la fenfluramina y el agente coterapéutico. La dosis de fenfluramina puede establecerse de acuerdo con la dosis más baja que proporcione al paciente una exposición dentro de los niveles terapéuticos cuando la fenfluramina se administra con el agente coterapéutico. La dosis de fenfluramina puede establecerse de acuerdo con la dosis más alta que proporcione al paciente una exposición a la norfenfluramina que no supere los límites establecidos por la FDA o que resulte en un aumento del riesgo de que el paciente experimente uno o más efectos adversos graves.

En relación con la presente invención, la fenfluramina puede usarse en la cantidad de dosificación recomendada para la fenfluramina administrada en ausencia del agente coterapéutico, o puede usarse en un intervalo de aproximadamente 1/100 a aproximadamente 100 veces, o de aproximadamente 1/10 a aproximadamente 10 veces, o de aproximadamente 1/5 a aproximadamente 5 veces, o de aproximadamente 1/2 a aproximadamente el doble de la cantidad de dosificación recomendada, o cualquier cantidad incremental de 1/10 entre esos intervalos.

Dicho de otro modo y más concretamente, la fenfluramina puede utilizarse en el tratamiento de pacientes. Por ejemplo, la fenfluramina puede utilizarse en el tratamiento de pacientes con una forma de epilepsia tal como el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose u otras epilepsias refractarias y también puede utilizarse en la supresión del apetito. Sin embargo, en cualquier contexto en el que se utilice la fenfluramina, puede utilizarse en combinación con un inhibidor enzimático como el cannabidiol y reducir así la dosis de fenfluramina necesaria para obtener un resultado terapéuticamente eficaz y, lo que es más importante, reducir los efectos secundarios adversos de la fenfluramina.

La dosis terapéuticamente eficaz de fenfluramina se reduce cuando se combina con cannabidiol. Se espera que la reducción de la cantidad de la dosis terapéutica completa necesaria para obtener un efecto terapéutico deseado sea aproximadamente del 40% \pm 5%. Sin embargo, la reducción puede ser del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o más cuando la fenfluramina se combina con cannabidiol (cada uno \pm 5%).

Este descubrimiento de que tratar a los pacientes con la combinación de fenfluramina y cannabidiol permite reducir drásticamente la dosis de fenfluramina y, por lo tanto, hace posible tratar a una gama más amplia de pacientes con fenfluramina para una gama más amplia de indicaciones sin efectos adversos. Con esta combinación concreta, la inclusión del cannabidiol permite reducir la cantidad de norfenfluramina (que es el metabolito de la fenfluramina) a la que está expuesto el paciente, reduciendo así los efectos secundarios.

PREPARADOS FARMACÉUTICOS

También se proporcionan preparados farmacéuticos. En el presente documento, se entiende por preparados farmacéuticos las composiciones que incluyen uno o más compuestos (solos o en presencia de uno o más agentes activos adicionales) presentes en un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o incluido en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en mamíferos, tales como los humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se formula un compuesto de la invención para su administración a un mamífero.

La elección del excipiente vendrá determinada en parte por el principio activo, así como por el procedimiento concreto utilizado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona una preparación farmacéutica en la que el agente activo es un agente activo de fenfluramina, es decir, fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La forma de dosificación de un agente activo de fenfluramina empleado en los procedimientos de la presente invención puede prepararse combinando el agente activo de fenfluramina con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables,

portadores, adyuvantes y similares de una manera conocida por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. La forma de dosificación de un inhibidor de la enzima metabolizante empleado en los procedimientos de la presente invención puede prepararse combinando el inhibidor de la enzima con uno o más diluyentes farmacéuticamente aceptables, portadores, adyuvantes y similares de una manera conocida por los expertos en el arte de la formulación farmacéutica. En algunos casos, la forma farmacéutica del agente activo de fenfluramina y la forma farmacéutica de un inhibidor de la enzima metabolizadora se combinan en una única composición.

A título ilustrativo, el agente activo de fenfluramina y/o el inhibidor de la enzima de metabolización pueden mezclarse con portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales (es decir, vehículos) y utilizarse en forma de soluciones acuosas, aceites, emulsiones oleosas o líquidas, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, espolvoreados y similares. Dichas composiciones farmacéuticas contienen, en ciertas realizaciones, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90% en peso del agente activo de fenfluramina y/o el inhibidor de la enzima metabolizante, y más generalmente de aproximadamente 1% a aproximadamente 30% en peso del agente activo de fenfluramina y/o el inhibidor de la enzima metabolizante. Las composiciones farmacéuticas pueden contener portadores y excipientes comunes apropiados para el agente activo de fenfluramina o para los fármacos coadministrados con el agente de fenfluramina, incluyendo portadores adecuados para su uso con fármacos hidrosolubles, como almidón de maíz o gelatina, lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, fosfato dicálcico, cloruro sódico y ácido algínico, y portadores y excipientes adecuados para su uso con fármacos poco miscibles o inmiscibles en agua, como disolventes orgánicos, polímeros y otros. Los desintegrantes comúnmente utilizados en las formulaciones de esta invención incluyen croscarmelosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, almidón glicolato sódico y ácido algínico.

Las formulaciones particulares de las combinaciones multifármacos divulgadas en la presente memoria se presentan en forma líquida. El líquido puede ser una solución, una emulsión, un coloide o una suspensión, tal como una solución oral, una emulsión o un jarabe. En una realización ejemplar, la solución oral, emulsión, coloide o jarabe se incluye en un frasco con una pipeta graduada en términos de las cantidades de miligramos que se obtendrán en un volumen determinado de solución. La forma de dosificación líquida permite ajustar la solución para niños pequeños, que puede administrarse desde 0,1 mL hasta 50 mL y cualquier cantidad intermedia en incrementos de décimas de mililitro y, por tanto, administrarse en 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 mL, etc.

Una composición líquida consistirá generalmente en una suspensión, suspensión o solución del agente activo fenfluramina y/o el inhibidor de la enzima metabolizadora o sal farmacéuticamente aceptable en un portador(es) líquido(s) adecuado(s), por ejemplo, etanol, glicerina, sorbitol, disolvente no acuoso como polietilenglicol, aceites o agua, con un agente de suspensión, conservante, tensioactivo, agente humectante, aromatizante o colorante. Alternativamente, puede prepararse una formulación líquida a partir de un polvo reconstituible.

Las formulaciones particulares de la invención se presentan en forma sólida.

Las formulaciones particulares de la invención se presentan en forma de parche transdérmico.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción completa de cómo realizar y utilizar la presente invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención, ni que los experimentos que se exponen a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se ha procurado garantizar la exactitud de las cifras utilizadas (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

EJEMPLO 1

ESTUDIO DE INTERACCIÓN ENTRE MEDICAMENTOS: EFECTOS DE LA COADMINISTRACIÓN DE FENFLURAMINA CON ESTIRIPENTOL, CLOBAZAM Y VALPROATO SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE FENFLURAMINA Y NORFENFLURAMINA

Los efectos de la administración conjunta de un régimen de tres fármacos sobre el metabolismo de la fenfluramina y los niveles plasmáticos resultantes de la fenfluramina y su metabolito norfenfluramina se evaluaron en un ensayo clínico realizado en voluntarios sanos. A continuación se presentan los resultados provisionales.

A. Objetivos y diseño del ensayo

Se diseñó un estudio aleatorizado, abierto, de dosis única, cruzado de 3 vías para examinar los efectos de la coadministración de fenfluramina con un cóctel de tres fármacos compuesto por estiripentol, clobazam y valproato. Cada paciente fue tratado secuencialmente con tres regímenes de tratamiento, cada uno de ellos administrado individualmente, según seis secuencias de tratamiento diferentes que se asignaron aleatoriamente.

Agente	Dosis	Régimen A	Régimen B (régimen con estiripentol)	Régimen C
Fenfluramina	0,8 mg/kg	X	X	
Estiripentol	3.500 mg		X	X
Clobazam	20 mg		X	X
Valproato	25 mg/kg (≤ 1.500 mg)		X	X

Secuencia de tratamiento	Período 1	Período 2	Período 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	C	B	A
5	A	C	B
6	B	A	C

B. Selección de individuos

Los individuos se reclutaron a partir de un grupo existente de voluntarios o por medio de publicidad directa. Se excluyó del grupo de posibles participantes a los que habían participado en un estudio en los tres meses anteriores a la administración de la dosis. Se obtuvo del médico de atención primaria de cada individuo un historial médico completo de los 12 meses anteriores y se evaluó. A continuación, se evaluó a los pacientes con arreglo a los criterios de inclusión y exclusión que figuran a continuación. Las personas elegidas como participantes en el estudio se sometieron a una visita de cribado previa a su participación para reevaluar y confirmar el cumplimiento de dichos criterios.

1. Criterios de inclusión

1. Hombres sanos.
2. Mujeres sanas no gestantes y no lactantes.
3. Edad de 18 a 50 años, ambos inclusive.
4. Índice de masa corporal dentro del intervalo de 19,0 a 31,0 kg/mg² y un peso mínimo de 50,0 kg, ambos inclusive, en el momento del cribado, o si está fuera del intervalo, considerado no clínicamente significativo por el investigador.
5. Estén médicamente sanos y no padezcan ninguna enfermedad clínicamente significativa que, en opinión del investigador, impida su participación en el estudio, tales como trastornos endocrinos, renales, cardíacos, psiquiátricos, gastrointestinales, pulmonares o metabólicos significativos. Los individuos no deben presentar disfunción hepática.
6. No presentar anomalías clínicamente significativas en su perfil de laboratorio clínico que, en opinión del investigador, impidan la participación en el estudio, incluidas pruebas de función hepática fuera del intervalo normal.
7. Son no fumadores desde hace al menos 3 meses (esto incluye los cigarrillos electrónicos y los productos de sustitución de la nicotina) y dan negativo (<10 ppm) en una prueba de monóxido de carbono en el aliento en el cribado y el ingreso.
8. Debe comprometerse a utilizar un procedimiento anticonceptivo adecuado.
9. Las mujeres en edad fértil deben ser estériles quirúrgicamente (por ejemplo, oclusión tubárica, histerectomía, salpingectomía bilateral, según determine la historia clínica del individuo) o estériles congénitamente, o al menos 2 años después de la menopausia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar procedimientos anticonceptivos adecuados.

10. Ser capaz de hablar, leer y comprender el inglés lo suficiente como para permitir la realización de todas las evaluaciones del estudio.

11. Los individuos deben dar voluntariamente su consentimiento informado por escrito.

12. Los individuos, en opinión del Investigador, deben ser capaces de completar los procedimientos del estudio.

5 13. Debe estar dispuesto a cumplir los requisitos y restricciones del estudio.

Los criterios de inclusión 2 y 7 de la lista anterior se reevalúan al ingreso/predosis.

2. Criterios de exclusión

1. Mujeres en edad fértil, embarazadas o en periodo de lactancia.

2. Hombres con parejas embarazadas

10 3. Tener la presión arterial (PA) no controlada, *es decir*, el individuo tiene una PA sistólica en decúbito supino >160 mmHg o <90 mmHg, y/o una PA diastólica en decúbito supino >100 mmHg o <40 mmHg en el momento del cribado o del ingreso.

4. Tener una saturación de oxígeno <92% con aire ambiente.

5. Presenta hipersensibilidad o reacción idiosincrásica a la fenfluramina, estiripentol, clobazam o ácido valproico.

15 C. Evaluaciones

En la tabla del diagrama de flujo del ensayo que se presenta en la Figura 1 se ofrece una visión general de los procedimientos del estudio.

D. Resultados

20 Los resultados provisionales del estudio fármaco-fármaco (DDI) se muestran en la Figura 2. Los valores de AUC_{0-72} se calcularon a partir de los niveles de fenfluramina y norfenfluramina en plasma sanguíneo. El impacto de la exposición se expresa como una relación entre los valores de AUC_{0-72} determinados para los pacientes que reciben el tratamiento combinado y los valores de AUC_{0-72} determinados para los pacientes que reciben fenfluramina sola. Estos resultados muestran un aumento de la exposición de los pacientes a la fenfluramina en un factor de 1,66 y una disminución de la exposición a la norfenfluramina en un factor de 0,59 cuando la fenfluramina se administra conjuntamente con una combinación de estiripentol, clobazam y ácido valproico.

EJEMPLO 2

DESARROLLO Y CUALIFICACIÓN DE UN MODELO FARMACOCINÉTICO DE BASE FISIOLÓGICA ("PBPK") PARA PREDECIR LAS INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS

30 Se desarrolló un modelo farmacocinético de base fisiológica (PBPK) capaz de cuantificar las posibles interacciones entre fármacos (DDI) y facilitar la justificación de la dosis para los ensayos clínicos de fenfluramina (FEN), se cualificó y, a continuación, se utilizó para predecir el impacto de la coadministración de uno o más fármacos antiepilépticos (FAE), concretamente estiripentol (STP), ácido valproico (VPA) y clobazam (CLB).

A. Desarrollo del modelo

35 Véanse las figuras 3 y 4. Los modelos PBPK para los medicamentos concomitantes se desarrollaron refinando modelos PBPK publicados en la literatura; el modelo para fenfluramina se desarrolló *de novo* mediante el uso de propiedades básicas de la molécula (fracción no unida, pKa, etc.). Las interacciones farmacológicas se tuvieron en cuenta ajustando las eficiencias enzimáticas metabólicas simuladas en cada punto temporal simulado en función de la concentración de medicación concomitante en el hígado en ese punto temporal. Los modelos PBPK tuvieron en cuenta factores dependientes de la edad como el flujo sanguíneo, el volumen tisular, la tasa de filtración glomerular, la maduración del CYP, el aclaramiento intrínseco hepático y la biodisponibilidad. Cada modelo estaba compuesto por diez tejidos con perfusión limitada.

45 Los coeficientes tejido-plasma para el FEN y su metabolito norfenfluramina (norFEN) se calcularon integrando propiedades fisicoquímicas e *in vitro* como LogP, pKa y *fup*; Ver Xenobiotica (2013) 43:839. El FEN se eliminó por excreción renal y metabolismo hepático; el 76% del aclaramiento intrínseco hepático (CL_{int}) se convirtió en norFEN. Véase Arch Int Pharmacodyn Ther, (1982) 258:15, y J Pharmacy Pharmacol (1967) 19:49S.

El modelo PBPK de la STP se desarrolló por medio del perfeccionamiento de un modelo PBPK publicado, en el que la STP se eliminaba únicamente a través del metabolismo hepático. Véase Pharm Res (2015) 32:144. El perfeccionamiento consistió en incorporar al sistema una vía secundaria de eliminación renal. Tanto el modelo CLB

como el VPA PBPK se desarrollaron por medio del perfeccionamiento de modelos previamente publicados. Véase Pharm Res (2015) 32:144 y Eur J Pharm Sci (2014) 63:45.

- En cuanto a la interacción farmacológica, los efectos inhibidores del estiripentol y el clobazam sobre la eliminación del FEN se describieron mediante la inhibición reversible del metabolismo hepático mediado por CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, en base a las concentraciones hepáticas de los medicamentos concomitantes. El desarrollo del modelo se llevó a cabo en Berkeley Madonna (v 8.3.18).

El aclaramiento intrínseco hepático de FEN en combinación ($CL_{int, DDI}$) puede calcularse como

$$\frac{CL_{int, DDI}}{CL_{int}} = \frac{fm_{CYP1A}}{1 + \frac{C_{STP, lin}}{K_{i1A2}}} + \frac{fm_{CYP2D}}{1 + \frac{C_{CLB, lin}}{K_{i2D6}}} + \frac{fm_{OTRO}}{1 + \frac{C_{STP, lin}}{K_{i, otro}}} + fm_{CYP2C9}$$

Donde fm_{otros} incluye fm_{CYP3A4} y $fm_{CYP2C19}$.

10 B. Calificación del modelo

- El modelo se calificó comparando los cambios en la exposición a la fenfluramina y la norfenfluramina observados en el estudio descrito en el Ejemplo 1 anterior con los efectos predichos por el modelo. Las Figuras 5A a 5E muestran que los cambios predichos en los niveles plasmáticos sanguíneos de fenfluramina, norfenfluramina, estiripentol, clobazam y ácido valproico concuerdan estrechamente con los cambios observados en voluntarios sanos, demostrando así la solidez del modelo.

C. Efectos Previstos de la Coadministración de Fenfluramina con Uno o Ambos Clobazam y Stiripentol en los Niveles Plasmáticos Sanguíneos de Fenfluramina y Norfenfluramina

El modelo PBPK DDI se utilizó para predecir el impacto de la coadministración de fenfluramina con uno o ambos estiripentol y clobazam. Los resultados se presentan en la figura 6.

20 EJEMPLO 3

EXTRAPOLACIÓN Y REFINAMIENTO DEL MODELO PBPK PARA INCLUIR LOS EFECTOS DEL CANNABIDIOL EN LA EXPOSICIÓN A LA FENFLURAMINA

- El modelo desarrollado como se describe en el Ejemplo 2 se perfecciona aún más para proporcionar la capacidad de simular el impacto de la coadministración de FEN con cannabidiol (CBD), solo o en combinación con otros fármacos, sobre la exposición a la fenfluramina y la norfenfluramina. En particular, el modelo descrito en el Ejemplo 2 se modifica para tener en cuenta los efectos inhibidores del cannabidiol sobre las enzimas metabólicas que metabolizan la fenfluramina, es decir, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4, y la dependencia temporal de los efectos inhibidores del CBD sobre CYP1A2.

EJEMPLO 4

30 EXTRAPOLACIÓN Y REFINAMIENTO DEL MODELO PBPK PARA INCLUIR LOS EFECTOS DEL CANNABIDIOL EN LA EXPOSICIÓN A LA FENFLURAMINA

- Los efectos de la coadministración de un régimen de dos fármacos que comprende fenfluramina y cannabidiol sobre el metabolismo de la fenfluramina y los niveles plasmáticos resultantes de fenfluramina y su metabolito norfenfluramina se evalúan en un ensayo clínico con voluntarios sanos según el protocolo descrito en el Ejemplo 1, con la excepción de que el estiripentol y el clobazam se sustituyen por cannabidiol, administrado a una dosis de 10 mg/día y 25 mg/día, respectivamente. Los pacientes que reciben fenfluramina reciben una dosis de 0,2 mg/kg/día o de 0,8 mg/kg/día.

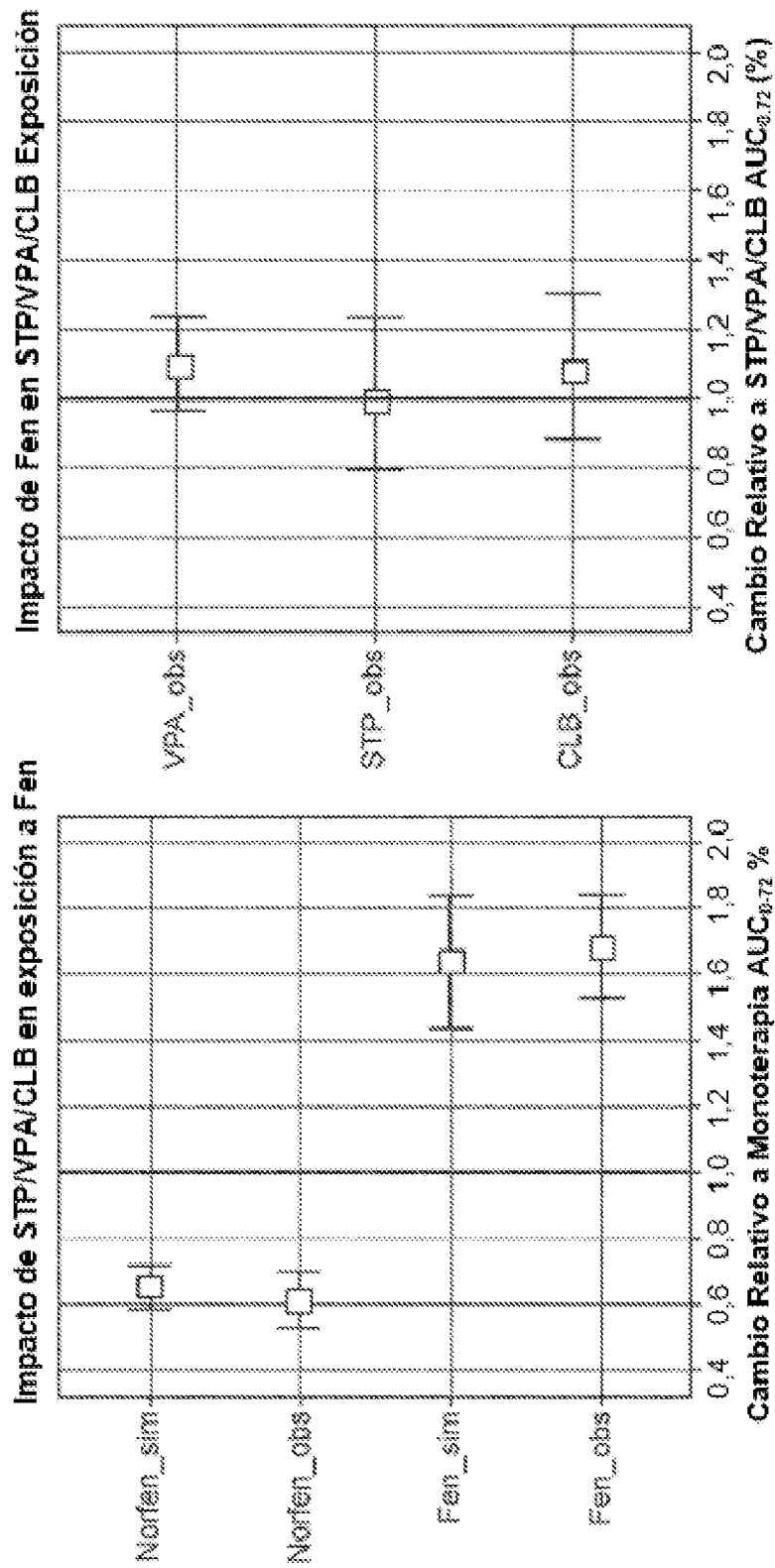
Lo anterior ilustra los principios de la invención. El alcance de la presente invención se plasma en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación multifármaco que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y cannabidiol.
- 5 2. La combinación multifármaco de la reivindicación 1 para su uso en la prevención, reducción o mejora de las convulsiones en un paciente diagnosticado con una enfermedad neurológica.
3. Una formulación que comprende fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en la prevención, reducción o mejora de las convulsiones en un paciente diagnosticado con una enfermedad neurológica, donde la formulación es para su uso en administración simultánea o secuencial con cannabidiol.
- 10 4. La combinación multifármaco de la reivindicación 1 o la combinación multifármaco para uso de la reivindicación 2 o la formulación para uso de la reivindicación 3 en la que el cannabidiol modula la formación descendente de norfenfluramina.
- 5 5. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en la que el paciente está diagnosticado de una forma de epilepsia refractaria.
- 15 6. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de la reivindicación 5, en la que la forma de epilepsia refractaria se selecciona del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y el síndrome de West.
7. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en la que el cannabidiol es para uso en una cantidad de 0,5 mg/kg/día a 25 mg/kg/día.
- 20 8. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en la que la formulación comprende además un agente coterapéutico seleccionado del grupo que consiste en acetazolamida, barbitona, beclamida, brivaracetam, bupropión, cinacalcin, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, divalproex, acetato de eslicarbazepina, etadiona, etofenitina, felbamato, gabapentina, lacosamida, lorazepam, mefenitoína, metazolamida, metisuximida, metilfenobarbital, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, oxcarbazepina, parametadiona, perampanel, piracetam, fenacetamida, fenetilidina, fensuximida, fenitoína, bromuro potásico, pregabalina, primidona, retigabina, rufinamida, selectracetam, valproato sódico, estiripentol, sultiame, temazepam, tiagabina, topiramato, trimetadiona, valproato, valpromida, vigabatrina, zonisamida y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 9. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en la que la fenfluramina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma se administra en una cantidad que es al menos un 20% inferior a una dosis terapéutica necesaria para obtener un resultado terapéuticamente eficaz en ausencia de cannabidiol.
- 30 10. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de la reivindicación 9, en la que la cantidad de fenfluramina administrada es al menos 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% o 90% menor que una dosis terapéutica requerida para obtener un resultado terapéuticamente eficaz en ausencia de cannabidiol.
- 35 11. La combinación multifármaco para uso o la formulación para uso de cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en la que la indicación a tratar es una epilepsia refractaria seleccionada del grupo que consiste en el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Doose.

Día de estudio	-28 to -2	-1	1																		2				3				4			
			Tiempo después de dosaje (h)																													
			Pre-dosaje																													
	Evaluación	Admisión	0	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	2,5	3	4	6	8	12	24	36	48	72	Llamada de seguimiento												
Evaluaciones Generales																																
Consentimiento informado	X																															
Inclusión/Exclusión	X	X																														
Historial Médico	X	X																														
Peso, Talla e IMC	X	X																														
Evaluación de vena	X																															
Prueba de respiración con mon. de carbono	X	X																														
Evaluación de fármaco	X	X																														
Prueba de alcoholemia	X	X																														
Prueba FBH (mujeres post menopáusicas)	X																															
CYP2D6 Genotipo (solo período 1)			X																													
Administración IMP			X																													
Evaluaciones de Seguridad																																
Examen de embarazo en orina	X	X																														
Examen físico	X	X																														
Laboratorio de seguridad	X		X															X	X													
C-SSRS	X																	X	X													
Análisis de orina	X	X																														
ECG	X																															
Signos Vitales	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X													
Efectos adversos	X																															
Medicación concomitante	X	X																														
Evaluaciones PK																																
Muestras de Plasma		X					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X												

FIG. 1



AUC_{0-72,obs} para todos los analitos se calculó mediante el uso de R (Versión 3.3.1)

FIG. 2

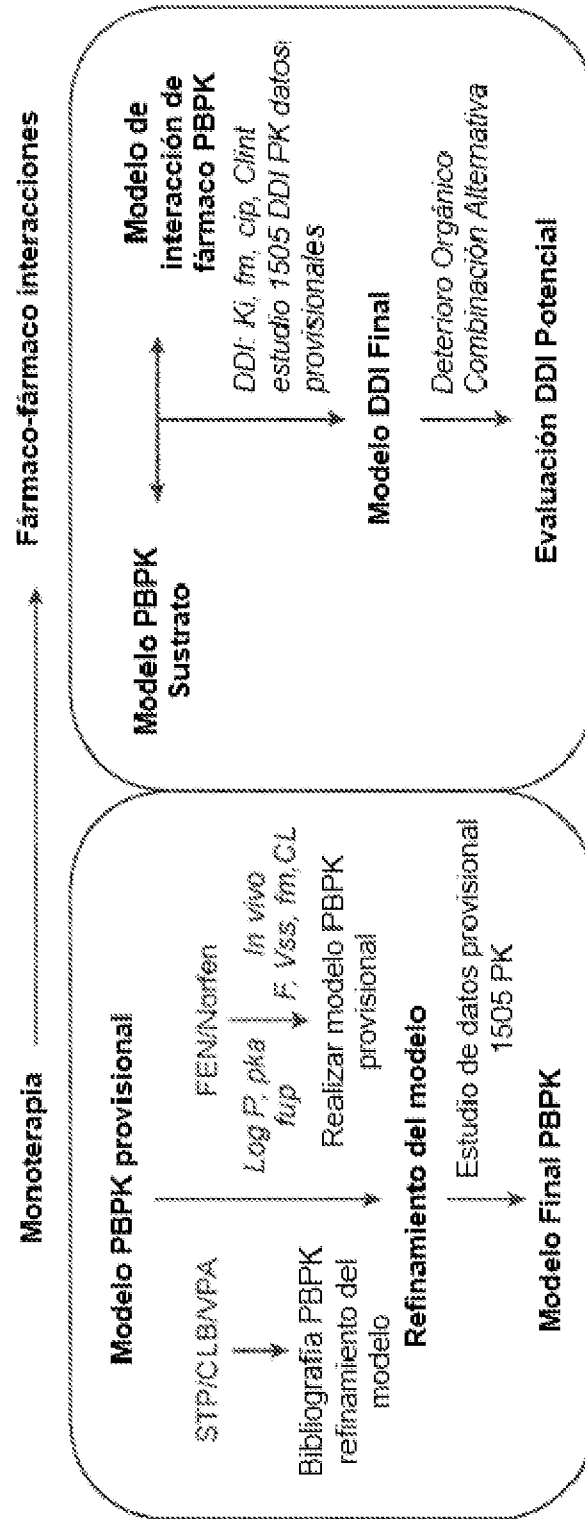


FIG. 3

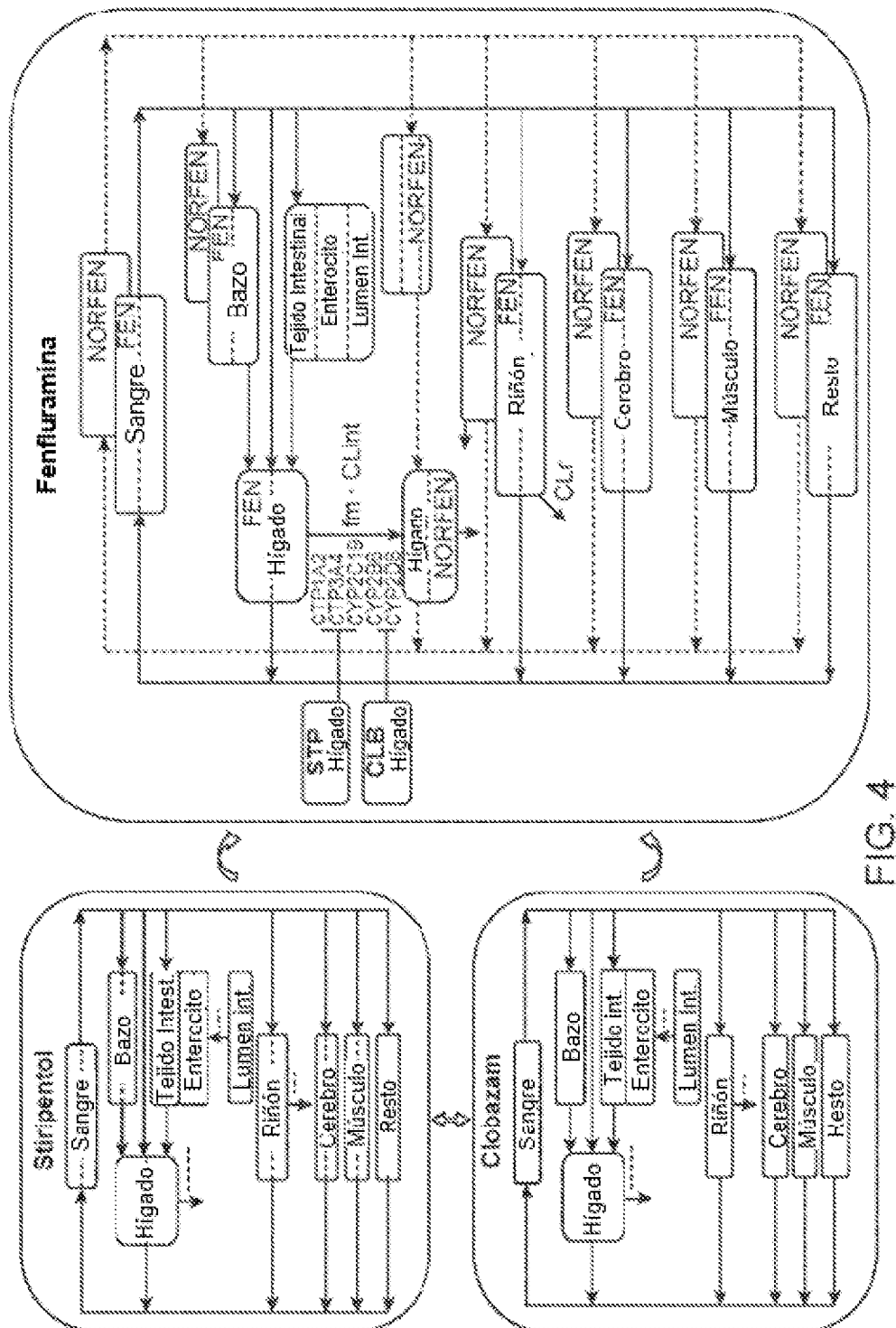
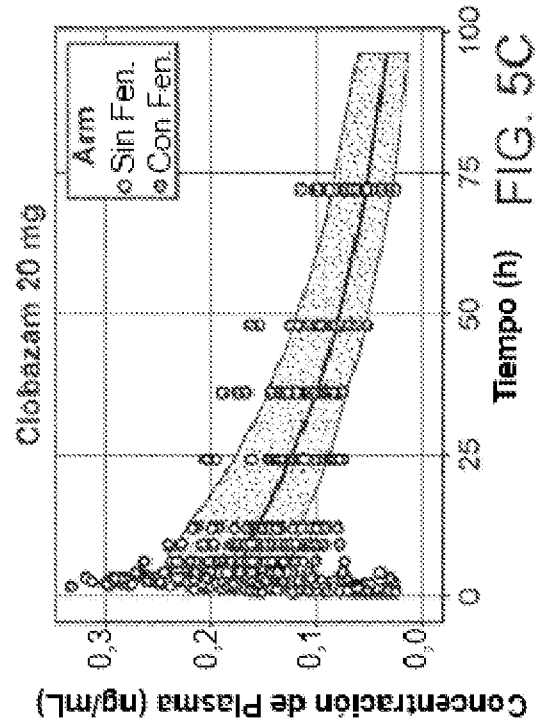
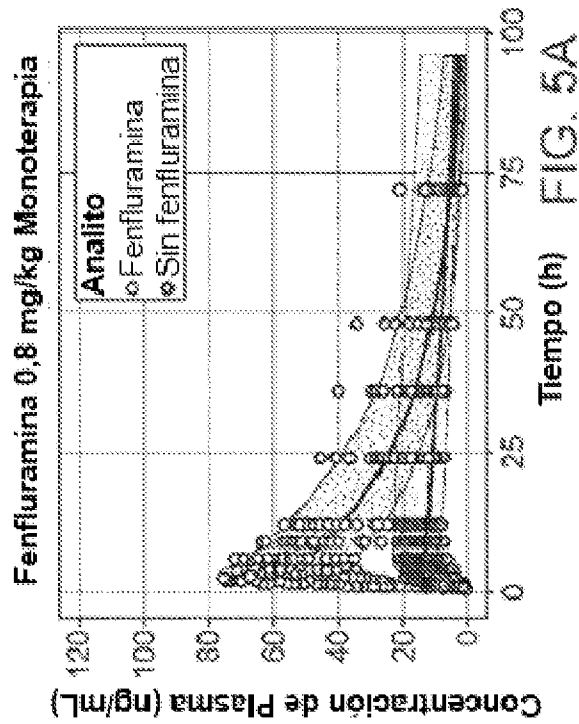
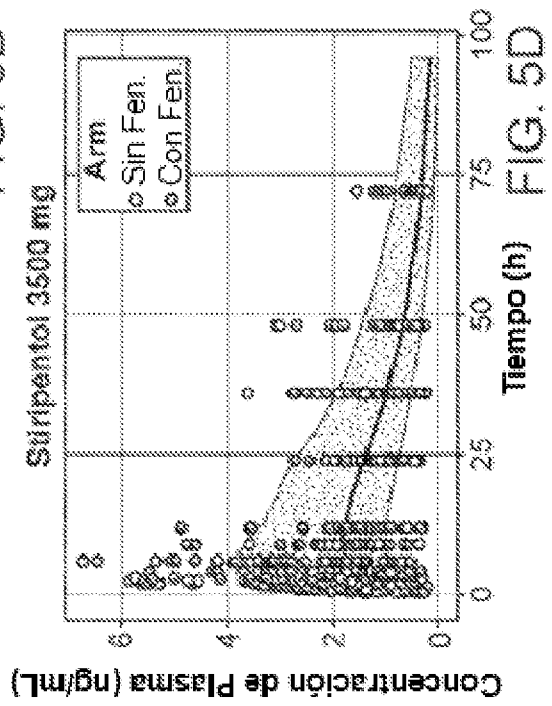
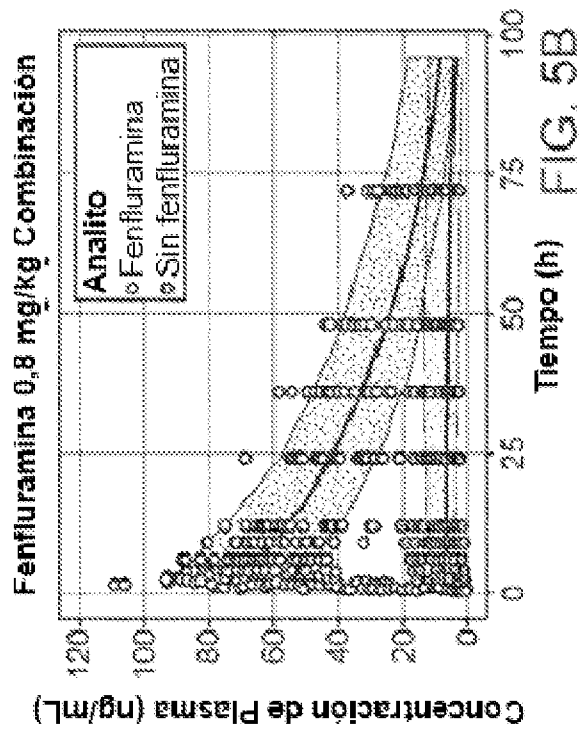


FIG. 4



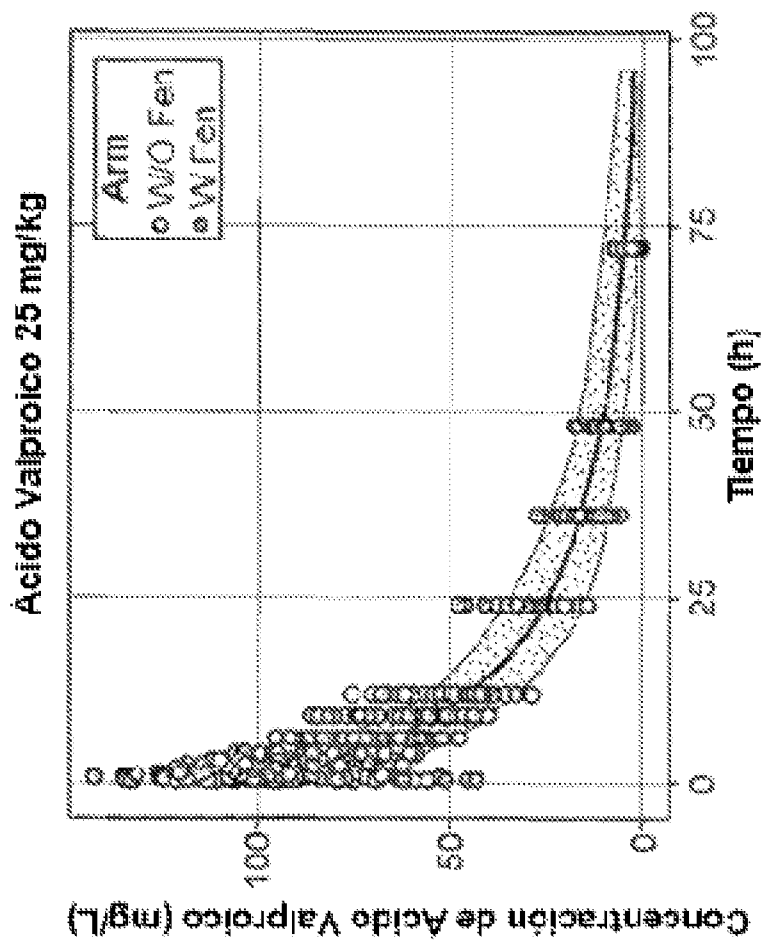


FIG. 5E

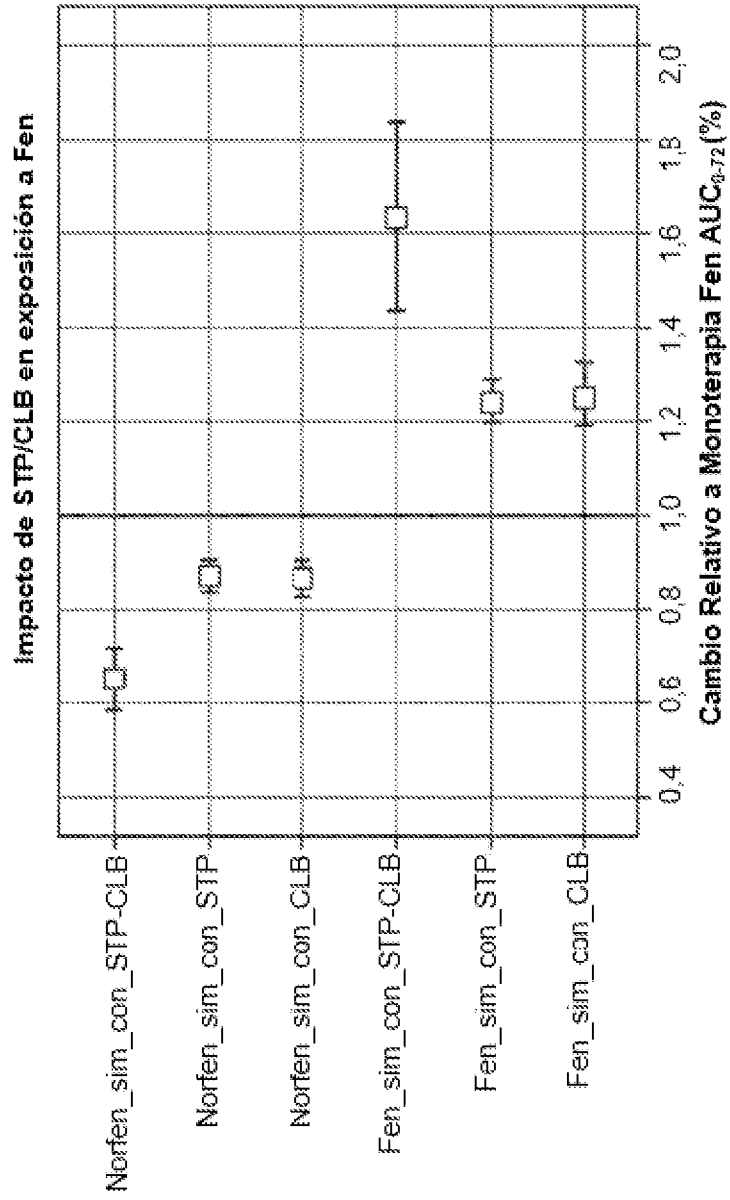


FIG. 6

Fenfluramina

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP1A2	++		
CYP2B6	++		1
CYP2C9	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6	++	1	
CYP3A4	+		1
Renal	++		

FIG. 7A

Norfenfluramina

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP2B6			1
CYP2D6		1	
CYP3A4			1

FIG. 7B

Stiripentol perfil de vía de depuración

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP1A2	+	2	
CYP2B6		2	
CYP2C9		1	Desconoci- do
CYP2C19	+(in vivo)	1	
CYP2D6		2	
CYP3A4		2	1
Renal y glucoronidas	++ (in vivo)		

FIG. 7C

Clobazam

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP2B6	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6		2	
CYP3A4	++		1
Renal	++		

FIG. 7D

N-desmetilclobazam

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP2C9		1	
CYP2C19	++		
CYP3A4			1
UGT1A4		1	
UGT1A6		1	
UGT2B4		1	
Renal	++		

FIG. 7E

Cannabidiol perfil de vía de depuración

Vía	Contribución	Inhibición	Inducción
CYP1A2		2 (dependiente de tiempo)	
CYP2B6		2	Ninguna (hasta 1µm)
CYP2C8		1	
CYP2C9	+	1	
CYP2C19	+	1	
CYP2D6		1	
CYP3A4	++	2	

FIG. 7F