

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 902 684**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/57 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)
A61P 25/12 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2013 PCT/US2013/056062**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **27.02.2014 WO14031792**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2013 E 13830765 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 2887944**

(54) Título: **Alopregnanolona para el tratamiento del estado epiléptico refractario**

(30) Prioridad:

21.08.2012 US 201261691545 P
15.03.2013 US 201361789491 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2022

(73) Titular/es:

SAGE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
215 First Street
Cambridge, MA 02142, US

(72) Inventor/es:

REDDY, KIRAN y
KANES, STEPHEN JAY

(74) Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 902 684 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

Alopregnanolona para el tratamiento del estado epiléptico refractario

5 Reivindicaciones de prioridad

Esta solicitud reivindica la prioridad del documento U.S.S.N. 61/691,545, presentada el 21 de agosto de 2012 y el documento U.S.S.N. 61/789,491, presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a la alopregnanolona para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto con estado epiléptico refractario (RSE) o estado epiléptico superrefractario (SRSE), en el que dicho sujeto está bajo anestesia general.

15 Técnica antecedente

El documento WO2013/112605 divulga la alopregnanolona para el tratamiento de trastornos del SNC, tal como el estado epiléptico, por ejemplo, el estado epiléptico refractario o el estado epiléptico superrefractario. La composición se administra en una dosis de carga y luego se administra en una dosis de mantenimiento más baja. Despues de la dosis de mantenimiento, se administran de 1 a 3 dosis de reducción por vía intravenosa.

Nicholas S. Abend ET AL: "Treatment of Refractory Status Epilepticus: Literature Review and a Proposed Protocol", PEDIATRIC NEUROLOGY., vol. 38, no. 6, 1 de junio de 2008, divulga diferentes anestésicos, tal como por ejemplo el pentobarbital, para el tratamiento del estado epiléptico refractario.

Sumario de la invención

La invención se define en las reivindicaciones. Cualquier referencia a los procedimientos de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia y a los procedimientos de diagnóstico practicados en el cuerpo humano o animal (véase el art. 53(c) CPE) deben reformularse de acuerdo con el artículo 54(4) o (5) CPE.

En el presente documento se describen procedimientos para tratar el estado epiléptico refractario (RSE) y el estado epiléptico superrefractario (SRSE), comprendiendo el procedimiento la administración al sujeto de un esteroide neuroactivo, es decir, alopregnanolona. En un aspecto, la invención presenta un método para tratar a un sujeto que tiene RSE o SRSE administrando en combinación al sujeto alopregnanolona y una benzodiazepina. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración de alopregnanolona o benzodiazepina por vía parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular). En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como la benzodiazepina se administran por vía parenteral.

En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiacepina se coadministran (*por ejemplo*, se administran simultáneamente). En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina se administran de forma secuencial. En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina se administran en una única forma de dosificación.

Cuando los agentes descritos en el presente documento (*por ejemplo*, la alopregnanolona y una benzodiacepina) se administran en combinación, ambos agentes deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente 5 a 95 % de la dosis que se administra normalmente en ausencia del régimen de combinación. Los agentes pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples. Alternativamente, los agentes pueden formar parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una única composición.

En algunas realizaciones, la alopregnanolona está formulada para su administración parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular).

También se divulga la alopregnanolona que se administra en una composición que comprende una ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, complejo de CAPTISOL®, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®.

En algunas divulgaciones, la ciclodextrina es una β-ciclodextrina. En una divulgación, la ciclodextrina es una sulfo butil éter β-ciclodextrina. En una divulgación, la ciclodextrina es CAPTISOL®. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina es una β-ciclodextrina divulgada en la Patente de EE.UU. No. 5,874,418 ;6,046,177; o 7,635,733.

En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es una β-ciclodextrina. En una divulgación, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.

- En algunas divulgaciones, alopregnanolona y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una divulgación, alopregnanolona y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende alopregnanolona a una concentración entre 0,25-30 mg/ml; 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml; 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml; 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml; 5-20 mg/ml; 10-20 mg/ml; 0,25-15 mg/ml; 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende alopregnanolona en una concentración de 0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 35 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml; 5,5 mg/ml; 6,0 mg/ml; 6,5 mg/ml; 7,0 mg/ml; 7,5 mg/ml; 8,0 mg/ml; 8,5 mg/ml; 9,0 mg/ml; 9,5 mg/ml; 10 mg/ml; 15 mg/ml; 20 mg/ml; 25 mg/ml; o 30 mg/ml. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende alopregnanolona a una concentración de 1,5 mg/ml. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende alopregnanolona a una concentración de 5 mg/ml. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la alopregnanolona a una concentración de 15 mg/ml.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml; 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, a una concentración de 60 mg/ml. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende entre 2,5-40 %, 2,5-30 %, 2,5-20 %, 25-10 %, 5-40 %, 5-30 %, 5-20 %, 5-10 %, 6-40 %, 6-30 %, 6-20 %, 6-10 %, 10-40 %, 10-30 %, 10-20 %, 20-40 %, 20-30 %, 25-40 %, 25-30 %, 3-10 %, 4,5-7,5 %, 5-7 %, 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende 2,5 %, 3 %, 4 %, 4,5 %, 5 %, 5,5 %, 6 %, 6,5 %, 7 %, 7,5 %, 8 %, 8,5 %, 9 %, 9,5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 % de la ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®.
- En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende 6 % de la ciclodextrina. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende 15 % de la ciclodextrina. En una divulgación, la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, un complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende 30 % de la ciclodextrina.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH entre 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4,5-7,5 o 5,5-7,5. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH de aproximadamente 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 o 9. En una divulgación, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH de aproximadamente 6.
- En una divulgación, una composición que comprende la alopregnanolona y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, comprende

- menos de 100 ppm de un fosfato, y la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente degradante del fármaco, según se determina por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 300 mg de la ciclodextrina, por ejemplo una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente formador de color, según se determina por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende además: menos de 20 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,5 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,25 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente degradante del fármaco, según se determina por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende además: menos de 50 ppm de un fosfato; menos de 10 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,2 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 0,5 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,1 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en el que la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debida al agente formador de color, según se determina por espectrofotometría U/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL® comprende además: menos de 10 ppm de un fosfato; menos de 2 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,1 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 0,2 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,08 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en el que la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,1 U.A. debida al agente formador de color, según se determina por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende además: menos de 5 ppm de un fosfato; menos de 0,1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,05 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra dentro de las 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de que haya comenzado una convulsión epiléptica de estado refractario. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra dentro de los 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de que se haya iniciado una convulsión epiléptica de estado refractario. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una

- composición acuosa y se administra después de que una convulsión epiléptica de estado refractario haya durado 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos o 60 minutos.
- 5 En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra antes del inicio de una convulsión epiléptica de estado refractario.
- En algunas realizaciones, la benzodiazepina es clonazepam, lorazepam, midazolam o diazepam.
- 10 En algunas realizaciones, la benzodiazepina está formulada para su administración oral. En algunas realizaciones, la benzodiazepina está formulada para su administración parenteral(por ejemplo, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular).
- 15 En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como la benzodiazepina están formuladas para su administración parenteral(por ejemplo, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular).
- 20 En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiacepina, cuando se administran en combinación, se administran en una cantidad suficiente para lograr la supresión de ráfagas(*por ejemplo*, un patrón predeterminado de supresión de ráfagas, *por ejemplo*, intervalos entre ráfagas de entre 2 y 30 segundos; según lo medido por un procedimiento de monitorización neurofisiológico, *por ejemplo*, EEG, CFM). En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiacepina, cuando se administran en combinación, se administran a una dosis suficiente para lograr un patrón de supresión de ráfagas predeterminado, *por ejemplo*, intervalos entre ráfagas de entre 2-30 segundos, 5-30 segundos, 10-30 segundos, 15-30 segundos, 1-30 segundos, 0-30 segundos, 2-20 segundos, 2-10 segundos, 5-20 segundos, 10-20 segundos, 15-25 segundos, 5-15 segundos o 5-10 segundos; según lo medido por un procedimiento de monitorización neurofisiológico, *por ejemplo*, EEG, CFM.
- 25 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar a un sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) que tiene un estado epiléptico refractario (RSE) o un estado epiléptico superrefractario (SRSE), que comprende: administrar a dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano), una cantidad eficaz de alopregnanolona, en el que, simultáneamente con dicha administración, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) está bajo anestesia general, tratando así a dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano).
- 30 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar a un sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) que tiene, estado epiléptico refractario (RSE) o estado epiléptico superrefractario (SRSE), que comprende administrar una primera dosis, *por ejemplo*, una dosis de carga, de la alopregnanolona, *por ejemplo*, a un paciente bajo anestesia general; administrar una segunda dosis, *por ejemplo*, una dosis de mantenimiento, de alopregnanolona, que es menor que dicha primera dosis; y la administración de una tercera dosis, *por ejemplo*, una dosis descendente de la alopregnanolona, siendo dichas dosis de la alopregnanolona suficientes para tratar a dicho sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano).
- 35 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar a un sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) que tiene, estado epiléptico refractario (RSE) o estado epiléptico superrefractario (SRSE), que comprende administrar una primera dosis, *por ejemplo*, una dosis de carga, de la alopregnanolona, *por ejemplo*, a un paciente bajo anestesia general; administrar una segunda dosis, *por ejemplo*, una dosis de mantenimiento, de alopregnanolona, que es menor que dicha primera dosis; y la administración de una tercera dosis, *por ejemplo*, una dosis descendente de la alopregnanolona, siendo dichas dosis de la alopregnanolona suficientes para tratar a dicho sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano).
- 40 En algunas realizaciones, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) no está bajo anestesia general durante al menos una porción de la segunda dosis. En algunas realizaciones, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) no está bajo anestesia general durante al menos una parte de la tercera dosis. En algunas realizaciones, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) está bajo anestesia general durante la administración de la primera dosis y durante la administración de una parte de la segunda dosis, *por ejemplo*, durante al menos, o hasta, 6, 12, 24 o 47 horas de la segunda dosis.
- 45 En algunas realizaciones, la segunda dosis se administra durante un período de tiempo que es al menos 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120 veces más largo en duración que el de dicha primera dosis. En algunas realizaciones, la segunda dosis se administra durante un período de tiempo que no es mayor que 80, 90, 100, 110, 120, 130 o 140 veces más largo en duración que el de dicha primera dosis.
- 50 En algunas realizaciones, la segunda dosis se administra durante un periodo de tiempo que es al menos 2, 3, 4, 5, 6 veces más largo que el de dicha tercera dosis. En algunas realizaciones, la segunda dosis se administra durante un periodo de tiempo que no es más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces más largo que el de dicha tercera dosis.
- 55 En algunas realizaciones, la tasa de infusión, *por ejemplo*, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en la segunda dosis, *por ejemplo*, medida en µg/kg/hora, es al menos 2, 3, 4, 5 o 6 veces menor que la de la primera dosis.
- 60 En algunas realizaciones, se inyectan una, dos o todas dichas dosis, *por ejemplo*, administraciones IV.
- 65 En algunas realizaciones, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) no ha respondido a un tratamiento de primera línea, *por ejemplo*, una benzodiazepina (*por ejemplo*, midazolam), *por ejemplo*, como se evidencia por la incapacidad de inducir un patrón EEG de supresión de ráfagas, la incapacidad de controlar las convulsiones, la continuidad de la actividad convulsiva en el registro del EEG después de 24 horas o más con el tratamiento de primera línea, o la

incapacidad de desdetar del tratamiento de primera línea sin reanudar la actividad convulsiva como se evidencia en el registro del EEG.

- 5 En algunas realizaciones, dicho sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) no ha respondido a un tratamiento de segunda línea, *por ejemplo*, fenitoína, fos-fenitoína, valproato, fenobarbitol o levetiracetam, *por ejemplo*, evidenciado por una falla en inducir un patrón EEG de supresión de ráfagas, la incapacidad de controlar las convulsiones, la continuidad de la actividad convulsiva en el registro de EEG después de 24 horas o más en el tratamiento de primera línea, o la incapacidad de desdetar del tratamiento de primera línea sin reanudar la actividad convulsiva como se evidencia en el registro del EEG.
- 10 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración de una cantidad de una estética eficaz para poner a dicho sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) bajo anestesia general. En algunas realizaciones, dicho anestésico se selecciona entre una benzodiazepina (*por ejemplo*, midazolam), propofol y pentobarbital.
- 15 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además un período de destete en el que dicho sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) es destetado de dicha anestesia general. En algunas realizaciones, dicho período de destete se inicia durante la administración de dicha segunda dosis. En algunas realizaciones, dicho período de destete se completa durante la administración de dicha segunda dosis. En algunas realizaciones, dicho período de destete se inicia dentro de las 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas posteriores al inicio o la finalización de la primera dosis de alopregnanolona. En algunas realizaciones, dicho período de destete se inicia a las 48 horas de iniciada o completada la primera dosis de alopregnanolona. En algunas realizaciones, dicho período de destete es de 18 a 30 horas, de 20 a 28 horas o de 22 a 26 horas de duración. En algunas realizaciones, dicho período de destete tiene una duración de 24 horas.
- 20 En algunas realizaciones, la administración de alopregnanolona, *por ejemplo*, la primera o la dosis de carga, se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado, en el que dicho período comienza con: la administración de dicho anestésico; o la inducción de la anestesia general. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado no es mayor que 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado no es mayor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos.
- 25 En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se inicia mientras el sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) está bajo anestesia general. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada por hora en dicha segunda dosis es igual o menor que la cantidad administrada por hora en dicha primera dosis.
- 30 En algunas realizaciones, la administración de la primera dosis de alopregnanolona se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado, en el que dicho período comienza con: la administración de dicho anestésico o la inducción de la anestesia general. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado es de al menos 6, 12, 24, 48 o 60 horas. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado no es mayor que 24, 48 o 60 horas. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado está entre 2 y 120, 2 y 60, 4 y 120, 4 y 60, 4 y 48, 4 y 36, o 4 y 24 horas.
- 35 En algunas realizaciones, la administración de la primera dosis de alopregnanolona se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado, en el que dicho período comienza con: la administración de dicho anestésico o la inducción de la anestesia general. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado es de al menos 6, 12, 24, 48 o 60 horas. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado no es mayor que 24, 48 o 60 horas. En algunas realizaciones, dicho período preseleccionado está entre 2 y 120, 2 y 60, 4 y 120, 4 y 60, 4 y 48, 4 y 36, o 4 y 24 horas.
- 40 En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se inicia mientras el sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) está bajo anestesia general. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada por hora en dicha segunda dosis es igual o menor que la cantidad administrada por hora en dicha primera dosis.
- 45 En algunas realizaciones, dicha primera dosis se inicia después de que el sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) no haya respondido al tratamiento anterior. En algunas realizaciones, la falta de respuesta se evidencia por uno o más de, una falla en inducir un patrón EEG de supresión de ráfagas, la incapacidad de controlar las convulsiones, la continuidad de la actividad convulsiva en el registro de EEG después de 24 horas o más en el tratamiento de primera línea, o la incapacidad de destetar del tratamiento de primera línea sin reanudar la actividad convulsiva como se evidencia en el registro EEG. En algunas realizaciones, dicho tratamiento previo comprende la administración de un tratamiento de primera línea, *por ejemplo*, una benzodiazepina (*por ejemplo*, midazolam). En algunas realizaciones, dicho tratamiento previo comprende la administración de un tratamiento de segunda línea, *por ejemplo*, fenitoína, fos-fenitoína, valproato, fenobarbitol o levetiracetam.
- 50 En algunas realizaciones, dicha primera dosis es una dosis de carga, *por ejemplo*, en bolo. En algunas realizaciones, dicha primera resulta en una concentración plasmática de 50 a 500 nM, 100 a 400 nM, o 200 a 300 nM. En algunas realizaciones, dicha primera resulta en una concentración plasmática de 500 a 1.000 nM, 600 a 900 nM, o 700 a 800 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 1.000 a 1.500 nM, 1.100 a 1.400 nM, o 1.200 a 1.300 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 1.500 a 2.000 nM, 1.600 a 1.900 nM, o 1.700 a 1.800 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 2.000 a 2.500 nM, 2.100 a 2.400 nM, o 2.200 a 2.300 nM. En algunas realizaciones, dicha primera resulta en una concentración plasmática de 300 a 800 nM, 400 a 700 nM, o 500 a 600 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 800 a 1.300 nM, 900 a 1.200 nM, o 1.000 a 1.100 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 1.300 a 1.800 nM, 1.400 a 1.700 nM, o 1.500 a 1.600 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 1.800 a 2.300 nM, 1.900 a 2.200 nM, o 2.000 a 2.100 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 2.300 a 2.600 nM, 2.400 a 2.500 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 300 a 400 nM, 400 a 500 nM, 600 a

- 700 nM, 800 a 900 nM, 1100 a 1200 nM, 1.300 a 1.400 nM, 1.400 a 1.500 nM, 1.600 a 1.700 nM, 1.800 a 1.900 nM, 1.900 a 2.000 nM, 2.100 a 2.200 nM, 2.300 a 2.400 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 500 a 2.500 nM, 500 a 1.500 nM, 500 a 1.000 nM, 500 a 800, o 500 a 600, nM. En algunas realizaciones, dicha primera resulta en una concentración plasmática de 50 a 250 nM, de 100 a 200 nM, o de 140 a 160 nM. En algunas realizaciones, dicha primera resulta en una concentración plasmática de 150 +/- 30 nM, 150 +/- 20 nM, 150 +/- 10 nM o 150 nM.
- En algunas realizaciones, la concentración plasmática de dicha primera dosis se mide en un momento preseleccionado, *por ejemplo*, a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3, 4 días después del inicio de dicha primera dosis.
- En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra durante un periodo de tiempo que no es mayor que 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora. En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra a lo largo de un periodo de tiempo de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos de duración. En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra durante un periodo de tiempo que es de 30 a 120 minutos, 45 a 100 minutos, o 50 a 70 minutos, en la duración. En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra durante un periodo de tiempo que es de 60 +/- 15 minutos, 60 +/- 10 minutos, 60 +/- 5 minutos, o 60 minutos, de duración.
- En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra a una tasa de dosificación de 200-3.500 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha primera dosis se administra a una tasa de dosificación de 200-350 µg/kg/hora, 250-300 µg/kg/hora, 280-290 µg/kg/hora, 286 µg/kg/hora, 287 µg/kg/hora o 288 µg/kg/hora, *por ejemplo*, durante una hora.
- En algunas realizaciones, dicha segunda dosis es una dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un periodo de tiempo preseleccionado, en el que dicho periodo de tiempo comienza con la administración de dicho anestésico. En algunas realizaciones, la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un periodo de tiempo preseleccionado, en el que dicho periodo de tiempo comienza con la inducción de la anestesia general. En algunas realizaciones, la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un periodo de tiempo preseleccionado, en el que dicho periodo de tiempo comienza con el inicio de la primera dosis. En algunas realizaciones, la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un periodo de tiempo preseleccionado, en el que dicho periodo de tiempo comienza con el final de la primera dosis. En algunas realizaciones, la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un periodo de tiempo preseleccionado, en el que dicho periodo de tiempo comienza con el logro de un nivel predeterminado de alopregnanolona, *por ejemplo*, en el plasma. En algunas realizaciones, dicho periodo de tiempo comienza con el final de la primera dosis. En algunas realizaciones, dicho periodo de tiempo preseleccionado comienza con el inicio o la finalización de la administración de la primera dosis y no es mayor que 240, 180, 120, 60, 30, 15 o 5 minutos. En algunas realizaciones, dicho periodo de tiempo preseleccionado comienza con el inicio o el final de la administración de la primera dosis y no es mayor que 90, 80, 70 o 60 minutos. En algunas realizaciones, la administración de la segunda dosis comienza no más de 90, 80, 70, 60 o 30 minutos después del comienzo o del final de la administración de la primera dosis. En algunas realizaciones, la administración de la segunda dosis comienza entre 50 y 70, 55 y 65, o 60 minutos después del comienzo o del final de la administración de la primera dosis. En algunas realizaciones, la administración de la segunda dosis comienza al final de la administración de la primera dosis.
- En algunas realizaciones, la administración de la primera dosis y el inicio de la segunda dosis se realizan con el mismo dispositivo de administración, *por ejemplo*, con la misma cánula o depósito.
- En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra durante un periodo de tiempo que está entre 48 y 192 horas, 60 y 144 horas, 60 y 120 horas, 80 y 110 horas, y 90 y 100 horas. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra durante 95+/-5 horas. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra durante 95 horas.
- En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 50 a 500 nM, 100 a 400 nM, o 200 a 300 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda resulta en una concentración plasmática de 500 a 1.000 nM, 600 a 900 nM, o 700 a 800 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 1.000 a 1.500 nM, 1.100 a 1.400 nM, o 1.200 a 1.300 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 1.500 a 2.000 nM, 1.600 a 1.900 nM, o 1.700 a 1.800 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 2.000 a 2.500 nM, 2.100 a 2.400 nM, o 2.200 a 2.300 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda resulta en una concentración plasmática de 300 a 800 nM, 400 a 700 nM, o 500 a 600 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 800 a 1.300 nM, 900 a 1.200 nM, o 1.000 a 1.100 nM. En algunas realizaciones, dicha primera dosis resulta en una concentración plasmática de 1.300 a 1.800 nM, 1.400 a 1.700 nM, o 1.500 a 1.600 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 1.800 a 2.300 nM, 1.900 a 2.200 nM, o 2.000 a 2.100 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 2.300 a 2.600 nM, 2.400 a 2.500 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 300 a 400 nM, 400 a 500 nM, 600 a 700 nM, 800 a 900 nM, 1.100 a 1.200 nM, 1.300 a 1.400 nM, 1.400 a 1.500 nM,

- 1.600 a 1.700 nM, 1.800 a 1.900 nM, 1.900 a 2.000 nM, 2.100 a 2.200 nM, 2.300 a 2.400 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 500 a 2.500 nM, 500 a 1.500 nM, 500 a 1.000 nM, 500 a 800 nM, o 500 a 600 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 50 a 250 nM, de 100 a 200 nM, o de 140 a 160 nM. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 150 +/- 30 nM, 150 +/- 20 nM, 150 +/- 10 nM, o 150 nM
- En algunas realizaciones, la concentración plasmática de dicha segunda dosis se mide en un momento preseleccionado, *por ejemplo*, a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3, 4 días después del inicio de dicha segunda dosis.
- En algunas realizaciones, dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 150 nM, *por ejemplo*, medida en un momento preseleccionado, *por ejemplo*, a los 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3, 4 días después del inicio de dicha segunda dosis.
- En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra a la misma tasa de infusión, por ejemplo, cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo, durante toda la segunda dosis. En algunas realizaciones, la tasa de infusión, por ejemplo, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo varía durante la segunda dosis. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra a una tasa de infusión, por ejemplo, cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-1.500 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis se administra a una tasa de infusión, por ejemplo, cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-150 µg/kg/hora, 50-100 µg/kg/hora, 75-100 µg/kg/hora, 85 µg/kg/hora, 86 µg/kg/hora u 87 µg/kg/hora.
- En algunas realizaciones, dicha dosis descendente comprende la administración de una cantidad continuamente decreciente de alopregnanolona. En algunas realizaciones, dicha dosis descendente comprende la administración de una cantidad continuamente decreciente de alopregnanolona/unidad de tiempo. En algunas realizaciones, dicha dosis descendente comprende la administración de una pluralidad de dosis escalonadas, en las que cada dosis escalonada posterior es menor que la dosis escalonada que la precede. En algunas realizaciones, dicha dosis descendente comprende la administración de una pluralidad de dosis escalonadas, en las que cada dosis escalonada posterior administra una cantidad menor de alopregnanolona/unidad de tiempo que la dosis escalonada que la precede.
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la administración de una primera, segunda y tercera dosis escalonada. En algunas realizaciones, dicha primera dosis escalonada es 60 a 90 % de la segunda/dosis de mantenimiento; dicha segunda dosis escalonada es 40 a 70 % de la segunda/dosis de mantenimiento; y dicha tercera dosis escalonada es 10 a 40 % de la segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 60 a 90 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento; la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es 40 a 70 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera/dosis de mantenimiento; y la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 10 a 40 % de la tasa de infusión, por ejemplo la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda /dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, dicha primera dosis escalonada es 70 a 80 % de la segunda/dosis de mantenimiento; dicha segunda dosis escalonada es 40 a 60 % de la segunda/dosis de mantenimiento; y dicha tercera dosis escalonada es de 20 a 30 % de la segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 70 a 80 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento; la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 40 a 60 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera/dosis de mantenimiento; y la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 20 a 30 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, dicha primera dosis escalonada es 75 % de la segunda/dosis de mantenimiento; dicha segunda dosis escalonada es 50 % de la segunda/dosis de mantenimiento; y dicha tercera dosis escalonada es 25 % de la segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 75 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 25 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 25 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento.
- En algunas realizaciones, después de la finalización de dicha tercera dosis escalonada, no se administra alopregnanolona al sujeto (*por ejemplo*, sujeto humano) durante al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 días, o hasta que el paciente tenga un episodio posterior de SRSE.
- En algunas realizaciones, dicha primera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-1000 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha primera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-100 µg/kg/hora, 50-75 µg/kg/hora, 60-70 µg/kg/hora, 63

- μg/kg/hora, 64 μg/kg/hora o 65 μg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 10-700 μg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha segunda dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 10-70 μg/kg/hora, 25-55 μg/kg/hora, 40-50 μg/kg/hora, 42 μg/kg/hora, 43 μg/kg/hora o 44 μg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha tercera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 5-500 μg/kg/hora. En algunas realizaciones, dicha tercera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 5-50 μg/kg/hora, 10-35 μg/kg/hora, 15-25 μg/kg/hora, 20 μg/kg/hora, 21 μg/kg/hora o 22 μg/kg/hora.
- 5 En algunas realizaciones, la tercera/dosis de disminución comienza no más de 90, 80, 70, 60 o 30 minutos después de la administración o finalización de la segunda dosis. En algunas realizaciones, la tercera/dosis de disminución comienza al final de la administración de la segunda dosis.
- 10 En algunas realizaciones, la administración de la segunda dosis y la iniciación de la tercera/dosis de disminución se realizan con el mismo dispositivo de administración, *por ejemplo*, la misma cánula.
- 15 15 En algunas realizaciones, el tiempo entre el final de la administración de dicha primera dosis escalonada y el inicio de la administración de dicha segunda dosis escalonada es menor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos.
- 20 En algunas realizaciones, el tiempo entre el final de la administración de dicha segunda dosis escalonada y el inicio de la administración de dicha tercera dosis escalonada es menor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos.
- 25 En algunas realizaciones, dicha tercera dosis se administra durante un período de tiempo que está entre 10 y 100 horas, 12 y 96 horas, 12 y 48 horas, 16 y 32 horas, o 20 y 30 horas.
- 30 30 En algunas divulgaciones, la alopregnanolona se proporciona en una composición que comprende una ciclodextrina, *por ejemplo*, β-ciclodextrina, *por ejemplo*, sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 0,1 a 10 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9 o 10 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 1,25 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 2,5 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 3,75 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 5 mg/ml de alopregnanolona.
- 35 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 1-30 %, 2-18 %, 10-15 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 1, 2,5, 5, 10, 12, 13, 15, 30 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 12 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición.
- 40 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 1-30 %, 2-18 %, 10-15 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona en una concentración de 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9 o 10 mg/ml de alopregnanolona. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición a 1, 2,5, 5, 10, 12, 13, 15, 30 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 0,1, 0,5, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5, 6,25, 7,5, 8, 9 o 10 mg/ml de alopregnanolona.
- 45 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 12 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 5 mg/ml de alopregnanolona. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 12 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 3,75 mg/ml de alopregnanolona. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 12 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 2,5 mg/ml de alopregnanolona.
- 50 55 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina está presente en la composición en 12 % en peso de ciclodextrina por volumen de composición y la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 1,25 mg/ml de alopregnanolona.
- 60 65 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la evaluación del sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano), en la que la evaluación comprende la realización de c-ECG. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la evaluación del sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano), en la que la evaluación comprende la realización de un EEG. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la evaluación de la química sérica del sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano)(*por ejemplo*, una o más de las siguientes sustancias: albúmina, AST, ALT, bicarbonato, bilirrubina, BUN, calcio, cloruro, creatina quinasa, lipasa, creatinina, magnesio, potasio, sodio, proteínas totales o glucosa). En algunas realizaciones, el procedimiento comprende, además, evaluar al sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) para el CBC(*por ejemplo*, uno o más de RBC, hemoglobina, hematocrito, MCV, MCH, MCHC, recuento de plaquetas, WBC con diferencial incluyendo neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos o monocitos. En algunas realizaciones, el

procedimiento comprende además la evaluación del sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) para la alopregnanolona, la progesterona y la 5 α -dihidrotestosterona en suero. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la comparación de un valor observado con un valor de referencia.

- 5 En algunas realizaciones, dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) es evaluado para un parámetro descrito en el presente documento durante dicho período de destete.

En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar a un sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) que tiene RSE, o SRSE que comprende: administrar una primera/carga, *por ejemplo*, bolo, simultáneamente con la anestesia general, en la que la administración de dicha primera dosis: comienza 2-120 horas después de la inducción de la anestesia general; dura 30-90 minutos; y resulta en un nivel plasmático de alopregnanolona de 100-2.000 nM de alopregnanolona; administrar una segunda/dosis de mantenimiento, en la que, la administración de dicha segunda dosis comienza no más de 1-60 minutos después del final de la segunda dosis; dura 1-6 días; y resulta en un nivel plasmático de alopregnanolona de 100-2.000 nM alopregnanolona; la administración de una tercera dosis descendente, en la que la administración de dicha tercera dosis descendente comienza no más de 1-60 minutos después del final de la tercera dosis; dura 10-100 horas; y resulta en un nivel plasmático de alopregnanolona de 0-1500 nM de alopregnanolona; en la que, colectivamente, las administraciones se proporcionan en cantidad suficiente para tratar a dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano).

- 10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende la administración de una primera/carga, *por ejemplo* bolo, simultáneamente con la anestesia general, en la que la administración de dicha primera dosis: comienza 2-120 horas después de la inducción de la anestesia general; dura 60 +/-15 minutos; administrar una segunda/dosis de mantenimiento, en la que la administración de dicha segunda dosis comienza no más de 30 minutos después del final de la segunda dosis; dura entre 70 a110 horas; administrar una tercera dosis descendente, en la que la administración de dicha tercera dosis descendente comienza no más de 1-60 minutos después del final de la tercera dosis; dura 10-30 horas.

En algunas realizaciones, la administración de una primera/carga, *por ejemplo* bolo, simultáneamente con la anestesia general, en la que la administración de dicha primera dosis: comienza 2-120 horas después de la inducción de la anestesia general; dura 60 +/-15 minutos; la administración de una segunda/dosis de mantenimiento, en la que, la administración de dicha segunda dosis comienza no más de 30 minutos después del final de la segunda dosis; dura 70 a 110 horas; y la administración de una tercera dosis descendente, en la que, la administración de dicha tercera dosis descendente comienza no más de 1-60 minutos después del final de la tercera dosis; dura 24 +/- 2 horas y dicha tercera dosis descendente comprende una primera, segunda y tercera dosis escalonada.

En algunas realizaciones, la administración de una primera dosis de carga, *por ejemplo*, bolo, simultáneamente con la anestesia general, en la que la administración de dicha primera dosis dura 60 +/-15 minutos; la administración de una segunda/dosis de mantenimiento, en la que la administración de dicha segunda dosis comienza no más de 30 minutos después del final de la segunda dosis; dura de 85 a 105 horas; la administración de una tercera dosis descendente, en la que la administración de dicha tercera dosis descendente comienza no más de 1-60 minutos después del final de la tercera dosis; dura 10-30 horas y: la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es de 70 a 80 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento; la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es de 40 a 60 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis de tercera etapa; y la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha dosis de tercera etapa es de 20 a 30 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha dosis de segunda/mantenimiento.

En algunas realizaciones, la administración de una primera/dosis de carga, *por ejemplo*, bolo, simultáneamente con la anestesia general, en la que la administración de dicha primera dosis dura 60 +/-5 minutos; administrar una segunda/dosis de mantenimiento, en la que la administración de dicha segunda dosis comienza no más de 30 minutos después del final de la segunda dosis; dura 96+/-4 horas; administrar una tercera dosis descendente, en la que la administración de dicha tercera dosis descendente comienza no más de 1-60 minutos después del final de la tercera dosis; dura 24+/-2 horas y: la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 75 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento; la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es 50 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis de tercera etapa; y la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha dosis de tercera etapa es 25 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda/dosis de mantenimiento.

- En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración de una cantidad de una composición seleccionada de benzodiazepinas (*por ejemplo*, midazolam), propofol, barbitúricos y ketamina suficiente para poner a dicho sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) bajo anestesia general;
- En un aspecto, la invención presenta un kit que comprende uno o más de: una preparación de alopregnanolona, *por ejemplo*, una pluralidad de preparaciones de alopregnanolona en concentraciones adecuadas para su uso en la

primera, segunda y tercera dosis; e instrucciones para su uso para tratar a un sujeto(*por ejemplo*, sujeto humano) que tiene estado epiléptico superrefractario (SRSE).

- 5 En algunas realizaciones, el kit comprende además un diluyente adecuado(*por ejemplo*, agua, solución salina, ciclodextrina, por *ejemplo*, β -ciclodextrina, por *ejemplo*, sulfo butil éter β -ciclodextrina, por *ejemplo*, CAPTISOL).
- 10 En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 0,1-10 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 0,5-7,5 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 1-6 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 5 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 3,75 mg/ml de alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 2,5 alopregnanolona. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se proporciona a una concentración de 1,25 mg/ml de alopregnanolona.
- 15 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento de fabricación de una serie de dosificaciones, comprendiendo el procedimiento la combinación de un diluyente y de alopregnanolona en proporciones a partir de formas de dosificación adecuadas para su uso como primera, segunda y una o más dosificaciones de paso para dicha tercera dosis.
- 20 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento de ajuste de la cantidad de diluyentes y/o alopregnanolona que fluye hacia o desde un dispositivo de administración, *por ejemplo*, un catéter, depósito, comprendiendo el procedimiento e la alteración, por ejemplo, la disminución, de la tasa de flujo de alopregnanolona que fluye hacia el dispositivo de administración, con el fin de liberar en sucesión, dos o más de una primera dosificación, una segunda dosificación y una o más dosis escalonadas de la tercera dosis.
- 25 En un aspecto, la invención presenta un procedimiento para tratar a un sujeto con RSE o SRSE administrando en combinación al sujeto alopregnanolona y anestésico/sedante. En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además la administración de alopregnanolona y anestésico/sedante por vía parenteral(*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular). En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como el anestésico/sedante se administran por vía parenteral.
- 30 En algunas realizaciones, la alopregnanolona y el anestésico/sedante se coadministran (*por ejemplo*, se administran simultáneamente, se administran de manera seguida). En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina o el anestésico/sedante se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina o el anestésico/sedante se administran en una única forma de dosificación.
- 35 Cuando los agentes descritos en el presente documento(*por ejemplo*, el esteroide neuroactivo y una benzodiazepina o anestésico/sedante) se administran en combinación, ambos agentes deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente 1 a 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente 5 a 95 % de la dosificación normalmente administrada en ausencia del régimen de combinación. Los agentes pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosis múltiples. Alternativamente, los agentes pueden formar parte de una única forma de dosificación, mezclada junto con los compuestos de esta invención en una única composición. En una realización, el esteroide neuroactivo es la alopregnanolona.
- 40 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo, es decir, la alopregnanolona, está formulado para su administración parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, por vía intravenosa o intramuscular).
- 45 En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, es decir, la alopregnanolona, se administra en una composición que comprende una ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, por ejemplo, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®.
- 50 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina. En una divulgación, la ciclodextrina es una sulfo butil éter β -ciclodextrina. En una divulgación, la ciclodextrina es CAPTISOL®. En algunas divulgaciones, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina divulgada en la Patente de EE.UU. No. 5,874,418 ;6,046,177;o 7,635,733.
- 55 En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de la progestina, *por ejemplo*, alopregnanolona, y la ciclodextrina es una β -ciclodextrina. En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de la progestina, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina es una sulfo butil éter β -ciclodextrina. En una divulgación, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.
- 60 En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, el

complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 5 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 0,5-7 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-7 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 3-7 mg/ml; 4-6 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml. En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, la alopregnanolona, y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 30 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, o 30 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1,5 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 2,5 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 3,5 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 6 mg/ml. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 15 mg/ml.

En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de entre 0,1-50 µM; 0,1-40 µM; 0,1-30 µM; 0,1-20 µM; 0,1-15 µM; 0,5-50 µM; 0,5-40 µM; 0,5-30 µM; 0,5-20 µM; 0,5-15 µM; 1-50 µM; 1-40 µM; 1-30 µM; 1-20 µM; 1-15 µM; 2-50 µM; 2-40 µM; 2-30 µM; 2-20 µM; 2-15 µM; 0,5-15 µM; 1-15 µM; 2-15 µM; 3-15 µM; 1-20 µM. En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,1 µM; 0,5-1 µM; 2 µM; 4 µM; 5 µM; 7 µM; 10 µM; 15 µM; 20 µM; 25 µM; 40 µM; 50 µM. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1 µM. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 2 µM. En una divulgación, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 µM.

En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 30-300 mg/ml; 30-400 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml; 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una realización, el esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, el complejo de CAPTISOL®, se formula

- En una divulgación, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra durante 5 días consecutivos. En algunas divulgaciones, la duración de la administración es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días. En algunas divulgaciones, la duración de la administración es de 3-7, 4-6, 4-5 o 5-6 días. En algunas divulgaciones, la duración de la administración es de 5 días.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en la misma dosis durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, en infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En una divulgación, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, *por ejemplo* alopregnanolona, durante 1 día y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días consecutivos de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, *por ejemplo* alopregnanolona. En algunas realizaciones, una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, de infusión, descrita en el presente documento, es menor que una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, de infusión, descrita en el presente documento, es la misma que una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, es menor que 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, *por ejemplo* alopregnanolona.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días consecutivos y luego se administra a una dosis de reducción durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días consecutivos. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días consecutivos y luego se administra en una primera dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas.
- En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, de bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días consecutivos y luego se administra en una primera dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas y luego se administra en una segunda dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra en una dosis de carga, *por ejemplo*, en bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y luego se administra en una dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 días consecutivos y luego se administra en una primera dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas y luego se administra en una segunda dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas y luego se administra en una tercera dosis escalonada durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10 horas.
- En algunas realizaciones, la primera, segunda o tercera dosis escalonada es menor que la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis de reducción o la tercera escalonada es menor que la primera dosis. En algunas realizaciones, la tercera dosis escalonada es menor que la segunda dosis escalonada. En algunas realizaciones, la primera dosis escalonada es 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, e infusión. En algunas realizaciones, la primera dosis escalonada está entre 95-50 %, 75-50 %, 85-50 %, 90-50 %, 80-50 % o 75-100 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, de infusión. En una realización, la primera dosis escalonada es 75 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, de infusión.
- En algunas realizaciones, la segunda dosis escalonada es 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis escalonada está entre 95-30 %, 75-30 %, 85-30 %, 60-30 %, 70-30 %, 50-30 % o 50-40 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En una realización, la segunda dosis escalonada es 50 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión.
- En algunas realizaciones, la tercera dosis escalonada es 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En una realización, la tercera dosis escalonada es 50 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión.

algunas realizaciones, la tercera dosis escalonada está entre 50-5 %, el 40-5 %, 30-5 %, 25-5 %, 25-10 %, 25-20 % o 25-40 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En una realización, la segunda dosis escalonada es 50 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, infusión. En una realización, la tercera dosis escalonada es 25 % de la dosis de mantenimiento, *por ejemplo*, de infusión.

- 5 En una divulgación, una composición que comprende un complejo de esteroide neuroactivo, *por ejemplo*, alopregnanolona, y ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, comprende menos de 100 ppm de un fosfato, y la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente degradante del fármaco, según se determinó por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 300 mg de la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- 10 15 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente formador de color, según se determinó por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1cm.
- 20 25 30 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, comprende, además: menos de 20 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,5 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,25 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.
- 35 40 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debido a un agente degradante del fármaco, según se determinó por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- 45 50 55 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, comprende además: menos de 50 ppm de un fosfato; menos de 10 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,2 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 0,5 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,1 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en el que la ciclodextrina, *por ejemplo* una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,2 U.A. debida al agente formador de color, determinada por espectrofotometría U/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, *por ejemplo* una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda que tiene una longitud de recorrido de 1 cm.
- 60 65 En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, comprende además: menos de 10 ppm de un fosfato; menos de 2 ppm de un agente sulfoalquilante; menos de 0,1 % en peso de una ciclodextrina subivatizada; menos de 0,2 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,08 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en el que la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, tiene una absorción menor que 0,1 U.A. debida al agente formador de color, según se determinó por espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, *por ejemplo* una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, por ml de solución en una celda con una longitud de recorrido de 1 cm.
- En algunas divulgaciones, la ciclodextrina, *por ejemplo*, una β -ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β -ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®, comprende, además: menos de 5 ppm de un fosfato; menos de 0,1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos de 0,05 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.
- En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo (*por ejemplo*, alopregnanolona) y el complejo de CAPTISOL® se formulan como una composición acuosa y se administran dentro de 48 horas, 24 horas, 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de que haya comenzado una convulsión, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico refractario. En algunas divulgaciones, la alopregnanolona y el complejo de CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra dentro de 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de que se haya iniciado una convulsión, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico refractario. En algunas divulgaciones, el complejo de esteroide neuroactivo(*por ejemplo*, alopregnanolona) y CAPTISOL® se formulan como una composición acuosa y se administran después de una convulsión, *por ejemplo*, una convulsión de estado

epiléptico, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico refractario que ha durado 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos o 60 minutos.

5 En algunas divulgaciones, el esteroide neuroactivo(*por ejemplo*, alopregnanolona) y el complejo de CAPTISOL® se formulan como una composición acuosa y se administran antes del inicio de una convulsión, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico, *por ejemplo*, una convulsión de estado epiléptico refractario.

En algunas divulgaciones, la benzodiazepina es clonazepam, lorazepam, midazolam o diazepam.

10 En algunas realizaciones, la benzodiazepina está formulada para su administración oral. En algunas realizaciones, la benzodiazepina está formulada para su administración parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, *por ejemplo*, por vía intravenosa o intramuscular).

15 En algunas realizaciones, el anestésico/sedante es propofol o un barbitúrico, *por ejemplo*, pentobarbital.

En algunas realizaciones, tanto el esteroide neuroactivo como la benzodiazepina o el anestésico/sedante están formulados para su administración parenteral(*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, *por ejemplo*, por vía intravenosa o muscular).

20 En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiacepina o el anestésico/sedante, cuando se administran en combinación, se administran en una cantidad suficiente para lograr la supresión de ráfagas (*por ejemplo*, un patrón predeterminado de supresión de ráfagas, *por ejemplo*, intervalos entre ráfagas de entre 2 y 30 segundos; según lo medido por un procedimiento de monitorización neurofisiológico, *por ejemplo*, EEG, CFM). En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina o el anestésico/sedante, cuando se administran en combinación, se administran a una dosis suficiente para lograr un patrón de supresión de ráfagas predeterminado, *por ejemplo* intervalos entre ráfagas de entre 2-30 segundos, 5-30 segundos, 10-30 segundos, 15-30 segundos, 1-30 segundos, 0-30 segundos, 2-20 segundos, 2-10 segundos, 5-20 segundos, 10-20 segundos, 15-25 segundos, 5-15 segundos o 5-10 segundos; según lo medido por un procedimiento de monitorización neurofisiológica, *por ejemplo*, EEG, CFM.

30 Breve Descripción de las Figuras

FIG 1. Aspecto físico de las formulaciones de ALLO con Captisol.

35 FIG 2. Exposición plasmática de alopregnanolona en un estudio de SE en humanos. Perfil de concentración plasmática a lo largo del tiempo de alopregnanolona en un solo paciente masculino. La paciente recibió una dosis de alopregnanolona (ALLO) de 1,5 mg/ml en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 6 % en cloruro sódico al 0,9 % por vía intravenosa durante 5 días (120 h). La tasa de infusión fue de 86 µg/kg/h. La paciente recibió una dosis de 5,6 mg/h de alopregnanolona a 3,8 ml/h. La concentración plasmática se analizó 2 horas antes del inicio de la infusión y luego 52, 76, 100, 124 y 148 horas después de la infusión.

40 Descripción Detallada de la Invención

Tal como se utiliza en el presente documento, "administrado en combinación" o una administración combinada de dos agentes (alopregnanolona y una benzodiacepina o un anestésico/sedante) significa que dos o más agentes se administran a un sujeto al mismo tiempo o dentro de un intervalo tal que hay una superposición de un efecto de cada agente en el paciente. Preferentemente se administran con 15, 10, 5 o 1 minuto de diferencia. Preferentemente, las administraciones de los agentes están espaciadas lo suficiente como para lograr un efecto combinatorio. Los agentes pueden administrarse simultáneamente, *por ejemplo*, en una dosis unitaria combinada (proporcionando la administración simultánea de ambos agentes). Alternativamente, los agentes pueden administrarse en un intervalo de tiempo determinado, *por ejemplo*, un intervalo de minutos, horas, días o semanas. Generalmente, los agentes son simultáneamente biodisponibles, *por ejemplo*, detectables, en el sujeto. En una realización, los agentes(*por ejemplo*, un esteroide neuroactivo y una benzodiacepina o anestésico/sedante) se administran esencialmente de forma simultánea, *por ejemplo*, dos dosificaciones unitarias administradas al mismo tiempo, o una dosificación unitaria combinada de los dos agentes. En otra realización, los agentes se suministran en dosificaciones unitarias separadas. Los agentes pueden administrarse en cualquier orden, o como una o más preparaciones que incluyen dos o más agentes. En una realización, al menos una administración de uno de los agentes, *por ejemplo*, el primer agente, se realiza en minutos, una, dos, tres o cuatro horas, o incluso en uno o dos días del otro agente, *por ejemplo*, el segundo agente. En algunos casos, las combinaciones pueden lograr resultados sinérgicos, *por ejemplo*, mayores que los resultados aditivos, *por ejemplo*, al menos 20, 50, 70 o 100 % mayores que los aditivos.

60 Tal y como se utiliza en el presente documento, la administración "concurrente" de una modalidad de tratamiento con un estado seleccionado, *por ejemplo*, estar bajo anestesia general, o mientras se administra una segunda modalidad de tratamiento, o está presente en un nivel preseleccionado, *por ejemplo*, un nivel terapéutico, indica que la administración de la modalidad de tratamiento se solapa u ocurre al mismo tiempo que, *por ejemplo*, la administración de una segunda modalidad de tratamiento.

65 Tal como se utiliza en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para tratar un trastorno, o una

"cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto, en el tratamiento de una célula, o en la curación, el alivio o la mejora de un sujeto con un trastorno más allá de lo esperado en ausencia de dicho tratamiento.

- 5 Tal y como se utiliza en el presente documento, la "anestesia general" o "AG" es un estado producido cuando un sujeto recibe medicamentos para, *por ejemplo*, amnesia, analgesia, parálisis muscular y sedación. Por ejemplo, la AG es un tratamiento que induce al sueño profundo y que suele utilizarse para que los sujetos no sientan dolor durante la cirugía. Se puede considerar que un paciente anestesiado está en un estado de inconsciencia reversible y controlado. Los agentes GA pueden administrarse por vía intravenosa o inhalada.
- 10 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir a los animales humanos y no humanos. Los sujetos humanos ejemplares incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, *por ejemplo*, un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, *por ejemplo*, los no mamíferos (tales como los pollos, los anfibios, los reptiles) y los mamíferos, tales como los primates no humanos, los animales domesticados y/o de utilidad agrícola, *por ejemplo*, ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos, etc.

Agentes terapéuticos

20 Esteroides neuroactivos

Los esteroides neuroactivos (o neuroesteroides) son esteroides naturales, sintéticos o semisintéticos que alteran rápidamente la excitabilidad neuronal mediante la interacción con los canales iónicos activados por neurotransmisores. Los esteroides neuroactivos se unen a los receptores de membrana, tal como los de los neurotransmisores inhibidores y (o) excitadores, incluyendo los receptores GABA_A, NMDA y sigma.

Tal como se utiliza en el presente documento, la "alopregnanolona" también abarca los derivados farmacológicamente activos y farmacéuticamente aceptables, incluyendo los enantiómeros individuales (enantiómeros dextrógiros y levógiros) y sus sales farmacéuticamente aceptables, las mezclas de enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables. Se entiende que en algunos casos puede ser necesario ajustar las dosificaciones de los enantiómeros con base en la actividad relativa de la mezcla racémica de alopregnanolona.

La naturaleza lipofílica de la alopregnanolona puede hacer que sea diferente su formulación para la administración *in vivo*. Como se ha comentado anteriormente, la alopregnanolona puede formularse con un anfitrión, tal como una ciclodextrina para mejorar la solubilidad. Alternativa o adicionalmente, la alopregnanolona puede ser modificada en un intento de mejorar la solubilidad. Por ejemplo, se pueden introducir grupos polares en la posición 16α con el objetivo de aumentar la solubilidad en agua, la accesibilidad al cerebro y la potencia de los esteroides neuroactivos, como se describe en Kasal et al., J. Med. Chem., 52(7), 2119-215 (2009).

40 En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra a un sujeto bajo anestesia general.

Anestésicos y Sedantes

45 Un agente anestésico (*por ejemplo*, un anestésico general) o sedante es un fármaco que puede provocar, inducir y mantener una pérdida de conciencia reversible. Un sedante es una sustancia que induce a la sedación reduciendo la irritabilidad o la excitación de un sujeto. En general, se prefieren las inyecciones intravenosas de anestésicos a las inyecciones inhalatorias, intramusculares o subcutáneas porque son más rápidas, generalmente menos dolorosas y más fiables. Los anestésicos ejemplares incluyen propofol, etomidato, barbitúricos (*por ejemplo*, pentobarbital, metohexital, tiopentona/tiopental), benzodiacepinas (*por ejemplo*, como se describe en el presente documento, *por ejemplo*, midazolam) y ketamina.

En algunas realizaciones, un sujeto al que se le ha administrado un agente anestésico o anestesia está bajo anestesia general.

55 Benzodiacepinas

Una benzodiazepina es un compuesto que tiene una estructura química central de fusión de un anillo de benceno y un anillo de diazepina. La primera benzodiazepina, clordiazepóxido, se descubrió en 1955. Las benzodiacepinas pueden potenciar el efecto del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el receptor GABA_A, y pueden tener propiedades sedantes, hipnóticas (inductoras del sueño), ansiolíticas (antiansiedad), anticonvulsivas o relajantes musculares. Las benzodiacepinas se clasifican como de acción corta, intermedia o larga. Entre las benzodiazepinas ejemplares se encuentran alprazolam, bretazenil, bromazepam, brotizolam, cloridazepóxido, cinolazepam, clonazepam, chorazepato, clotiazepam, cloxazolam, delorazepam, diazepam, estazolam, etizolam, flurazepam de etilo, flunitrazepam, flurazepam flutoprazepam, halazepam, ketazolam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, medazepam, midazolam, nimetazepam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, fenazepam, pinazepam, prazepam, premazepam, pirazolam, quazepam, temazepam, tatazepam y triazolam.

Un agente anestésico comúnmente utilizado es midazolam. En algunas realizaciones, la benzodiazepina es midazolam.

5 **Barbitúricos**

Los barbitúricos son fármacos que se han utilizado como depresores del SNC y que se emplean, *por ejemplo*, para inducir sedación leve, anestesia total; y se utilizan como un ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivo y analgésico. Los efectos secundarios de los barbitúricos incluyen el potencial de adicción, *por ejemplo*, adicción física y psicológica.

10 Los barbitúricos pueden clasificarse, por ejemplo, como de acción ultracorta, de acción corta/intermedia y de acción larga. Los barbitúricos ejemplares incluyen pentobarbital, allobarbital, amobarbital, aprobarbital, barbital, brallobarbital.

Propofol

15 El Propofol (2,6-diisopropilfenol) es un fármaco, administrado por vía intravenosa, que proporciona la pérdida de conciencia y puede ser utilizado con otros agentes anestésicos generales. Las principales ventajas son las condiciones operativas favorables y la rápida recuperación, pero tienen desventajas que incluyen una incidencia relativamente alta de apnea y reducciones de la presión arterial.

20 Tal y como se utiliza en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a los derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto original se modifica haciendo las sales de adición ácida o de adición básica del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales minerales o de ácidos orgánicos de residuos básicos tal como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto madre formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Dichas sales convencionales no tóxicas incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, mágico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico y sales isetiáticas.

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden sintetizarse a partir del compuesto madre, que contiene una fracción básica o ácida, por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas libres de ácido o base de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; generalmente, se prefieren los medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen juicio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos formados por los mismos átomos que tienen el mismo orden de enlace pero que tienen diferentes disposiciones tridimensionales de átomos que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se utiliza en el presente documento, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "isómero óptico" es equivalente al término "enantiómero". Tal como se utiliza en el presente documento, el término "diastereómero" se refiere a dos estereoisómeros que no son imágenes especulares, pero que tampoco son superponibles. Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes. La elección de la columna quiral apropiada, del eluyente y de las condiciones necesarias para efectuar la separación del par de enantiómeros es bien conocida por un experto en la técnica que utilice técnicas estándar (véase, por ejemplo, Jacques, J. et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc. 1981).

Dosificación y Farmacocinética

60 Las composiciones descritas en el presente documento incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de alopregnanolona y una cantidad terapéuticamente eficaz de una benzodiacepina o anestésico/sedante. En algunas realizaciones, alopregnanolona y benzodiazepina o anestésico/sedante se coformulan en una única composición o dosificación. En algunas realizaciones, alopregnanolona y benzodiazepina o anestésico/sedante se administran por separado. En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la benzodiazepina o el anestésico/sedante se administran secuencialmente. En algunas realizaciones, alopregnanolona y benzodiazepina o anestésico/sedante se administran por separado y de forma secuencial. En general, alopregnanolona y benzodiazepina o anestésico/sedante se

administran por vía parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular, por ejemplo, inyección intramuscular (IM) o por vía intravenosa). En algunas realizaciones, tanto alopregnanolona como benzodiazepina o anestésico/sedante se administran por vía parenteral (*por ejemplo*, por vía intranasal, bucal, intravenosa o intramuscular).

5 En una realización, la alopregnanolona y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante se administran en una dosis equivalente a la administración parenteral de 0,1 ng a 100 g por kg de peso corporal, 10 ng a 50 g por kg de peso corporal, 100 ng a aproximadamente 1 g por kg de peso corporal, 1 μ g a 100 mg por kg de peso corporal, 10 μ g a 10 mg por kg de peso corporal, 100 μ g a 5 mg por kg de peso corporal, 250 μ g a 3 mg por kg de peso corporal, 500 μ g a 2 mg por kg de peso corporal, 1 μ g a 50 mg por kg de peso corporal, 1 μ g a 500 μ g por kg de peso corporal; y 1 μ g a 50 μ g por kg de peso corporal. Alternativamente, la cantidad de alopregnanolona y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante administrados para lograr una dosis terapéutica eficaz es de 0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μ g, 10 μ g, 100 μ g, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o más.

10 En una realización, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión de bolo intravenoso en una dosis equivalente a la administración parenteral de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 50 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 1 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 μ g a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 5 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 100 μ g a aproximadamente 500 μ g por kg de peso corporal, de aproximadamente 100 μ g a aproximadamente 400 μ g por kg de peso corporal, de aproximadamente 150 μ g a aproximadamente 350 μ g por kg de peso corporal, de aproximadamente 250 μ g a aproximadamente 300 μ g por kg de peso corporal. En una realización, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión de bolo intravenoso en una dosis equivalente a la administración parenteral de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 μ g/kg. En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo se administra en forma de infusión intravenosa de bolo de aproximadamente 150 a aproximadamente 350 μ g/kg. En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo se administra en forma de infusión intravenosa de bolo de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 μ g/kg. En determinadas realizaciones, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión de bolo intravenoso en una dosis equivalente a 100 μ g/kg, 125 μ g/kg, 150 μ g/kg, 175 μ g/kg, 200 μ g/kg, 225 μ g/kg, 250 μ g/kg, 260 μ g/kg, 270 μ g/kg, 280 μ g/kg, 290 μ g/kg, 300 μ g/kg, 325 μ g/kg o 350 μ g/kg.

15 En una realización, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión de bolo intravenoso en una dosis equivalente a la administración parenteral de aproximadamente 0,1 nmoles/l a aproximadamente 100 μ moles/l por kg de peso corporal, aproximadamente 1 nmoles/l a aproximadamente 10 μ moles/l por kg de peso corporal, aproximadamente 10 nmoles/l a aproximadamente 10 μ moles/l por kg de peso corporal, aproximadamente 100 nmoles/l a aproximadamente 10 μ moles/l por kg de peso corporal, aproximadamente 300 nmoles/l a aproximadamente 5 μ moles/l por kg de peso corporal, aproximadamente 500 nmoles/l a aproximadamente 5 μ moles/l por kg de peso corporal, y aproximadamente 750 nmoles/l a aproximadamente 1 μ moles/l por kg de peso corporal. Alternativamente, la cantidad de esteroide neuroactivo administrada para lograr una dosis terapéutica efectiva es aproximadamente 0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μ g, 10 μ g, 100 μ g, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o más.

20 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante pueden administrarse una o varias veces al día. La duración del tratamiento puede seguir, por ejemplo, una vez al día durante un período de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más. En algunas realizaciones, se administra una dosis única en la forma de una unidad de dosificación individual o varias unidades de dosificación más pequeñas o mediante la administración múltiple de dosificaciones subdivididas a determinados intervalos. Por ejemplo, una unidad de dosificación puede administrarse desde aproximadamente 0 horas hasta aproximadamente 1 hora, desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 72 horas, desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 120 horas, o desde aproximadamente 24 horas hasta al menos aproximadamente 120 horas después de la lesión. Alternativamente, la unidad de dosificación puede administrarse desde aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120 horas o más después de la lesión. Las unidades de dosificación posteriores pueden administrarse en cualquier momento después de la administración inicial, de forma que se consiga un efecto terapéutico. Por ejemplo, pueden administrarse unidades de dosificación adicionales para proteger al sujeto de la ola secundaria de edema que puede producirse durante los primeros días después de la lesión.

25 El área bajo la curva (AUC) se refiere al área bajo la curva que rastrea la concentración sérica (nmol/k) del esteroide neuroactivo y/o la benzodiacepina o el anestésico/sedante durante un tiempo determinado tras la administración IV del esteroide neuroactivo de referencia o el estándar de benzodiacepina o el anestésico/sedante. Por "esteroide neuroactivo de referencia" o "estándar de benzodiazepina" o "estándar de anestésico/sedante" se entiende la formulación de esteroide neuroactivo o de benzodiazepina o de anestésico/sedante que sirve de base para determinar

la dosis total horaria del esteroide neuroactivo y/o de la benzodiazepina o del anestésico/sedante que debe administrarse a un sujeto humano con epilepsia o estado epiléptico para conseguir el efecto positivo deseado, es decir una respuesta terapéutica positiva que mejora con respecto a la observada sin la administración del esteroide neuroactivo y/o la benzodiacepina o el anestésico/sedante. En una realización, la dosis del esteroide neuroactivo y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante que se va a administrar proporciona un nivel sérico final del esteroide neuroactivo y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 1.000 ng/ml, aproximadamente 1100 ng/ml a aproximadamente 1.450 ng/ml, 100 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml, aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, 350 ng/ml a 450 ng/ml, 400 ng/ml a 550 ng/ml, 500 ng/ml a 650 ng/ml, 600 ng/ml a 750 ng/ml, 700 ng/ml a 850 ng/ml, 800 ng/ml a 950 ng/ml, 900 ng/ml a 1.050 ng/ml, 1.000 ng/ml a 1.150 ng/ml, 100 ng/ml a 1.250 ng/ml, 1.200 ng/ml a 1.350 ng/ml, 1.300 ng/ml a 1.500 ng/ml. En realizaciones específicas, el nivel sérico del esteroide neuroactivo y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante es de aproximadamente 100 ng/ml, 250 ng/ml, 300 ng/ml, 350 ng/ml, 360 ng/ml 370 ng/ml, 380 ng/ml, 390 ng/ml, 400 ng/ml, 410 ng/ml, 420 ng/ml, 430 ng/ml, 440 ng/ml, 450 ng/ml, 500 ng/ml, 750 ng/ml, 900 ng/ml, 1.200 ng/ml, 1.400 ng/ml, o 1.600 ng/ml.

- 5
- 10
- 15

En una realización, la dosis de alopregnanolona que se va a administrar proporciona un nivel sérico final de esteroide neuroactivo de 100 nmoles/l a 5.000 nmoles/l, 100 nmoles/l a 2.500 nmoles/l, 100 nmoles/l a 1.000 nmoles/l, 100 nmoles/l a 500 nmoles/l, 100 nmoles/l a 250 nmoles/l, 100 nmoles/l a 200 nmoles/l, 125 nmoles/l a 175 nmoles/l, o 140 nmoles/l a 60 nmoles/l. En realizaciones específicas, el nivel sérico de alopregnanolona y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante es de 100 nmoles/l, 125 nmoles/l, 150 nmoles/l, 175 nmoles/l, 200 nmoles/l, 250 nmoles/l, 300 nmoles/l, 350 nmoles/l, 500 nmoles/l, 750 nmoles/l, 1.000 nmoles/l, 1.500 nmoles/l, 2000 nmoles/l, 2.500 nmoles/l, o 5.000 nmoles/l.

- 20
- 25

En algunas realizaciones, la alopregnanolona y la administración de benzodiazepinas o anestésicos/sedantes incluye un período de tiempo en el que se desteta la administración de la terapia con benzodiazepinas o anestésicos/sedantes.

Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "destete" o "dosis de destete" se refiere a un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y, por lo tanto, produce una reducción gradual y la eventual eliminación de la benzodiacepina o del anestésico/sedante, ya sea durante un período de tiempo fijo o un tiempo determinado empíricamente por la evaluación de un médico con base en la monitorización regular de la respuesta terapéutica de un sujeto. El período de destete de la administración de benzodiazepinas o anestésicos/sedantes puede ser de 12, 24, 36, 48 horas o más. Alternativamente, el período de administración de la benzodiazepina o del anestésico/sedante destetado puede oscilar desde 1 a 12 horas, 12 a 48 horas, o 24 a 36 horas. En algunas realizaciones, el período de administración de benzodiazepinas o anestésicos/sedantes destetados es de 24 horas.

- 30
- 35

El destete empleado podría ser un destete "lineal". Por ejemplo, un destete lineal del "10 %" a partir de 500 mg sería 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50. Alternativamente, podría emplearse un destete exponencial que, si se utiliza el programa descrito anteriormente como ejemplo, el destete exponencial sería, por ejemplo, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. Por consiguiente, en los procedimientos de la invención podría emplearse un destete lineal o exponencial de aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %. Además, se podría emplear un destete lineal o exponencial de 1 % a 5 %, 6 % a 10 %, 11 % a 15 %, 16 % a 20 %, 21 % a 25 %, 26 % a 30 %, 31 % a 35 %, 36 % a 40 %.

- 40
- 45

Tal como se utiliza en el presente documento, "administración disminuida", "dosis disminuida" y "dosis escalonada descendente" se refieren a un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y, por lo tanto, produce una reducción gradual y la eventual eliminación de alopregnanolona, ya sea durante un período de tiempo fijo o un tiempo determinado empíricamente por la evaluación de un médico con base en el control regular de la respuesta terapéutica de un sujeto. El período de administración de la alopregnanolona en forma cónica puede ser de 12, 24, 36, 48 horas o más. Alternativamente, el período de la administración de esteroides neuroactivos cónicos puede variar de 1 a 12 horas, de 12 a 48 horas, o de 24 a 36 horas. En algunas realizaciones, el período de administración de esteroides neuroactivos disminuido es de 24 horas.

- 50
- 55

La reducción de la dosis empleada podría ser una reducción "lineal". Por ejemplo, una reducción lineal del "10 %" a partir de 500 mg sería 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50. Alternativamente, podría emplearse una reducción exponencial que, si se utiliza el programa descrito anteriormente como ejemplo, la reducción exponencial sería, por ejemplo, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. Por consiguiente, en los procedimientos de la invención se podría emplear una reducción lineal o exponencial de aproximadamente 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 % o 40 %. Además, se puede emplear una reducción lineal o exponencial de aproximadamente 1 % a 5 %, aproximadamente 6 % a 10 %, aproximadamente 11 % a 15 %, aproximadamente 16 % a 20 %, aproximadamente 21 % a 25 %, aproximadamente 26 % a 30 %, aproximadamente 31 % a 35 %, aproximadamente 36 % a 40 %. En algunas realizaciones, la reducción del fármaco es una reducción lineal de aproximadamente el 25 %.

Cuando un sujeto sometido a la terapia exhibe una respuesta parcial, o una recaída después de completar el primer ciclo de la terapia, pueden ser necesarios cursos subsecuentes de terapia con esteroides neuroactivos para lograr una respuesta terapéutica parcial o completa. Por lo tanto, después de un período de descanso de un primer período de tratamiento, que puede haber incluido un régimen de dosificación de esteroides neuroactivos constante o un régimen de dos niveles de esteroides neuroactivos y/o el régimen de dosificación de benzodiazepinas o anestésicos/sedantes, un sujeto puede recibir uno o más períodos de tratamiento adicionales que incluyan regímenes de dosificación del esteroide neuroactivo constante o de dos niveles y/o de la benzodiazepinas o anestésicos/sedantes. Este período de tiempo libre entre los períodos de tratamiento se denomina en el presente documento período de interrupción. Se reconoce que la duración del período de interrupción depende del grado de respuesta del sujeto(*es decir*, completa o parcial) logrado con cualquier período de tratamiento previo del esteroide neuroactivo.

En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra como infusión intravenosa durante 5 minutos a 1 semana; 30 minutos a 24 horas, 1 hora a 12 horas, 2 horas a 12 horas, 4 horas a 12 horas, 6 horas a 12 horas, 6 horas a 10 horas; 5 minutos a 1 hora, 5 minutos a 30 minutos; 12 horas a 1 semana, 24 horas a 1 semana, 2 días a 5 días, o 3 días a 5 días. En una realización, la alopregnanolona se administra como infusión intravenosa durante 5, 10, 15, 30, 45 o 60 minutos o más; 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16 o 24 horas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días o más.

Estas sesiones múltiples de tratamiento se denominan en el presente documento ciclos de mantenimiento, donde cada ciclo de mantenimiento incluye un régimen de dosificación de esteroide neuroactivo constante o de dos niveles completado o la de benzodiazepina. Por "régimen de dos niveles de dosificación de progesterona, alopregnanolona o progestina sintética" se entiende que el sujeto ha recibido tanto el primer período como el segundo período de dosificación del esteroide neuroactivo o de la benzodiazepina. La necesidad de múltiples ciclos de mantenimiento puede evaluarse mediante la monitorización de la mejora fisiológica y conductual del paciente. La duración entre los ciclos de mantenimiento puede ser de 1 hora, 15 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días u otros períodos de tiempo comprendidos entre 1 día y 14 días.

En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento es de 2 días. En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento es de 3 días. En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento es de 4 días. En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento es de 5 días.

En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento comienza de 30 minutos a 24 horas, 30 minutos a 12 horas, 30 minutos a 8 horas, 30 minutos a 4 horas, 30 minutos a 2 horas, 30 minutos a 1 hora después de la administración inicial del bolo de infusión. En algunas realizaciones, el ciclo de mantenimiento comienza 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 12 horas, 24 horas o más después de la administración de la infusión inicial de bolo.

En una realización, la alopregnanolona del ciclo de mantenimiento se administra como una infusión intravenosa a una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 20 a 5.000 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona del ciclo de mantenimiento se administra como infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 20 a 2.500 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona del ciclo de mantenimiento se administra como infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 20 a 500 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra en infusión intravenosa a una tasa de 20 a 250 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra en infusión intravenosa a una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 20 a 200 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra en infusión intravenosa a una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 20 a 150 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra en infusión intravenosa a una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 50 a 100 µg/kg/hora. En algunas realizaciones, la alopregnanolona se administra en infusión intravenosa a una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 70 a 100 µg/kg/hora. En realizaciones específicas, la alopregnanolona se administra como infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/unidad de tiempo de 25 µg/kg/hora, 50 µg/kg/hora, 75 µg/kg/hora, 80 µg/kg/hora, 85 µg/kg/hora, 86 µg/kg/hora, 87 µg/kg/hora, 88 µg/kg/hora, 89 µg/kg/hora, 90 µg/kg/hora, 100 µg/kg/hora, 125 µg/kg/hora, 150 µg/kg/hora, o 200 µg/kg/hora.

En una realización, la alopregnanolona se administra como infusión intravenosa en una dosis equivalente a la administración parenteral de 0,1 ng a 100 g por kg de peso corporal, 10 ng a 50 g por kg de peso corporal, 100 ng a 1 g por kg de peso corporal, 1 µg a 100 mg por kg de peso corporal, 1 µg a 50 mg por kg de peso corporal, 10 µg a 5 mg por kg de peso corporal; y 100 µg a 1.000 µg por kg de peso corporal. En una realización, la alopregnanolona se administra como una infusión intravenosa en una dosis equivalente a la administración parenteral de 0,1 nmoles/l a 100 µmoles/l por kg de peso corporal, 1 nmoles/l a 10 µmoles/l por kg de peso corporal, 10 nmoles/l a 10 µmoles/l por kg de peso corporal, 100 nmoles/l a 10 µmoles/l por kg de peso corporal, 300 nmoles/l a 5 µmoles/l por kg de peso corporal, 500 nmoles/l a 5 µmoles/l por kg de peso corporal y 750 nmoles/l a 5 µmoles/l por kg de peso corporal. 1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o más.

Formulaciones

Las formulaciones descritas en el presente documento incluyen la alopregnanolona y/o la benzodiazepina o un anestésico/sedante en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, una formulación incluye tanto alopregnanolona como una benzodiazepina o un anestésico/sedante.

Materiales para la formación de matrices

Los materiales formadores de matrices son materiales que forman geles fuertes y viscosos al hidratarse y proporcionan un control de la difusión y liberación del fármaco. En los sistemas de matriz hidrofílica, los materiales que forman la matriz se incorporan uniformemente en todo el comprimido. Al entrar en contacto con el agua, la capa exterior del comprimido se hidrata parcialmente, formando una capa de gel. La tasa de difusión de los fármacos fuera de la capa de gel y la tasa de erosión de la capa de gel determinan la disolución global del comprimido y las tasas de administración del fármaco. Ejemplos de materiales formadores de matrices son los éteres de celulosa que son solubles en agua, tales como metilcelulosa, etilcelulosa y hidroxipropilmetilcelulosa.

Solubilización de esteroides neuroactivos

La alopregnanolona posee una solubilidad acuosa limitada. Con el fin de proporcionar formulaciones capaces de suministrar dosificaciones terapéuticamente eficaces, se pueden emplear diversos procedimientos para mejorar la solubilidad y la biodisponibilidad de los esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, "Water-Insoluble Drug Formulation", 2^a edición, editada por Rong Liu (CRC Press, Boca Raton, FL, 2008). Mediante las técnicas descritas a continuación, se puede preparar una formulación solubilizada de uno o más esteroides neuroactivos. Estas formulaciones solubilizadas pueden incorporarse además a las formulaciones parenterales y no parenterales descritas en las secciones 2 y 3.

Complejos de inclusión

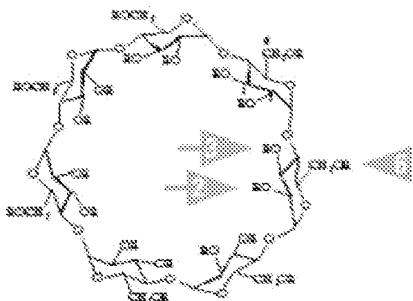
La solubilidad de la alopregnanolona puede mejorarse por medio de la complejación de inclusión (por ejemplo, formulaciones huésped-anfitrión). Los complejos de inclusión se forman cuando una molécula no polar(es decir, el huésped, tal como un fármaco con poca estabilidad acuosa) o una porción de una molécula se inserta en una cavidad no polar de otra molécula o grupo de moléculas (es decir, el huésped). Si la molécula o moléculas del huésped presentan una buena solubilidad en el agua, la solubilidad del complejo huésped-anfitrión será mayor que la solubilidad del huésped solo.

Los complejos de inclusión que contienen o comprenden alopregnanolona pueden formarse utilizando cualquier molécula o moléculas anfitrionas adecuadas. Por ejemplo, la solubilidad en agua de la alopregnanolona puede aumentarse mediante la complejación de inclusión con ciclodextrinas. Los complejos esteroides-ciclodextrina son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Patente de EE.UU. No. 7,569,557 de Backensfeld, et al y la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No US 2006/0058262 a Zoppetti, et al.

Los dextranos son polisacáridos solubles producidos por bacterias y levaduras. Se caracterizan por un predominio (>95 %) de enlaces α (1-6) en la columna vertebral y proporciones variables de enlaces α (1-2), α (1-3) y α (1-4), normalmente en los puntos de ramificación 1, 2. Las dextrinas son homopolímeros de glucosa parcialmente hidrolizados, compuestos exclusivamente por enlaces α (1-4) de la columna vertebral.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen o comprenden seis (α -ciclodextrina), siete (β -ciclodextrina), ocho (γ -ciclodextrina), o más residuos de glucosa α (1,4) enlazados. Los grupos hidroxilos de las ciclodextrinas están orientados hacia el exterior del anillo, mientras que el oxígeno glucosídico y los dos anillos de los átomos de hidrógeno no intercambiables están dirigidos hacia el interior de la cavidad. Como resultado, las ciclodextrinas poseen una cavidad interior hidrófoba combinada con un exterior hidrofílico que transmite solubilidad en el agua. Al combinarse con un fármaco hidrófobo, tal como un esteroide neuroactivo, el esteroide neuroactivo(es decir, el huésped) se inserta en el interior hidrófobo de la ciclodextrina(es decir, el huésped). El complejo huésped-anfitrión conserva la solubilidad en agua como consecuencia del exterior hidrófobo del anillo de ciclodextrina.

[Los complejos de alopregnanolona-ciclodextrina pueden, si la solubilidad lo permite, incorporarse a cualquiera de las formulaciones parenterales y no parenterales descritas a continuación. Si se desea, la solubilidad acuosa de los complejos sólidos de alopregnanolona-ciclodextrina puede mejorarse aún más aislando el complejo de alopregnanolona-ciclodextrina como sólido mediante liofilización y/o micronizando el complejo sólido de alopregnanolona-ciclodextrina.



Esta orientación cíclica proporciona una estructura cónica truncada que es hidrofílica en el exterior y lipofílica en el interior. Los complejos de ciclodextrina se forman cuando una molécula huésped está parcial o totalmente contenida en el interior de la cavidad. Las α , β - y γ -cyclodextrinas madre (especialmente las β) tienen una solubilidad acuosa limitada y muestran toxicidad cuando se administran por vía parenteral. Por lo tanto, la estructura de ciclodextrina madre puede modificarse químicamente para generar un derivado de la CD que sea seguro para los padres. Las modificaciones se hacen típicamente en uno o más de los hidroxilos de las posiciones 2, 3 o 6.

- 5 Los complejos de alopregnanolona-cyclodextrina se forman preferentemente a partir de una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste en α -cyclodextrina, β -cyclodextrina, γ -cyclodextrina y derivados de los mismos. La ciclodextrina puede modificarse químicamente de manera que algunos o todos los grupos hidroxilos primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, se funcionalicen con un grupo colgante. Los grupos colgantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfínico, sulfonilo, fosfato, acilo y grupos alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituidos con uno o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3 o 4) hidroxi, carboxi, carbonilo, acilo, oxi, oxo; o una combinación de los mismos. Los procedimientos para modificar estos residuos de alcohol son conocidos en la técnica, y muchos derivados de ciclodextrina están disponibles comercialmente, incluyendo sulfo butil eter β -cyclodextrinas disponibles bajo el nombre comercial CAPTISOL® de Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA).
- 10 Ejemplos de ciclodextrinas adecuadas para su uso en formulaciones de alopregnanolona, pueden incluir ciclodextrinas divulgadas en la Patente de EE.UU. No. 5,874,418 6,046,177 y 7,635,733. Otros ejemplos de ciclodextrinas adecuadas para su uso en formulaciones de esteroides neuroactivos incluyen, de forma no exclusiva, α -cyclodextrina; β -cyclodextrina; γ -cyclodextrina; metil α -cyclodextrina; metil β -cyclodextrina; metil γ -cyclodextrina; etil β -cyclodextrina; butil α -cyclodextrina; butil β -cyclodextrina; butil γ -cyclodextrina; pentil γ -cyclodextrina; hidroxietil β -cyclodextrina; hidroxietil γ -cyclodextrina; 2-hidroxipropil α -cyclodextrina; 2-hidroxipropil β -cyclodextrina; 2-hidroxipropil γ -cyclodextrina; 2-hidroxibutil β -cyclodextrina; acetil α -cyclodextrina; acetil β -cyclodextrina; acetil γ -cyclodextrina; propionil β -cyclodextrina; butiril β -cyclodextrina; succinil α -cyclodextrina; succinil β -cyclodextrina; succinil γ -cyclodextrina; benzoil β -cyclodextrina; palmitil β -cyclodextrina; toluenesulfonil β -cyclodextrina; acetil metil β -cyclodextrina; acetil butil β -cyclodextrina; glucosil α -cyclodextrina; glucosil β -cyclodextrina; glucosil γ -cyclodextrina; maltosil α -cyclodextrina; maltosil β -cyclodextrina; maltosil γ -cyclodextrina; α -cyclodextrina carboximetileter; β -cyclodextrina carboximetileter; γ -cyclodextrina carboximetileter; carboximetiletil β -cyclodextrina; éster fosfato α -cyclodextrina; éster fosfato β -cyclodextrina; éster fosfato γ -cyclodextrina; 3-trimetilamonio-2-hidroxipropil β -cyclodextrina; sulfo butil eter β -cyclodextrina; carboximetil α -cyclodextrina; carboximetil β -cyclodextrina; carboximetil γ -cyclodextrina, y combinaciones de los mismos.
- 25 Las ciclodextrinas preferidas incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas de alquilo, ciclodextrinas de hidroxialquilo, tal como β -cyclodextrina de hidroxipropilo, ciclodextrinas de alquilo carboxi y ciclodextrinas de éter de sulfoalquilo, tal como sulfo butil eter β -cyclodextrina.
- 30 En realizaciones particulares, la ciclodextrina es una ciclodextrina alfa, beta o gamma que tiene una pluralidad de cargas (*por ejemplo*, negativas o positivas) en la superficie. En realizaciones más particulares, la ciclodextrina es una β -cyclodextrina que contiene o comprende una pluralidad de grupos funcionales que están cargados negativamente a pH fisiológico. Ejemplos de tales grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, grupos de ácido carboxílico (carboxilato), sulfonato (RSO₃⁻), grupos de fosfonato, grupos de fosfinato y aminoácidos que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los grupos funcionales cargados pueden estar unidos directamente a las ciclodextrinas o pueden estar unidos por un espaciador, tal como una cadena de alquieno. El número de átomos de carbono en la cadena de alquieno puede variar, pero generalmente está entre 1 y 10 carbonos, preferentemente 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos. Las ciclodextrinas altamente sulfatadas se describen en la Patente de EE.UU. No. 6,316,613.
- 35 En una realización, la ciclodextrina es una β -cyclodextrina funcionalizada con una pluralidad de grupos de éter sulfobutílico. Este tipo de ciclodextrinas se vende bajo el nombre comercial de CAPTISOL®.
- 40 CAPTISOL® es un derivado polianiónico de beta-cyclodextrina con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipofílica por un grupo espaciador de éter butílico, o sulfobutílico (SBE). CAPTISOL® no es una sola especie química, sino que está compuesto por una multitud de estructuras poliméricas de diversos grados de sustitución e
- 45 50 55

isómeros posicionales/regionales dictados y controlados según un patrón uniforme por un procedimiento de fabricación patentado que se practica y mejora constantemente para controlar las impurezas.

CAPTISOL® contiene de seis a siete grupos de sulfobutil éter por molécula de ciclodextrina. Debido al muy bajo pKa de los grupos de ácido sulfónico, CAPTISOL® lleva múltiples cargas negativas en valores de pH fisiológicamente compatibles. La cadena de butilo de cuatro carbonos, unida a la repulsión de las cargas negativas del grupo final, permite una "extensión" de la cavidad de la ciclodextrina. Esto suele dar lugar a una unión más fuerte con los candidatos a fármacos que la que se puede conseguir con otras ciclodextrinas modificadas. También proporciona un potencial de interacciones de carga iónica entre la ciclodextrina y una molécula de fármaco con carga positiva.

Además, estos derivados confieren a la molécula una solubilidad y una seguridad parenteral excepcionales. En relación con la beta-ciclodextrina, CAPTISOL® proporciona unas características de interacción superiores y una solubilidad en agua superior a 100 gramos/100 ml, lo que supone una mejora de 50 veces.

En otras realizaciones, las ciclodextrinas tienen una pluralidad de grupos funcionales que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los grupos con carga positiva adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos de amonio cuaternario. Las ciclodextrinas ejemplares incluyen, pero no se limitan a, tosilato de mono-6(A)-butilamonio-6(A)-beta-ciclodextrina (BuAM-beta-CD) y la β -ciclodextrina derivada de amina y guanidina (β CD).

Preferentemente, la ciclodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 40 % en peso de la formulación general, preferentemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 40 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso, más preferentemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 35 % en peso. En ciertas realizaciones, la concentración de las ciclodextrinas es de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % p/p, preferentemente de aproximadamente 20 % a aproximadamente 35 % p/p, más preferentemente de aproximadamente 30 % a aproximadamente 35 % p/p. En una divulgación, la formulación contiene aproximadamente 1 a aproximadamente 2, preferentemente 1,5 mg de esteroide neuroactivo(*por ejemplo*, alopregnanolona) por ml de ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®.

Resinas de Intercambio Iónico

Las resinas de intercambio iónico (IER) son polímeros insolubles en agua de alto peso molecular que contienen o comprenden grupos funcionales fijos cargados positiva o negativamente en su matriz, que tienen una afinidad por los contraiones cargados de forma opuesta. Los IER son polielectrolitos sólidos insolubles de alto peso molecular que pueden intercambiarse con el medio circundante de forma reversible y estoquiométrica. IER son copolímeros de estireno (di vinilbenceno) que contienen o comprenden

- Grupos ácidos: Carboxílico o sulfónico para cationes E.R.
- Grupos básicos: Amonio cuaternario para el anión E.R

De acuerdo con la naturaleza de las especies iónicas que se intercambian, el procedimiento de IE se conoce como intercambio de cationes (CE) o intercambio de aniones (AE). En la práctica, el fármaco en forma iónica (normalmente en solución) se mezcla con el IER adecuado para formar un complejo, conocido como "resinato".

El rendimiento de los resinatos se rige por varios factores, tal como:

1. El pH y la temperatura de la solución del fármaco;
2. El peso molecular y la intensidad de carga del fármaco y la IER;
3. Geometría;
4. Velocidad de mezcla;
5. Fuerza iónica de la solución del fármaco;
6. Grado de entrecruzamiento y tamaño de las partículas de la IER;
7. La naturaleza del disolvente; y
8. Tiempo de contacto entre la especie de fármaco y la IER.

En general, la IER consisten en perlas esféricas de aproximadamente 0,5-1,2 mm de diámetro. El tipo más común es de color amarillo opaco, aunque también se han registrado otros colores. La constitución de cada partícula esférica de IER es similar a la de un gel homogéneo. La contracción o expansión del volumen esférico que tiene lugar se basa en el entorno iónico en el que se encuentra la IER.

Un inconveniente importante de los sistemas de liberación controlada o sostenida es el vertido de la dosis, que da lugar a un mayor riesgo de toxicidad. Las resinas de intercambio iónico ofrecen mejores propiedades de retención de fármacos y evitan el vertido de dosis. Las propiedades poliméricas (físicas) e iónicas (químicas) de la resina de intercambio iónico liberarán los fármacos de manera más uniforme que la de las matrices simples (debido únicamente a las propiedades físicas). El fármaco cargado en los fuertes resinatos IER proporciona la forma más sencilla de sistema de liberación controlada o sostenida. Las resinas pueden llenarse directamente en una cápsula, suspenderse

en líquidos, suspenderse en matrices o comprimirse en tabletas. El fármaco se liberará lentamente por el fenómeno de intercambio iónico y se absorberá.

La microencapsulación de resinatos proporciona un mejor control sobre la liberación del fármaco para su liberación oral o de depósito. La absorción del fármaco a partir de los resinatos recubiertos es consecuencia de la entrada de los iones contrarios en los resinatos recubiertos y de la liberación de los iones del fármaco del complejo de resina del fármaco mediante el procedimiento de intercambio iónico y la difusión de los iones del fármaco a través de la membrana en el medio de disolución. La tasa de liberación diseñada al nivel deseado puede obtenerse mediante la optimización del espesor del recubrimiento. La microencapsulación de resinatos puede lograrse mediante el recubrimiento por suspensión de aire (procedimiento Wurster), la polimerización interfacial, la evaporación de disolventes o el recubrimiento en cacerola.

La modificación del recubrimiento de resinatos, por ejemplo, mediante un pretratamiento con polietilenglicol 400, puede utilizarse para mantener la geometría y mejorar el procedimiento de recubrimiento. A continuación, los resinatos pretratados se recubren con etilcelulosa o cualquier otro polímero insoluble en agua. El polietilenglicol ayuda a controlar la tasa de hinchamiento de la matriz en el agua, mientras que un recubrimiento exterior de etilcelulosa modifica el patrón de difusión de los iones dentro y fuera del sistema. Uno de los principales inconvenientes de los sistemas de liberación controlada o sostenida es el vertido de la dosis, que provoca un mayor riesgo de toxicidad. Las resinas de intercambio iónico ofrecen mejores propiedades de retención de fármacos y evitan el vertido de dosis. Las propiedades poliméricas (físicas) e iónicas (químicas) de la resina de intercambio iónico liberan los fármacos de forma más uniforme que las matrices simples.

El fármaco cargado en los resinatos IER fuertes proporciona la forma más sencilla de sistema de liberación controlada o sostenida. Las resinas pueden llenarse directamente en una cápsula, suspenderse en líquidos, suspenderse en matrices o comprimirse en tabletas. El fármaco se liberará lentamente por el fenómeno de intercambio iónico y se absorberá.

Existen algunas resinas de intercambio iónico adecuadas para la administración intravenosa de fármacos. Por ejemplo, Shimada, et al., en Jpn J. Antibiot. 1985 Sep;38(9):2496-502 describe un estudio clínico sobre la inmunoglobulina humana normal tratada con resina de intercambio iónico seca intravenosa no modificada, SM-4300, que demostró su eficacia sin efecto antipirético obvio, efecto opsónico o deterioro de la cicatrización.

Portadores de lípidos

Para facilitar la administración de la alopregnanolona que posee una solubilidad acuosa deficiente, se puede utilizar una variedad de portadores lipídicos.

Emulsiones lipídicas

La alopregnanolona puede combinarse suspendida o disuelta mediante una emulsión lipídica. Las emulsiones lipídicas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, La Patente de EE.UU. No. 6361792 a Long, et. al. La Patente de EE.UU., No. 7550,155 a Zhang, et al y la Publicación de la Solicitud de Patente Estadounidense No. US 2006/0067952. Las formulaciones de emulsiones lipídicas suelen incluir uno o más esteroides neuroactivos, un componente oleoso, un emulsionante y agua.

El componente oleoso puede ser un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido o combinaciones de los mismos. En algunos casos, el componente oleoso incluye un éster formado entre uno o más ácidos grasos y un alcohol distinto del glicerol. El componente oleoso puede ser, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de almendras, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de coco, aceite de palma, aceite de canola, o combinaciones de los mismos. Los aceites vegetales suelen ser triglicéridos de cadena larga formados por ácidos grasos C₁₄-C₂₂. El componente oleoso también puede incluir triglicéridos de cadena media formados a partir de ácidos grasos C₈-C₁₂, tal como Miglyol 812, Crodamol® GTCC-PN o aceite Neobees M-5.

El emulsionante sirve para estabilizar la emulsión lipídica evitando la separación de la emulsión en fases individuales oleosa y acuosa. Los emulsionantes adecuados incluyen, entre otros, ésteres de mono y diácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, copolímeros y copolímeros en bloque de polioxietilen-polioxipropileno, sales de sulfatos de alcohol graso, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de éteres de glicerol de polietilenglicol, emulsionantes con base en aceite y cera, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y glicerina y fosfolípidos. En algunos casos el emulsionante es un fosfolípido.

En algunos casos, el emulsionante es un derivado de la vitamina E. Los derivados adecuados de la vitamina E incluyen, pero no se limitan a, oxalato de α-tocoferilo, malonato de α-tocoferilo, succinato de α-tocoferilo, glutarato de α-tocoferilo, adipato de α-tocoferilo, pimelato de α-tocoferilo, suberato de α-tocoferilo, azelato de α-tocoferilo y succinato de D-α-tocoferilo de polietilenglicol 1.000 (vitamina E TPGS).

- 5 Los fosfolípidos ejemplares incluyen, cloruro de fosfatidilo, lecitina (una mezcla de éster de colina de diacilglicérido fosforilado), fosfatidiletanamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico con aproximadamente 4 a aproximadamente 22 átomos de carbono, y más generalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono y grados variables de saturación. Preferentemente, el fosfolípido es de origen natural. Los fosfolípidos naturales incluyen la lecitina de soja, la lecitina de huevo, la lecitina de soja hidrogenada, la lecitina de huevo hidrogenada, la esfingosina, los gangliósidos y la fitoestiglosina, y combinaciones de los mismos.
- 10 Las emulsiones lipídicas adecuadas contienen generalmente entre aproximadamente 1 % y 40 % p/v de componente oleoso y entre aproximadamente 0,1 % y 7,5 % p/v de emulsionante. Las emulsiones lipídicas adecuadas disponibles en el mercado incluyen emulsiones lipídicas que contienen o comprenden aceite de soja, tal como Intralipid® 10 %, Intralipid® 20 % e Intralipid® 30 %, así como emulsiones lipídicas que contienen o comprenden una mezcla de aceites de soja y cártamo, tal como Liposyn® II 10 % y Liposyn® II 20 %.
- 15 Las emulsiones lipídicas pueden contener opcionalmente uno o más componentes adicionales. Por ejemplo, las formulaciones lipídicas pueden contener uno o más codisolvientes miscibles no acuosos, tal como un alcohol o glicol. En algunas formulaciones preferidas, glicerol y/o propilenglicol están presentes como codisolvientes.
- 20 Muchas emulsiones lipídicas son capaces de soportar el crecimiento bacteriano. En consecuencia, en algunos casos, se pueden añadir uno o más componentes a la formulación de la emulsión lipídica para prevenir o retardar el crecimiento bacteriano, por ejemplo, edatato disódico, ácido cítrico, metabisulfato, alcohol bencílico, uno o más parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico o timerosal.
- 25 Además, las emulsiones lipídicas pueden contener uno o más agentes utilizados para modificar o estabilizar pH de la solución, incluyendo tampones de fosfato, tampones de acetato y tampones de citrato.
- 30 En una realización, la formulación es una emulsión de aceite en agua que contiene o comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de alopregnanolona disuelta en una solución que contiene o comprende entre aproximadamente 1 % p/v y aproximadamente 25 % p/v de aceite de soja, entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 7,5 % p/v de fosfolípido de yema de huevo, y entre aproximadamente 0,5 % p/v y aproximadamente 5 % p/v de un codisolvente miscible.
- 35 En otra realización, la formulación es una emulsión de aceite en agua que contiene o comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de alopregnanolona disuelta en una solución que contiene o comprende entre aproximadamente 1 % p/v y aproximadamente 15 % p/v de aceite de soja, entre aproximadamente 1 % p/v y aproximadamente 15 % p/v de aceite de cártamo, entre aproximadamente 0,5 % p/v y aproximadamente 7,5 % p/v de fosfátidos de huevo, y entre 0,5 % p/v y aproximadamente 5 % p/v de un codisolvente miscible.
- 40 Las emulsiones lipídicas pueden administrarse como se ha descrito anteriormente, o incorporarse a las formulaciones parenterales descritas a continuación.
- Liposomas**
- 45 Uno o más esteroides neuroactivos pueden incorporarse a los liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Véase, por ejemplo, "Remington- The science and practice of pharmacy", 20^a edición, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000).
- 50 Los liposomas se derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede utilizarse cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable capaz de formar liposomas. Las composiciones divulgadas en forma de liposomas pueden contener, además de uno o más esteroides neuroactivos, estabilizadores, conservantes, excipientes y otros excipientes adecuados.
- 55 Ejemplos de lípidos adecuados son los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticas. Los procedimientos de formación de liposomas son conocidos en la técnica. Véase, *por ejemplo*, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York p. 33 et seq., 1976. Los liposomas pueden ser catiónicos (*por ejemplo*, con base en DOTMA, DOPE, colesterol DC) o aniónicos. Los liposomas pueden comprender además proteínas para facilitar la focalización en una célula concreta, si se desea. La administración de una composición que comprende un compuesto y un liposoma catiónico puede administrarse a la sangre aferente a un órgano objetivo o inhalarse en el tracto respiratorio para dirigirse a las células del tracto respiratorio.
- 60 La alopregnanolona puede formularse utilizando preparaciones de liposomas disponibles en el mercado, tal como LIPOFECTIN®, LIPOFECTAMIE® (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, Md.), SUPERFECT® (Qiagen, Inc. Hilden, Alemania) y TRANSFECTAM® (Promega Biotec, Inc., Madison, Wis.), así como otros liposomas desarrollados de acuerdo procedimientos estándar en la técnica. También se pueden utilizar liposomas en los que la difusión del compuesto o la entrega del compuesto desde el liposoma está diseñada para una tasa o dosificación específica.

La alopregnanolona también puede formularse utilizando noisomas. Los noisomas son vesículas multilamelares o unilamelares con tensioactivos no iónicos. Una solución acuosa de soluto está encerrada por una bicapa resultante de la organización de macromoléculas tensioactivas. Al igual que los liposomas, los noisomas se utilizan para la administración selectiva de, por ejemplo, fármacos contra el cáncer, tales como metotrexato, doxorrubicina e inmunoadyuvantes. En general, se entiende que son diferentes de los transferosomas, vesículas preparadas a partir de carbohidratos anfifílicos y grupos amino que contienen o comprenden polímeros, *por ejemplo*, el quitosano.

La alopregnanolona también puede administrarse mediante nanoeritrosomas. Los nanoeritrosomas son nanovesículas formadas por glóbulos rojos mediante diáisisis a través de filtros de tamaño de poro definido. Estas vesículas pueden cargarse con alopregnanolona.

Nanoemulsiones lipídicas

También pueden utilizarse nanoemulsiones lipídicas. Las nanoemulsiones lipídicas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. US 2007/0207173 a Chen, et al y la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. No. US 2001/0045050 a Elbayoumi, et al. Las nanoemulsiones lipídicas pueden prepararse por microemulsificación de cualquiera de las emulsiones lipídicas descritas anteriormente utilizando, por ejemplo, un homogeneizador de alta presión, o mediante un procedimiento de inversión de fase por temperatura (PIT).

En las nanoemulsiones lipídicas preferidas que contienen o comprenden esteroides neuroactivos, se incluyen como emulsionantes el succinato de vitamina E y/o el TPGS de vitamina E.

La nanoemulsión lipídica puede ser liofilizada además si se desea. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente de EE.UU. No. US 2011/0015266.

Las nanoemulsiones lipídicas pueden administrarse como se ha descrito anteriormente, o incorporarse a las formulaciones parenterales o no parenterales descritas a continuación.

El preconcentrado incluye una fase oleosa que tiene al menos un aceite de ácido graso. Los aceites de ácidos grasos de la presente invención incluyen al menos un ácido graso poliinsaturado. El término "ácido graso poliinsaturado" incluye aquellos ácidos grasos que tienen al menos 50 por ciento en peso o más de ácidos grasos poliinsaturados. Las grasas poliinsaturadas se encuentran en productos de grano, pescado y mariscos (arenque, salmón, caballa, fletán), soja y aceite de pescado. Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos omega-6. Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen ácido linólico y ácido linolénico. Los ácidos grasos poliinsaturados preferibles incluyen ácido eicosapentaenoico, sales del ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, sales de ácido docosahexaenoico, triglicéridos de ácido eicosapentaenoico, triglicéridos de ácido docosahexaenoico, ésteres etílicos de ácido eicosapentaenoico o ésteres etílicos del ácido docosahexaenoico.

Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen aceites de ácidos grasos omega-3 y triglicéridos de cadena media (MCT). Un triglicérido de cadena media contiene aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono, de manera preferida aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono son adecuados para su uso en la fase oleosa. Los glicéridos de cadena media preferibles incluyen, por ejemplo, triglicérido caprílico/cáprico como "Migriol 810", "Migriol 812" (ambos nombres comerciales, fabricados por Huls Co., Ltd., disponibles en Mitsuba Trading Co., Ltd.), un tricaprilato de glicerilo (tricaprilina) tal como "Panasate 800" (nombre comercial, fabricado por NOF Corporation, Japón).

El preconcentrado incluye un componente emulsionante. El componente emulsionante tiene uno o más tensioactivos. Los tensioactivos incluyen cualquier molécula que tenga un grupo de cabeza polar, que prefiere energéticamente la solvatación por agua, y una cola hidrófoba que no es bien solvatada por el agua. La proporción de la fase oleosa y el componente emulsionante es importante para la toxicidad de la nanoemulsión preparada a partir del preconcentrado. Los tensioactivos adecuados para su uso con el preconcentrado y la emulsión incluyen una variedad de tensioactivos aniónicos y no iónicos, así como otros compuestos emulsionantes capaces de promover la formación de emulsiones de aceite en agua; siempre que figuren en la lista GRAS (Generally Recognized as Safe) y estén aprobados para el consumo humano, tal como lecitina, solutol HS-15 (ésteres polioxilados del ácido 12-hidroxisteárico), polisorbato 80 o Cremophore EL (aceite de ricino polietilado). Véase Volumen 1 de McCutcheon: Emulsifiers and Detergents North American Edition, 1996.

Formulaciones para la Administración Parenteral

Los compuestos (*por ejemplo*, la alopregnanolona) descritos en el presente documento pueden formularse para su administración parenteral. Las dosis, formas de dosificación o modos de administración preferidos son por vía parenteral, *por ejemplo*, intranasal, bucal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraparenteral, bucal, sublingual, intraocular y tópica (*por ejemplo*, intravenosa o intramuscular). En otra realización, el material informativo puede incluir instrucciones para administrar el compuesto descrito en el presente documento a un sujeto adecuado, *por ejemplo*, un humano, *por ejemplo*, un humano que tenga o esté en riesgo de padecer un trastorno descrito en el presente

documento. En algunas realizaciones preferidas, al menos uno del esteroide neuroactivo y la benzodiazepina o el anestésico/sedante está formulado para su administración parenteral. En algunas realizaciones, tanto el esteroide neuroactivo como la benzodiazepina o el anestésico/sedante están formulados para su administración parenteral.

5 Las formulaciones parenterales pueden prepararse como composiciones acuosas utilizando técnicas conocidas en la técnica. Típicamente, dichas composiciones pueden prepararse como formulaciones inyectables, por ejemplo, soluciones o suspensiones; formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un medio de reconstitución antes de la inyección; emulsiones, tales como emulsiones de agua en aceite (w/o), emulsiones de aceite en agua (o/w) y microemulsiones de las mismas, liposomas o emulsomas.

10 En algunas divulgaciones, las formulaciones parenterales se preparan como una formulación inyectable, *por ejemplo*, para la administración intravenosa. En algunas divulgaciones, la formulación parenteral comprende un compuesto(*por ejemplo*, un neuroesteroide como se describe en el presente documento, *por ejemplo*, alopregnanolona), y una ciclodextrina, *por ejemplo*, una β-ciclodextrina, *por ejemplo*, una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®). En algunas divulgaciones, la formulación parenteral comprende alopregnanolona y una sulfo butil éter β-ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®.

20 El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga o que comprenda, por ejemplo, agua (*por ejemplo*, Agua para Inyección, USP), etanol, uno o más polioles (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites, tales como aceites vegetales(*por ejemplo*, aceite de cacahuate, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc.), y combinaciones de los mismos.

25 La fluides adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio.

30 Las soluciones y dispersiones de los compuestos activos como el ácido o base libre o sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden prepararse en agua u otro disolvente o medio de dispersión convenientemente mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y combinación de los mismos.

35 Los tensioactivos adecuados pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que contienen o comprenden iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Entre los ejemplos de tensioactivos aniónicos se encuentran sulfonatos de sodio, potasio y amonio de alquilo de cadena larga y sulfonatos de alquil-arilo, tal como dodecilbenceno-sulfonato de sodio; sulfosuccinatos de sodio dialquilo, tal como dodecilbenceno-sulfonato de sodio; sulfosuccinatos de dialquil sodio, tal como bis-(2-étiltioxilo)-sulfosuccinato de sodio; y sulfatos de alquilo, tal como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Algunos ejemplos de tensioactivos 40 no iónicos son monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400 monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfeniléter, éter cetílico de PEG-1000, éter tridecílico de polioxietileno, éter butílico de polipropilenglicol, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Entre los ejemplos de tensioactivos anfóteros se encuentran N-dodecyl-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoamfoacetato, lauril betáína y lauril sulfobetáína.

45 La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico y timerosal. La formulación también puede contener un antioxidante para evitar la degradación de los agentes activos.

50 La formulación está típicamente tamponada a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras la reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones de fosfato, tampones de acetato y tampones de citrato.

55 Los polímeros solubles en agua se utilizan a menudo en formulaciones para la administración parenteral. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

60 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente o medio de dispersión apropiado con uno o más de los excipientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de una esterilización filtrada. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y de liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estéril del mismo. Los polvos pueden prepararse de manera que las partículas sean

de naturaleza porosa, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Los procedimientos para fabricar partículas porosas son bien conocidos en la técnica.

- 5 En algunas realizaciones, la alopregnanolona o la benzodiazepina o el anestésico/sedante se formulan para la administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa). En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como la benzodiazepina o el anestésico/sedante están formulados para su administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa).
- 10 Las formulaciones parenterales descritas en el presente documento pueden formularse para una liberación controlada, incluyendo liberación inmediata, liberación retardada, liberación prolongada, liberación pulsátil y combinaciones de las mismas.

Nano y micropartículas

- 15 Para la administración parenteral, los compuestos, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, pueden incorporarse en micropartículas, nanopartículas o combinaciones de las mismas que proporcionan una liberación controlada. En las realizaciones en las que las formulaciones contienen dos o más fármacos, los fármacos pueden estar formulados para el mismo tipo de liberación controlada (*por ejemplo*, retardada, extendida, inmediata o pulsátil) o los fármacos pueden estar formulados independientemente para diferentes tipos de liberación (*por ejemplo*, inmediata y retardada, inmediata y extendida, retardada y extendida, retardada y pulsátil, etc.).
- 20 Por ejemplo, los compuestos y/o uno o más agentes activos adicionales pueden incorporarse a micropartículas poliméricas que proporcionan una liberación controlada de los fármacos. La liberación de los fármacos se controla mediante la difusión de los fármacos fuera de las micropartículas y/o la degradación de las partículas poliméricas por hidrólisis y/o degradación enzimática. Los polímeros adecuados incluyen la etilcelulosa y otros derivados naturales o sintéticos de la celulosa.
- 25 Los polímeros que son lentamente solubles y forman un gel en un entorno acuoso, tal como hidroxipropilmetylcelulosa o óxido de polietileno, también pueden ser adecuados como materiales para las micropartículas que contienen o comprenden fármacos. Otros polímeros incluyen, pero no se limitan a, polianhídridos, poli(anhídridos de éster), polihidroxiácidos, tal como polilactida (PLA), poliglicolida (PGA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli-3-hidroxibutirato (PHB) y copolímeros del mismo, poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo, policaprolactona y copolímeros de la misma, y combinaciones de los mismos.
- 30 Alternativamente, los fármacos pueden incorporarse en micropartículas preparadas a partir de materiales insolubles en solución acuosa o lentamente solubles en solución acuosa, pero capaces de degradarse dentro del tracto gastrointestinal por medios que incluyen la degradación enzimática, la acción tensioactiva de los ácidos biliares y/o la erosión mecánica. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "lentamente soluble en agua" se refiere a materiales que no se disuelven en agua en un período de 30 minutos. Ejemplos preferidos son grasas, sustancias grasas, ceras, sustancias similares a la cera y mezclas de las mismas. Entre las grasas y sustancias grasas adecuadas se encuentran alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, estearílico mirístico, cetílico o cetoestearílico), ácidos grasos y sus derivados, incluyendo, pero no limitado a, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri- glicéridos) y grasas hidrogenadas. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceites hidrogenados disponibles bajo el nombre comercial Sterotex®, ácido esteárico, manteca de cacao y alcohol estearílico. Las ceras y materiales similares a la cera adecuados incluyen ceras naturales o sintéticas, hidrocarburos y ceras normales. Algunos ejemplos específicos de ceras son cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, parafinas y cera de candelilla. Tal y como se utiliza en el presente documento, un material similar a la cera se define como cualquier material que normalmente es sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de entre 30 y 300°C aproximadamente.
- 35 En algunos casos, puede ser deseable alterar la tasa de penetración del agua en las micropartículas. Para ello, se pueden formular agentes reguladores de la tasa (de mecha) junto con las grasas o ceras mencionadas anteriormente.
- 40 Entre los ejemplos de materiales que controlan la velocidad se encuentran ciertos derivados del almidón (*por ejemplo*, maltodextrina cerosa y almidón de maíz secado en tambor), derivados de celulosa (*por ejemplo*, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa), ácido algínico, lactosa y talco. Además, puede añadirse un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (*por ejemplo*, lecitina) para facilitar la degradación de dichas micropartículas.
- 45 Las proteínas insolubles en agua, tal como zeína, también pueden utilizarse como materiales para la formación de micropartículas que contienen o que comprenden fármacos. Además, proteínas, polisacáridos y combinaciones de los mismos, que son solubles en agua, pueden formularse con el fármaco en micropartículas y posteriormente entrecruzadas para formar una red insoluble. Por ejemplo, las ciclodextrinas pueden complejarse con moléculas de fármacos individuales y posteriormente entrecruzarse.
- 50
- 55
- 60
- 65

- La encapsulación o incorporación del fármaco en materiales portadores para producir micropartículas que contengan o comprendan el fármaco puede lograrse mediante técnicas de formulación farmacéutica conocidas. En el caso de la formulación en grasas, ceras o materiales similares a la cera, el material portador suele calentarse por encima de su temperatura de fusión y el fármaco se añade para formar una mezcla que comprende partículas de fármaco suspendidas en el material portador, fármaco disuelto en el material portador, o una mezcla de los mismos. Las micropartículas pueden formularse posteriormente mediante varios procedimientos que incluyen, entre otros, los procedimientos de congestión, extrusión, enfriamiento por aspersión o dispersión acuosa. En un procedimiento preferido, la cera se calienta por encima de su temperatura de fusión, se añade el fármaco y la mezcla fundida de cera y fármaco se congela bajo agitación constante mientras la mezcla se enfria. Alternativamente, la mezcla fundida de cera y fármaco puede ser extrudida y esferonizada para formar pellas o perlas. Se pueden encontrar descripciones detalladas de estos procedimientos en "Remington- The science and practice of pharmacy", 20^a edición, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams, and Wilkens, 2000).
- Para algunos materiales portadores puede ser deseable utilizar una técnica de evaporación de disolventes para producir micropartículas que contengan o comprendan fármacos. En este caso, el fármaco y el material portador se codisuelven en un disolvente mutuo y, posteriormente, las micropartículas pueden producirse mediante varias técnicas que incluyen, pero no se limitan a, la formación de una emulsión en agua u otro medio apropiado, el secado por aspersión o la evaporación del disolvente de la solución a granel y la molienda del material resultante.
- En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua. Para minimizar el tamaño de las partículas del fármaco dentro de la composición, el propio polvo del fármaco puede ser molido para generar partículas finas antes de la formulación. El procedimiento de molienda por chorro, conocido en la técnica farmacéutica, puede utilizarse para este fin. En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en una cera o sustancia similar a la cera, calentando la cera o sustancia similar a la cera por encima de su punto de fusión y añadiendo las partículas de fármaco mientras se agita la mezcla. En este caso, puede añadirse a la mezcla un tensoactivo farmacéuticamente aceptable para facilitar la dispersión de las partículas del fármaco.
- Las partículas también pueden estar recubiertas con uno o más recubrimientos de liberación modificados. Los ésteres sólidos de ácidos grasos, que son hidrolizados por las lipasas, pueden ser recubiertos por aspersión en micropartículas o partículas de fármacos. La zeína es un ejemplo de proteína naturalmente insoluble en agua. Puede recubrirse en micropartículas que contengan o comprendan fármacos o partículas de fármacos mediante recubrimiento por aspersión o por técnicas de granulación húmeda. Además de los materiales naturalmente insolubles en agua, algunos sustratos de las enzimas digestivas pueden ser tratados con procedimientos de entrecruzamiento, lo que da lugar a la formación de redes no solubles. Se han reportado muchos procedimientos de entrecruzamiento de proteínas, iniciados tanto por medios químicos como físicos. Uno de los procedimientos más comunes para obtener el entrecruzamiento es el uso de agentes químicos de entrecruzamiento. Algunos ejemplos de agentes químicos de entrecruzamiento incluyen aldehídos (gluteraldehído y formaldehído), compuestos epóxicos, las carbodiimidas y genipina. Además de estos agentes de entrecruzamiento, se han utilizado azúcares oxidados y nativos para entrecruzar la gelatina (Cortesi, R., et al., Biomaterials 19 (1998) 1641-1649). El entrecruzamiento también puede realizarse por medios enzimáticos; por ejemplo, la transglutaminasa ha sido aprobada como sustancia GRAS para el entrecruzamiento de productos del mar. Por último, el entrecruzamiento puede iniciarse por medios físicos tal como el tratamiento térmico, la irradiación UV y la irradiación gamma.
- Para producir una capa de recubrimiento de proteína entrecruzada que rodee a las micropartículas o partículas de fármaco que las contengan o las comprendan, se puede asperjar una proteína soluble en agua sobre las micropartículas y posteriormente entrecruzada por uno de los procedimientos descritos anteriormente. Alternativamente, el fármaco que contiene o que comprende las micropartículas puede ser microencapsulado dentro de la proteína mediante la separación de la fase de coacervación (por ejemplo, mediante la adición de sales) y posteriormente entrecruzado. Algunas proteínas adecuadas para este fin son gelatina, albúmina, caseína y gluten. Los polisacáridos también pueden entrecruzarse para formar una red insoluble en agua. En el caso de muchos polisacáridos, esto puede lograrse mediante la reacción con sales de calcio o cationes multivalentes que entrecruzan las cadenas principales del polímero. La pectina, alginato, dextrano, amilosa y goma guar están sujetos al entrecruzamiento en presencia de cationes multivalentes. También pueden formarse complejos entre polisacáridos con cargas opuestas; pectina y quitosano, por ejemplo, pueden formar complejos mediante interacciones electrostáticas.
- En algunas realizaciones, la alopregnanolona y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante se formulan para la administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa). En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como la benzodiazepina o el anestésico/sedante están formulados para su administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa).
- Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser formulados para inyección de depósito. En una inyección de depósito, el agente activo se formula con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que proporcionan la liberación gradual del agente activo durante un período de horas o días después de la inyección. La

formulación de depósito puede ser administrada por cualquier medio adecuado; sin embargo, la formulación de depósito se administra típicamente a través de una inyección subcutánea o intramuscular.

Se puede incorporar una variedad de portadores en la formulación de depósito para proporcionar la liberación controlada del agente activo. En algunos casos, las formulaciones de depósito contienen uno o más portadores poliméricos u oligoméricos biodegradables. Los soportes poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polí(ácido láctico) (PLA), polí(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), copolímeros en bloque de polí(ácido láctico)-polietenglíclico (PLA-PEG), polianhídridos, poli(anhídridos de éster), poliglicolido (PGA) poli-3-hidroxibutirato (PHB) y copolímeros del mismo, poli-4-hidroxibutirato (P4HB), policaprolactona, celulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, etilcelulosa, así como mezclas, derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos.

En las formulaciones de depósito que contienen o comprenden un portador polimérico u oligomérico, el portador y el agente activo pueden formularse como una solución, una emulsión o una suspensión. Uno o más esteroides neuroactivos, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales, también pueden incorporarse a micropartículas poliméricas u oligoméricas, nanopartículas o combinaciones de las mismas.

En algunos casos, la formulación es fluida y está diseñada para solidificarse o gelificarse (*es decir*, formando un hidrogel u organogel) tras la inyección. Esto puede ser el resultado de un cambio en la solubilidad de la composición al ser inyectada o, por ejemplo, al inyectar un prepolímero mezclado con un iniciador y/o un agente de entrecruzamiento. La matriz polimérica, la solución polimérica o las partículas poliméricas atrapan el agente activo en el lugar de la inyección. A medida que el soporte polimérico se degrada gradualmente, el agente activo se libera, ya sea por difusión del agente fuera de la matriz y/o por disipación de la matriz a medida que se absorbe. La tasa de liberación del agente activo desde el punto de inyección puede controlarse variando, por ejemplo, la composición química, el peso molecular, la densidad de entrecruzamiento y la concentración del portador polimérico. Entre los ejemplos de estos sistemas se encuentran los descritos en las Pat. de EE.UU. No. 4,938,763, 5,480,656 y 6,113,943.

Las formulaciones de depósito también pueden prepararse utilizando otros excipientes de control de tasa, incluyendo materiales hidrófobos, incluyendo aceites aceptables (*por ejemplo*, aceite de cacahuate, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, etc.) y fosfolípidos, resinas de intercambio iónico y portadores poco solubles.

La formulación de depósito puede contener además un disolvente o medio de dispersión que contenga o comprenda, por ejemplo, agua, etanol, uno o más polioles (*por ejemplo*, glicerol, propilenglicol y polietenglíclico líquido), aceites, tales como aceites vegetales (*por ejemplo*, aceite de cacahuate, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc.), y combinaciones de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio.

Las soluciones y dispersiones de la alopregnanolona o de una benzodiazepina o anestésico/sedante tal como ácido o base libre o sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden prepararse en agua u otro disolvente o medio de dispersión convenientemente mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y una combinación de los mismos.

Los tensioactivos adecuados pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que contienen o comprenden iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Entre los ejemplos de tensioactivos aniónicos se encuentran sulfonatos de sodio, potasio y amonio de alquilo de cadena larga y sulfonatos de alquil-arilo, tal como dodecilbenceno-sulfonato de sodio; sulfosuccinatos de sodio dialquilo, tal como dodecilbenceno-sulfonato de sodio; sulfosuccinatos de dialquil sodio, tal como bis-(2-etylhexilo)-sulfosuccinato de sodio; y sulfatos de alquilo, tal como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos son monoestearato de etilenglíclico, miristato de propilenglíclico, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400 monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfeniléter, éter cetílico de PEG-1000, éter tridecílico de polioxietileno, éter butílico de polipropilenglíclico, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Entre los ejemplos de tensioactivos anfóteros se encuentran N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoamfoacetato, lauril betaina y lauril sulfobetaina.

La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sóblico y timerosal. La formulación también puede contener un antioxidante para evitar la degradación de los agentes activos.

La formulación está típicamente tamponada a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras la reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones de fosfato, tampones de acetato y tampones de citrato.

Los polímeros solubles en agua se utilizan a menudo en formulaciones para la administración parenteral. Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

- 5 Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente o medio de dispersión apropiado con uno o más de los excipientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de una esterilización filtrada. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son las técnicas de secado al vacío y de liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada estéril del mismo. Los polvos pueden prepararse de manera que las partículas sean de naturaleza porosa, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Los procedimientos para fabricar partículas porosas son bien conocidos en la técnica.
- 10
- 15
- 20 En algunas realizaciones, la alopregnanolona y/o la benzodiazepina o el anestésico/sedante se formulan para la administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa). En algunas realizaciones, tanto la alopregnanolona como la benzodiazepina o el anestésico/sedante están formulados para su administración intranasal, bucal, intramuscular o intravenosa (*por ejemplo*, administración intramuscular o intravenosa).

Combinaciones con Compuestos Activos

- 25 Una composición descrita en el presente documento puede administrarse de forma adjunta con otros compuestos activos como anestésicos o sedantes, *por ejemplo*, benzodiazepina, *por ejemplo*, midazalm, propofol, pentobarbital y ketamina.

Procedimientos de Uso

- 30 Una composición descrita en el presente documento, puede ser administrada a un sujeto que necesite la misma, para tratar un trastorno descrito en el presente documento. Algunos ejemplos de trastornos son RSE o SRSE.
En algunas realizaciones, una composición descrita en el presente documento (*por ejemplo*, una composición que comprende la alopregnanolona), se administra a un sujeto bajo anestesia general.
- 35

Convulsiones y trastornos relacionados con las convulsiones

Las convulsiones descritas en el presente documento pueden incluir RSE o SRSE.

Estado epiléptico (SE)

- 40 El estado epiléptico (SE) abarca un grupo de trastornos que implican convulsiones persistentes o recurrentes. El estándar de atención en los Estados Unidos (EE.UU.) típicamente implica tratar inicialmente el estado epiléptico con una benzodiacepina como agente de primera línea para el SE "temprano". Un estudio reciente mostró que 26,6 % de los pacientes no respondió al tratamiento intramuscular (IM) de primera línea con midazolam y 36,6 % de los pacientes no respondió al tratamiento intravenoso (IV) con lorazepam (Silbergelit et al, 2012).
- 45

- 50 Si los pacientes siguen teniendo convulsiones después de la administración de la benzodiacepina, se les trata con un fármaco antiepileptico de segunda línea para SE "establecido", que en EE.UU. suele ser fosfenoína IV o fenitoína IV. Si los pacientes siguen teniendo convulsiones tras la administración de fármacos de primera y segunda línea, se dice que entran en una fase de SE "refractaria" (RSE).

- 55 El tratamiento generalmente aceptado para los pacientes en RSE es la anestesia general (AG) con un agente como midazolam, propofol, pentobarbital o ketamina. No hay ningún fármaco aprobado para el RSE y se carece de pruebas clínicas de la eficacia comparativa de los fármacos comúnmente utilizados (Shorvon, 2011). El objetivo de la terapia con estos agentes GA es inducir un estado electroencefalográfico de "supresión de ráfagas", en un intento de bloquear el daño cerebral excitotóxico que se cree que se produce como resultado de la actividad convulsiva continua en el cerebro. La ráfaga-supresión es un patrón electroencefalográfico que consiste en períodos alternativos de ondas lentas de gran amplitud (la ráfaga) y períodos de un electroencefalograma (EEG) plano (la supresión); se asocia a estados comatosos de diversas etiologías y a la anestesia (Amzica y Kroeger, 2011). El objetivo de una terapia es que, cuando el paciente sea retirado de la anestesia general, deje de tener actividad convulsiva clínica o electrográfic. La terminología del EEG y del EEG se describe en Hirsch et al., J. Clin. Neurophysiol. 2013; 30: 1-27.
- 60
- 65

- 65 Los pacientes que se dice que están en SE superrefractario (SRSE) o SE generalizado superrefractario son un subgrupo de pacientes de RSE que tienen convulsiones continuas o recurrentes 24 horas o más después del inicio de la terapia anestésica; a menudo se ve como la recurrencia de la actividad de las convulsiones cuando el paciente es

destetado de la terapia anestésica. Se ha estimado que -15 % de los pacientes ingresados en los hospitales con SE convierten en superrefractarios (Shorvon y Ferlisi, 2011).

5 El SE puede incluir, *por ejemplo*, estado epiléptico convulsivo, *por ejemplo*, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario; estado epiléptico no convulsivo, *por ejemplo*, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes periódicas lateralizadas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsión de estado epiléptico convulsivo, y puede incluir estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico superrefractario. El estado epiléptico temprano 10 se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones epilépticas que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por convulsiones epilépticas que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera y segunda línea, y generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico 15 superrefractario se caracteriza por convulsiones epilépticas que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea y un anestésico general durante 24 horas o más.

20 El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, *por ejemplo*, estado epiléptico no convulsivo focal, *por ejemplo*, estado epiléptico no convulsivo parcial complejo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, *por ejemplo*, estado epiléptico no convulsivo de aparición tardía, estado epiléptico no convulsivo atípico o estado epiléptico no convulsivo típico.

Las composiciones descritas en el presente documento también pueden administrarse como profiláctico a un sujeto que tiene estado epiléptico refractario o estado epiléptico superrefractario.

25 Epilepsia

30 La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a la epilepsia generalizada, *por ejemplo*, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia niloclónica juvenil, epilepsia con convulsiones grandiosas al despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, *por ejemplo*, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal, epilepsia focal benigna de la infancia.

EJEMPLOS

35 Ejemplo 1: Formulación de ALLO en Captisol

Se realizaron cuatro prototipos de alo pregnanolona en captisol: 5 mg/ml, 7,5 mg/ml, 9 mg/ml y 10 mg/ml de alo pregnanolona en 25 % de captisol .

40 Todas las formulaciones se mezclaron a alto cizallamiento durante 1 hora y luego se colocaron en una placa de agitación magnética hasta 24 horas de mezcla.

- 5 mg/ml - apareció transparente e incoloro en aproximadamente 30 minutos de mezcla de alto cizallamiento. La solución era clara e incolora, sin partículas visibles.
- 7,5 mg/ml - apareció incoloro claro durante la mezcla de alto cizallamiento. Cuando se terminó la solución con la mezcla de alto cizallamiento de 1 hora, se comparó con un fondo negro y se vio una fina bruma. Despues de mezclar la placa de agitación durante la noche, la bruma seguía siendo visible.
- 9 mg/ml - la solución era brumosa incluso después de completar la mezcla de alto cizallamiento de 1 hora. La neblina seguía siendo visible después de 19 horas de mezcla.
- 10 mg/ml - la solución era brumosa incluso después de completar la mezcla de alto cizallamiento de 1 hora. La neblina seguía siendo visible después de 16 horas de mezcla.

La bruma aparece como un "gradiente" a la concentración del ALLO.

55 Tabla 1. Descripción del aspecto físico de las formulaciones de ALLO con Captisol

Formulación	Aspecto físico
5,0 mg/ml ALLO, 25 % de Captisol	Solución clara
7,5 mg/ml ALLO, 25 % de Captisol	Muy ligeramente brumosa
9,0 mg/ml ALLO, 25 % de Captisol	Un poco de bruma
10,0 mg/ml ALLO, 25 % de Captisol	Brumosa

Ejemplo 2: Estudio de la inyección de ALLO en el Tratamiento del Estado Epiléptico Superrefractario

5 Un médico del Massachusetts General Hospital, Boston, MA, trató a un paciente en SRSE con alopregnanolona en una formulación de hidroxil-propil beta ciclodextrina. El paciente era un varón de 23 años de edad, previamente sano, graduado en la universidad, que comenzó a recibir alopregnanolona en su 92º día de SRSE. Antes de iniciar el tratamiento con alopregnanolona, el paciente se sometió a un extenso estudio, que incluía una biopsia cerebral, para determinar la causa del SE; el estudio fue negativo y la causa de su actividad convulsiva aún no se había determinado.

10 Durante su curso hospitalario, el paciente había sido tratado previamente con propofol, midazolam, lacosamida, fenitoína, fenobarbital, ketamina, clonazepam, levetiracetam, valproato, pentobarbital, topiramato, esteroides, piridoxina, coq-10, lidocaína, terapia electroconvulsiva (TEC), bromuros, hipotermia, dieta cetogénica y acupuntura. Aunque se logró la supresión de las ráfagas con los agentes anestésicos, todos los intentos de destetar al paciente de ellos se encontraron con una reanudación de la actividad convulsiva generalizada; esto incluyó un intento de destete 15 1 semana antes de que se iniciara la alopregnanolona.

20 En el momento en que se inició la administración de alopregnanolona, el paciente seguía en coma inducido por pentobarbital y recibía lacosamida, fenobarbital, clonazepam y levetiracetam. La paciente comenzó a recibir alopregnanolona a una tasa de infusión continua de 86 µg/kg/h durante 5 días, tras lo cual se redujo rápidamente la alopregnanolona y se suspendió en un período de 24 horas. Las muestras de plasma se extrajeron a las 5h, 29h, 53h, 25 77h, 101h, 125h, 149h y 173h y se muestran en la Figura 2. El nivel plasmático aumentó y al segundo día había alcanzado el nivel objetivo de 150 nmoles/l. El pentobarbital se redujo y se suspendió durante las primeras 36 horas del tratamiento con alopregnanolona. A las 36 horas, cuando el paciente estaba totalmente destetado del pentobarbital y con alopregnanolona, el EEG había comenzado a normalizarse. El EEG siguió mejorando y a las 72 horas el paciente estaba despierto y seguía órdenes sencillas de la línea media. Siguió mejorando y en abril de 2013 estaba conversando, haciendo bromas y en un centro de rehabilitación. No hubo eventos adversos atribuidos a la alopregnanolona.

REIVINDICACIONES

1. Alopregnanolona para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto con estado epiléptico refractario (RSE) o estado epiléptico superrefractario (SRSE), comprendiendo el procedimiento:
- 5 administrar una primera dosis de alopregnanolona;
 administrar una segunda dosis de alopregnanolona, que es menor que dicha primera dosis; y
 administrar una tercera dosis de alopregnanolona, siendo dicha dosis de alopregnanolona suficiente para tratar a dicho sujeto; en el que dicho sujeto está bajo anestesia general.
- 10 2. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la segunda dosis se administra
- 15 a) durante un período de tiempo que es al menos 60, 65, 70, 80, 90, 100, 110 o 120 veces más largo que el de dicha primera dosis;
 b) durante un período de tiempo que no sea más de 80, 90, 100, 110, 120, 130 o 140 veces más largo que el de dicha primera dosis;
 c) durante un período de tiempo que sea al menos 2, 3, 4, 5, 6 veces más largo que el de dicha tercera dosis;
 o
 d) durante un período de tiempo que no sea más de 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces más largo que el de dicha tercera dosis.
- 20 3. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en la segunda dosis, medida en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$, es al menos 2, 3, 4, 5 o 6 veces menor que la de la primera dosis.
- 25 4. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que una, dos o todas dichas dosis son administraciones IV.
- 30 5. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho anestésico se selecciona entre benzodiazepina, propofol, pentobarbital y ketamina.
- 35 6. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo además un período de destete en el que dicho sujeto es destetado de dicha anestesia general.
- 40 7. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que
- 45 a) dicho período de destete se inicia durante la administración de dicha segunda dosis;
 b) dicho período de destete se completa durante la administración de dicha segunda dosis;
 c) dicho período de destete se inicia dentro de las 12, 24, 36, 48, 60 o 72 horas siguientes a la iniciación o finalización de la primera dosis de alopregnanolona; por ejemplo, en el que dicho período de destete se inicia a las 48 horas siguientes a la iniciación o finalización de la primera dosis de alopregnanolona; o
 d) dicho período de destete tiene una duración de 18 a 30 horas, de 20 a 28 horas, o de 22 a 26 horas, o bien, dicho período de destete tiene una duración de 24 horas.
- 50 8. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración de la primera dosis se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado, en el que dicho período preseleccionado no es más largo que 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 hora; o, en el que dicho período preseleccionado no es más largo que 120, 60, 30, 15, o 5 minutos.
- 55 9. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de alopregnanolona administrada por hora en dicha segunda dosis es igual o menor que la cantidad administrada por hora en dicha primera dosis.
- 60 10. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración de la primera dosis de alopregnanolona se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado;
- 65 a) en la que dicho período preseleccionado es de al menos 6, 12, 24, 48 o 60 horas;
 b) en la que dicho período preseleccionado no es superior a 24, 48 o 60 horas;
 c) en la que dicho período preseleccionado está entre 2 y 120, 2 y 60, 4 y 120, 4 y 60, 4 y 48, 4 y 36, o 4 y 24 horas;
 d) en la que dicho período preseleccionado no mayor que 48, 24, 12, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora; o
 e) en la que dicho período preseleccionado no es mayor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos.
- 70 11. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha primera dosis resulta en:
 a) una concentración plasmática de 50 a 500 nM, 100 a 400 nM, o 200 a 300 nM;

- 5 b) una concentración plasmática de 500 a 1.000 nM, 600 a 900 nM, o 700 a 800 nM;
 c) una concentración plasmática de 1.000 a 1.500 nM, 1.100 a 1.400 nM, o 1.200 a 1.300 nM;
 d) concentración plasmática de 1.500 a 2.000 nM, 1.600 a 1.900 nM, o 1700 a 1800nM;
 e) una concentración plasmática de 2.000 a 2.500 nM, 2.100 a 2.400 nM, o 2.200 a 2.300 nM;
 f) una concentración plasmática de 300 a 800 nM, 400 a 700 nM, o 500 a 600 nM;
 g) una concentración plasmática de 800 a 1.300 nM, 900 a 1.200 nM, o 1.000 a 1.100 nM;
 h) una concentración plasmática de 1.300 a 1.800 nM, 1.400 a 1700 nM, o 1500 a 1600;
 i) una concentración plasmática de 1.800 a 2.300 nM, 1.900 a 2.200 nM, o 2.000 a 2.100 nM;
 j) una concentración plasmática de 2.300 a 2.600 nM, 2.400 a 2.500 nM;
 k) una concentración plasmática de 300 a 400 nM, 400 a 500, 600 a 700, 800 a 900, 1100 a 1200, 1300 a 1400, 1.400 a 1500, 1.600 a 1700, 1.800 a 1.900, de 1.900 a 2.000, 2.100 a 2.200, de 2.300 a 2.400 nM;
 l) una concentración plasmática de 500 a 2.500 nM, 500 a 1.500 nM, 500 a 1.000 nM, 500 a 800, o 500 a 600, nM; o
 m) una concentración plasmática de 50 a 250 nM, de 100 a 200 nM, o de 140 a 160 nM.
- 10 12. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la concentración plasmática de dicha primera dosis se mide en un momento preseleccionado, a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3 o 4 días después de la iniciación de dicha primera dosis.
- 15 13. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha primera dosis se administra sobre:
 a) un periodo de tiempo que no sea mayor que 6, 5, 4, 3, 2 o 1 hora;
 b) un periodo de tiempo de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 minutos de duración;
 c) un período de tiempo de 30 a 120 minutos, de 45 a 100 minutos, o de 50 a 70 minutos, de duración; o
 d) un período de tiempo de 60 +/- 15 minutos, 60 +/- 10 minutos, 60 +/- 5 minutos o 60 minutos de duración.
- 20 14. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha primera dosis se administra a una tasa de dosificación de 200-3.500 µg/kg/hora; en la que dicha primera dosis se administra a una tasa de dosificación de 200-350 µg/kg/hora, 250-300 µg/kg/hora, 280-290 µg/kg/hora, 286 µg/kg/hora, 287 µg/kg/hora, o 288 µg/kg/hora, durante una hora.
- 25 15. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la administración de dicha segunda dosis se inicia dentro de un período de tiempo preseleccionado, en el que dicho período de tiempo comienza con: el logro de un nivel predeterminado de alopregnanolona en el plasma.
- 30 16. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que
 a) dicho período de tiempo comienza con el final de la primera dosis;
 b) dicho periodo de tiempo preseleccionado comienza con el inicio o el final de la administración de la primera dosis y no es mayor que 240, 180, 120, 60, 30, 15 o 5 minutos; o
 c) dicho período de tiempo preseleccionado comienza con el inicio o el final de la administración de la primera dosis y no es mayor que 90, 80, 70 o 60 minutos.
- 35 17. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 a) la administración de la segunda dosis comienza no más de 90, 80, 70, 60 o 30 minutos después del comienzo o del final de la administración de la primera dosis;
 b) la segunda dosis comienza entre 50 y 70, 55 y 65, o 60 minutos después del comienzo o del final de la administración de la primera dosis;
- 40 50 c) la segunda dosis comienza no más de 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 o 1 minuto después del final de la administración de la primera dosis; o
 d) la segunda dosis comienza al final de la administración de la primera dosis.
- 45 55 18. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha segunda dosis se administra para:
 a) un período de tiempo comprendido entre 48 y 192 horas, 60 y 144 horas, 60 y 120 horas, 80 y 110 horas, o 90 y 100 horas;
 b) en la que dicha segunda dosis se administra durante 95+/-5 horas; o
 c) en la que dicha segunda dosis se administra durante 95 horas.
- 50 60 19. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha segunda resulta en:
 a) una concentración plasmática de 50 a 500 nM, 100 a 400 nM, o 200 a 300 nM;
 b) una concentración plasmática de 500 a 1.000 nM, 600 a 900 nM, o 700 a 800 nM;
 c) una concentración plasmática de 1.000 a 1.500 nM, 1.100 a 1.400 nM, o 1.200 a 1.300
 d) una concentración plasmática de 1.500 a 2.000 nM, 1.600 a 1.900 nM, o 1.700 a 1.800

- 5 e) una concentración plasmática de 2.000 a 2.500 nM, 2.100 a 2.400 nM, o 2.200 a 2.300
 f) una concentración plasmática de 300 a 800 nM, 400 a 700 nM, o 500 a 600 nM;
 g) una concentración plasmática de 800 a 1.300 nM, 900 a 1.200 nM, o 1.000 a 1.100 nM;
 h) una concentración plasmática de 1.300 a 1.800 nM, 1.400 a 1.700 nM, o 1.500 a 1.600 nM;
 i) una concentración plasmática de 1.800 a 2.300 nM, 1.900 a 2.200 nM, o 2.000 a 2.100 nM;
 j) una concentración plasmática de 2.300 a 2.600 nM, 2.400 a 2.500 nM;
 k) una concentración plasmática de 300 a 400 nM, 400 a 500, 600 a 700, 800 a 900, 1.100 a 1.200, 1.300 a 1.400, 1.400 a 1.500, 1.600 a 1.700, 1.800 a 1.900, 1.900 a 2.000, 2.100 a 2.200, 2.300 a 2.400 nM;
 l) una concentración plasmática de 500 a 2.500 nM, 500 a 1.500 nM, 500 a 1.000 nM, 500 a 800, o 500 a 600, nM; o
 m) una concentración plasmática de 50 a 250 nM, de 100 a 200 nM, o de 140 a 160 nM.

20. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:

- 15 a) la concentración plasmática de dicha segunda dosis se mide en un momento preseleccionado, a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3 o 4 días después del inicio de dicha segunda dosis; o
 b) dicha segunda dosis resulta en una concentración plasmática de 150 nM, medida en un momento preseleccionado, a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 horas, 2, 3 o 4 días después del inicio de dicha segunda dosis.

25. 21. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha segunda dosis se administra en la misma cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo durante toda la segunda dosis; o, en la que la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo varía durante la segunda dosis.

20 22. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, dicha segunda dosis se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-1.500 µg/kg/hora; en la que dicha segunda dosis se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-150 µg/kg/hora, 50-100 µg/kg/hora, 75-100 µg/kg/hora, 85 µg/kg/hora, 86 µg/kg/hora, u 87 µg/kg/hora.

30 23. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la administración de dicha tercera dosis comprende la administración de:

- 35 a) una cantidad continuamente decreciente de alopregnanolona;
 b) una cantidad continuamente decreciente de alopregnanolona/unidad de tiempo; o
 c) una pluralidad de dosis escalonadas, en la que cada dosis escalonada posterior es menor que la dosis escalonada que la precede.

40 24. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, que comprende la administración de una primera, segunda y tercera dosis de paso.

45 25. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que:

- 45 a) dicha primera dosis escalonada es 60 a 90 % de la segunda dosis; dicha segunda dosis escalonada es 40 a 70 % de la segunda dosis; y dicha tercera dosis escalonada es 10 a 40 % de la segunda dosis;
 b) la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 60 a 90 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis;

50 la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es 40 a 70 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis; y
 la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 10 a 40 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis;

55 c) dicha primera dosis escalonada es 70 a 80 % de la segunda dosis;

 dicha segunda dosis escalonada es 40 a 60 % de la segunda dosis; y
 dicha tercera dosis escalonada es 20 a 30 % de la segunda dosis;

60 d) la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 70 la 80 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis;

65 la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es 40 a 60 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis; y
 la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 20 a 30 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis;

- e) dicha primera dosis escalonada es 75 % de la segunda dosis;
dicha segunda dosis escalonada es 50 % de la segunda dosis; y
dicha tercera dosis escalonada es 25 % de la segunda dosis; o
- 5 f) la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha primera dosis escalonada es 75 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis;
- 10 la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis escalonada es 50 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis; y
la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha tercera dosis escalonada es 25 % de la cantidad de alopregnanolona administrada/unidad de tiempo en dicha segunda dosis.
- 15 26. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que, tras la finalización de dicha tercera dosis escalonada, no se administra alopregnanolona al sujeto durante al menos 10, 20, 30, 40, 50 o 60 días, o hasta que el paciente tenga un episodio posterior de SRSE.
27. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que:
- 20 a) dicha primera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 25-1.000 µg/kg/hora; 25-100 µg/kg/hora, 50-75 µg/kg/hora, 60-70 µg/kg/hora, 63 µg/kg/hora, 64 µg/kg/hora, o 65 µg/kg/hora;
- 25 b) dicha segunda dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 10-700 µg/kg/hora; 10-70 µg/kg/hora, 25-55 µg/kg/hora, 40-50 µg/kg/hora, 42 µg/kg/hora, 43 µg/kg/hora, o 44 µg/kg/hora; o
- c) dicha tercera dosis escalonada se administra en una cantidad de alopregnanolona/unidad de tiempo de 5-500 µg/kg/hora, 5-50 µg/kg/hora, 10-35 µg/kg/hora, 15-25 µg/kg/hora, 20 µg/kg/hora, 21µg/kg/hora, o 22 µg/kg/hora.
- 30 28. Alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 24, en la que:
- a) la administración de la tercera dosis comienza no más de 90, 80, 70, 60 o 30 minutos después de la administración o el final de la segunda dosis; la administración de la tercera dosis comienza al final de la administración de la segunda dosis; o el tiempo entre el final de la administración de dicha segunda dosis escalonada y el inicio de la administración de dicha tercera dosis escalonada es menor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos; y/o
- 35 b) el tiempo transcurrido entre el final de la administración de dicha primera dosis escalonada y el inicio de la administración de dicha segunda dosis escalonada es menor que 120, 60, 30, 15 o 5 minutos; y/o
- c) dicha tercera dosis se administra durante un período de tiempo comprendido entre 10 y 100 horas, 12 y 96 horas, 12 y 48 horas, 16 y 32 horas, o 20 y 30 horas.
- 40

FIG. 1



5,0 mg/mL 7,5 mg/mL 9,0 mg/mL 10,0 mg/mL ALLO

FIG. 2

Exposición plasmática de Alopregnanolona en un estudio de SE en humanos

