

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 973 320**

(51) Int. Cl.:

A61P 25/00	(2006.01)	A61K 31/56	(2006.01)
A61P 25/08	(2006.01)	A61K 31/573	(2006.01)
A61P 25/22	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
A61P 25/24	(2006.01)		
A61P 25/32	(2006.01)		
A61P 25/34	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 9/08	(2006.01)		
A61K 47/40	(2006.01)		
A61K 31/57	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2013 PCT/US2013/072351**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.06.2014 WO14085668**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2013 E 13857993 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024 EP 2925327**

(54) Título: **Alopregnanolona para tratar, reducir o mitigar los síntomas de la depresión posparto**

(30) Prioridad:

30.11.2012 US 201261732252 P

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

19.06.2024

(73) Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)
1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

(72) Inventor/es:

**ROGAWSKI, MICHAEL, A. y
ZOLKOWSKA, DOROTA**

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 973 320 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 tratar, reducir o mitigar los síntomas de la depresión posparto

5 Campo

La presente divulgación se refiere a tratar, reducir y/o mitigar los síntomas asociados a y/o provocados por la depresión posparto.

10 Antecedentes

Los esteroides, incluyendo neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) son muy insolubles en solución acuosa. Se usan diversos enfoques para mejorar la disolución acuosa, incluyendo el uso de soluciones de ciclodextrina. Sin embargo, incluso con ciclodextrina como ayuda de solvatación, la solubilidad no es suficiente para permitir la administración sistémica para el tratamiento de afecciones médicas. El documento US2008/0269183 desvela métodos para tratar trastornos neurológicos mediante la administración de esteroides neuroactivos.

Sumario

- 20 La presente invención proporciona alopregnanolona para su uso en un método para tratar, reducir y/o mitigar los síntomas asociados a y/o provocados por la depresión posparto en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la alopregnanolona, en donde la alopregnanolona se formula en una sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina.
- 25 En un aspecto, se desvelan métodos de prevención, tratamiento, reducción y/o mitigación de uno o más síntomas asociados a y/o provocados por lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, trastorno de estrés postraumático, trastornos por almacenamiento lisosómico (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), depresión (incluyendo depresión posparto), trastorno disfórico premenstrual, mono de alcohol y el abandono del hábito de fumar en un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos de la divulgación, el método comprende administrar al sujeto un esteroide. En otro aspecto, se desvelan métodos de prevención, tratamiento, reducción y/o mitigación de los síntomas asociados a y/o provocados por epilepsia, en un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos de la divulgación, el método comprende administrar al sujeto un esteroide.
- 30 En un aspecto adicional, se desvelan métodos para acelerar la terminación o el aborto de una convulsión inminente en un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos de la divulgación, el método comprende administrar al sujeto un esteroide.

35 Con respecto a aspectos de los métodos desvelados, en algunos aspectos, el esteroide es un neuroesteroide. En algunos aspectos de la divulgación, el neuroesteroide se selecciona del grupo que consiste en alopregnanolona, alotetrahidrodesoxicorticosterona, ganaxolona, alfaxolona, alfadolona, hidroxidiona, minaxolona y Althesin. En algunas realizaciones, el neuroesteroide es alopregnanolona. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide está formulado en una ciclodextrina. En diversos aspectos de la divulgación, el esteroide está formulado en sal sódica de hidroxipropil-beta-ciclodextrina o sulfobutiléter-beta-ciclodextrina. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto está experimentando aura. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto ha sido advertido de una convulsión inminente. 40 En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto está experimentando una convulsión. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto tiene estado epiléptico. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto tiene epilepsia mioclónica. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto padece convulsiones en racimos. En algunos aspectos de la divulgación, la convulsión es una convulsión tónica. En algunos aspectos de la divulgación, la convulsión es una convulsión clónica. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto es un ser humano. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide se administra por vía intramuscular, por vía intravenosa o por vía subcutánea. En algunos aspectos de la divulgación, los métodos implican tratar, reducción y/o mitigación de los síntomas asociados a y/o provocados por epilepsia por vía intramuscular (i.m.), por vía subcutánea (s.c.) o por vía intravenosa (i.v.) administrando alopregnanolona formulada en una sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina. En algunos aspectos de la divulgación, la epilepsia es estado epiléptico. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 mg/kg. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se autoadministra por el sujeto. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra por un cuidador que no es el sujeto.

60 En un aspecto adicional, se desvelan composiciones que comprenden o que consisten esencialmente en un esteroide y una ciclodextrina. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide es un neuroesteroide. En algunos aspectos de la divulgación, el neuroesteroide se selecciona del grupo que consiste en alopregnanolona, alotetrahidrodesoxicorticosterona, ganaxolona, alfaxolona, alfadolona, hidroxidiona, minaxolona y Althesin. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide es alopregnanolona. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina, sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina o mezclas de las mismas. En algunas realizaciones,

la composición comprende alopregnanolona y sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina.

En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra o se formula para administración a través de un inhalador. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se nebuliza o se aerosoliza. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se nebuliza o se aerosoliza sin calentamiento. En algunos aspectos de la divulgación, las partículas de esteroides o de neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) nebulizadas o en aerosol tienen un diámetro aerodinámico de mediana de masa ("MMAD") de aproximadamente 5 µm o menor. En algunos aspectos de la divulgación, las partículas de esteroides o de neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) nebulizadas o en aerosol tienen un diámetro aerodinámico de mediana de masa ("MMAD") de aproximadamente 2-3 µm. En algunos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra a los alveolos distales.

Definiciones

- Como se usa en el presente documento, "administrar" se refiere a la administración local y sistémica, por ejemplo, incluyendo administración enteral, parenteral, pulmonar y tópica/transdérmica. Las vías de administración de esteroides o neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) que encuentran uso en los métodos descritos en el presente documento incluyen, por ejemplo, administración oral (*per os* (P.O.)), nasal, inhalación o administración intrapulmonar, administración como un suppositorio, contacto tópico, administración transdérmica (por ejemplo, a través de un parche transdérmico), administración intratecal (IT), administración intravenosa ("iv"), administración intraperitoneal ("ip"), administración intramuscular ("im") o administración subcutánea ("sc") o la implantación de un dispositivo de liberación lenta, por ejemplo, una minibomba osmótica, una formulación de depósito, *etc.*, a un sujeto. La administración puede ser por cualquier vía incluyendo parenteral y transmucosa (por ejemplo, oral, nasal, vaginal, rectal o transdérmica). La administración parenteral incluye, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, ionoforética e intracraneal. Otros modos de administración incluyen, pero no se limitan a, el uso de formulaciones liposómicas, infusión intravenosa, parches transdérmicos, *etc.*
- Los términos "administración sistémica" y "administrado sistémicamente" se refieren a un método para administrar un compuesto o composición a un mamífero de tal manera que el compuesto o la composición se suministre a sitios del organismo, incluyendo el sitio diana de la acción farmacéutica, a través del sistema circulatorio. La administración sistémica incluye, pero no se limita a, administración oral, intranasal, rectal y parenteral (por ejemplo, que no sea a través del tracto alimentario, tal como intramuscular, intravenosa, intraarterial, transdérmica y subcutánea).
- El término "coadministración" se refiere a la presencia de ambos principios activos en la sangre al mismo tiempo. Los principios activos que se coadministran pueden suministrarse concurrente (es decir, al mismo tiempo) o secuencialmente.
- La expresión "hacer que se administre" se refiere a las acciones realizadas por un profesional médico (por ejemplo, un médico) o una persona que controla la atención médica de un sujeto, que controlan y/o permiten la administración del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) al sujeto. Hacer que se administre puede implicar el diagnóstico y/o la determinación de un régimen terapéutico o profiláctico adecuado y/o prescribir esteroide o neuroesteroide particular (por ejemplo, alopregnanolona) para un sujeto. Dicha prescripción puede incluir, por ejemplo, redactar un formulario de prescripción, anotar un historial médico y similares.
- La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad y/o la dosificación y/o el régimen de dosificación de uno o más esteroides o neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) necesarios para lograr el resultado deseado, por ejemplo, una cantidad suficiente para prevenir, abortar o terminar una convulsión.
- Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a retrasar la aparición de, retardar o revertir el progreso de, reducir la gravedad de o aliviar o prevenir la enfermedad o afección a la que se aplica el término o uno o más síntomas de dicha enfermedad o afección.
- Los términos "reducir", "inhibir", "mitigar", "aliviar" se refiere a la disminución detectable en la frecuencia, la gravedad y/o la duración de las convulsiones. Una reducción en la frecuencia, la gravedad y/o la duración de las convulsiones puede medirse mediante una autoevaluación (por ejemplo, mediante informes del paciente) o mediante un observador clínico capacitado. La determinación de una reducción de la frecuencia, la gravedad y/o la duración de las convulsiones pueden determinarse comparando el estado del paciente antes y después del tratamiento.
- El término "mitigar" se refiere a la reducción o la eliminación de uno o más síntomas de esa patología o enfermedad y/o una reducción en la tasa o un retraso de la aparición o la gravedad de uno o más síntomas de esa patología o enfermedad (por ejemplo, convulsiones) y/o la prevención de esa patología o enfermedad.
- Como se usa en el presente documento, la expresión "que consiste esencialmente en" se refiere a los géneros o especies de agentes farmacéuticos activos (por ejemplo, neuroesteroide, por ejemplo, alopregnanolona) y excipientes (por ejemplo, hidroxipropil-beta-ciclodextrina o Captisol (sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina)) incluidos en

un método o composición. En diversos aspectos de la divulgación, se excluyen expresamente otros principios activos e inactivos no mencionados o no citados. En diversos aspectos de la divulgación, los aditivos (por ejemplo, tensioactivos, ácidos (orgánicos o grasos), alcoholes, ésteres, codisolventes, solubilizantes, lípidos, polímeros, glicoles) se excluyen expresamente.

- 5 Los términos "sujeto", "individuo" y "paciente" se refieren indistintamente a un mamífero, preferentemente un ser humano o un primate no humano, pero también a mamíferos domésticos (por ejemplo, caninos o felinos), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratón, rata, conejo, hámster, cobaya) y mamíferos agrícolas (por ejemplo, equinos, bovinos, porcinos, ovinos). En diversos aspectos de la divulgación, el sujeto puede ser un ser humano (por ejemplo, hombre adulto, mujer adulta, chico adolescente, chica adolescente, niño, niña) bajo el cuidado de un médico u otro trabajador sanitario en un hospital, centro de atención psiquiátrica, como paciente externo o en otro contexto clínico. En determinados aspectos de la divulgación el sujeto puede no estar bajo el cuidado o la prescripción de un médico u otro trabajador de la salud.
- 10
- 15 La expresión "esteroide neuroactivo" o el término "neuroesteroide" se refiere a compuestos esteroides que alteran rápidamente la excitabilidad neuronal mediante la interacción con canales iónicos activados por neurotransmisores. Los neuroesteroideos actúan como moduladores alostéricos de los receptores de neurotransmisores, tales como GABA_A, NMDA y receptores sigma. Los neuroesteroideos se usan como sedantes como anestesia general para la realización de procedimientos quirúrgicos y en el tratamiento de la epilepsia y las lesiones cerebrales traumáticas. Los neuroesteroideos ilustrativos incluyen, por ejemplo, alopregnanolona, Ganaxolona, alfaxolona, alfadolona, hidroxidiona, minaxolona y Althesin (una mezcla de alfaxolona y alfadolona).
- 20

Breve descripción de los dibujos

- 25 La Figura 1 ilustra una evolución temporal de la protección mediante alopregnanolona (5 α ,3 α -P) administrada i.v. a dosis de 1,5 y 0,5 mg/kg respectivamente en el modelo de estimulación eléctrica de 6 Hz (32 mA, 3 s). El intervalo entre la inyección de esteroideos y el estímulo eléctrico se representa en abscisas y el porcentaje de animales protegidos contra las convulsiones se representa en ordenadas. Cada punto representa ocho ratones.
- 30 La Figura 2 ilustra una evolución temporal de la protección mediante alopregnanolona (5 α ,3 α -P) administrada i.m. a dosis de 6, 3, 1,5 mg/kg en el modelo de estimulación eléctrica de 6 Hz (32 mA, 3 s). El intervalo entre la inyección de esteroideos y el estímulo eléctrico se representa en abscisas y el porcentaje de animales protegidos contra las convulsiones se representa en ordenadas. Cada punto representa al menos ocho ratones.
- 35 La Figura 3 ilustra un curso temporal para la protección mediante alopregnanolona (5 α ,3 α -P) administrada s.c. a dosis de 6 y 1,5 mg/kg en el modelo de estimulación eléctrica de 6 Hz (32 mA, 3 s). El intervalo entre la inyección de esteroideos y el estímulo eléctrico se representa en abscisas y el porcentaje de animales protegidos contra las convulsiones se representa en ordenadas. Cada punto representa ocho ratones.
- 40 La Figura 4 ilustra una evolución temporal de la protección mediante alopregnanolona (5 α ,3 α -P) administrada p.o. a una dosis de 300 y 200 mg/kg (doble volumen de 150 mg/kg y 100 mg/kg suspendidos/diluidos en aceite de Canola) en el modelo de estimulación eléctrica de 6 Hz (32 mA, 3 s). El intervalo entre la inyección de esteroideos y el estímulo eléctrico se representa en abscisas y el porcentaje de animales protegidos contra las convulsiones se representa en ordenadas. Cada punto representa de siete a ocho ratones.
- 45 La Figura 5 ilustra el efecto de la administración i.v. de alopregnanolona (5 α ,3 α -P) (0,1-1,5 mg/kg) al inicio del espasmo mioclónico, el clono generalizado y la extensión tónica en respuesta a inyección de PTZ (80 mg/kg, i.p.) en ratones. Se administró 5 α ,3 α -P i.v. 1 min antes de la inyección de PTZ. Las barras indican la media S.E.M. de valores de ocho ratones. p < 0,05 en comparación con el grupo de control del vehículo (ANOVA seguido de la prueba de Dunnett).
- 50 La Figura 6 ilustra el efecto de la administración i.v. de alopregnanolona (5 α ,3 α -P) (0,1-1,5 mg/kg) al inicio del espasmo mioclónico, el clono generalizado y la extensión tónica en respuesta a inyección de PTZ (80 mg/kg, i.p.) en ratones. Se administró 5 α ,3 α -P i.v. 2 min antes de la inyección de PTZ. Las barras indican la media S.E.M. de valores de ocho ratones. p < 0,05 en comparación con el grupo de control del vehículo (ANOVA seguido de la prueba de Dunnett).
- 55 La Figura 7 ilustra el efecto de la administración i.v. de alopregnanolona (5 α ,3 α -P) (0,25-1,5 mg/kg) al inicio del espasmo mioclónico, el clono generalizado y la extensión tónica en respuesta a inyección de PTZ (80 mg/kg, i.p.) en ratones. Se administró 5 α ,3 α -P i.v. 30 min antes de la inyección de PTZ. Las barras indican la media S.E.M. de valores de ocho ratones. p < 0,05 en comparación con el grupo de control del vehículo (ANOVA seguido de la prueba de Dunnett).
- 60 La Figura 8 ilustra el efecto de la administración i.m. de alopregnanolona (5 α ,3 α -P) (0,25-1,5 mg/kg) al inicio del espasmo mioclónico, el clono generalizado y la extensión tónica en respuesta a inyección de PTZ (80 mg/kg, i.p.) en ratones. Se administró 5 α ,3 α -P i.m. 2 min antes de la inyección de PTZ. Las barras indican la media S.E.M. de

valores de al menos siete ratones. $p < 0,05$ en comparación con el grupo de control del vehículo (ANOVA seguido de la prueba de Dunnett).

- 5 La Figura 9 ilustra el efecto de la administración i.m. de alopregnanolona ($5\alpha,3\alpha$ -P) (0,25-1,5 mg/kg) al inicio del espasmo mioclónico, el clono generalizado y la extensión tónica en respuesta a inyección de PTZ (80 mg/kg, i.p.) en ratones. Se administró $5\alpha,3\alpha$ -P i.m. 30 min antes de la inyección de PTZ. Las barras indican la media S.E.M. de valores de ocho ratones. $p < 0,05$ en comparación con el grupo de control del vehículo (ANOVA seguido de la prueba de Dunnett).
- 10 La Figura 10 ilustra un perfil de tiempo-concentración para alopregnanolona en plasma ($5\alpha,3\alpha$ -P) después de una inyección i.v. única en ratas. Las ratas que portaban catéteres yugulares permanentes recibieron una dosis única de inyección i.v. de $5\alpha, 3\alpha$ -P o vehículo y se extrajeron muestras de sangre seriadas 1, 2, 10, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la inyección. El plasma se analizó para determinar $5\alpha,3\alpha$ -P mediante CL-EM. Cada punto representa al menos 4 animales.
- 15

Descripción detallada

1. Introducción

- 20 El tratamiento del estado epiléptico requiere la administración rápida de agentes anticonvulsivos, que normalmente se administran por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM). La alopregnanolona (3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-ona; $5\alpha,3\alpha$ -P), un esteroide endógeno derivado de la progesterona que es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA_A, es un potente agente anticonvulsivo con potencial en el tratamiento del estado epiléptico. El presente estudio determina y demuestra la dosificación de alopregnanolona para proteger contra las convulsiones cuando se administra por vía intravenosa (i.v.), por vía intramuscular (i.m.), por vía subcutánea (s.c.) o por vía oral (p.o.).
- 25

2. Sujetos que pueden beneficiarse

- 30 En diversos aspectos de la divulgación, el sujeto tiene una afección que puede tratarse o mitigarse mediante la administración de un neuroesteroide, por ejemplo, alopregnanolona. La alopregnanolona tiene muchos usos médicos, incluyendo el tratamiento, la reducción y/o la mitigación de síntomas asociados a y/o provocados por lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, trastorno de estrés postraumático, trastornos por almacenamiento lisosómico (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), depresión (incluyendo depresión posparto), trastorno disfórico premenstrual, mono de alcohol y dejar de fumar. El sujeto puede o puede no presentar síntomas.
- 35

- En algunos aspectos de los métodos de tratamiento de la divulgación, reducción y/o mitigación de síntomas asociados a y/o provocados por lesión cerebral traumática, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, trastorno de estrés postraumático, trastornos por almacenamiento lisosómico (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), depresión (incluyendo depresión posparto), trastorno disfórico premenstrual, mono de alcohol y dejar de fumar mediante la administración de un esteroide o neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) disuelto o suspendido en un vehículo adecuado para administración sistémica (por ejemplo, intramuscular, intravenosa, subcutánea), como se describen en el presente documento también se contemplan.
- 40

- 45 En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto tiene epilepsia, tiene antecedentes de padecer ataques epilépticos o padecer ataques epilépticos. En diversos aspectos de la divulgación, el paciente puede estar experimentando una convulsión electrográfica o conductual o puede estar experimentando un aura convulsiva, que en sí misma es una convulsión localizada que puede extenderse y convertirse en una convulsión conductual en toda regla. Por ejemplo, el sujeto puede estar experimentando un aura que alerta sobre la inminente aparición de una convulsión o convulsiones en racimo.
- 50

- Como alternativa, el sujeto puede estar usando un dispositivo de predicción de convulsiones que alerta sobre la aparición inminente de una convulsión o convulsiones en racimo. Los dispositivos implantables de predicción de convulsiones son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en D'Alessandro, *et al.*, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 50, N.º 5, MAYO de 2003 y las Publicaciones de Patente de EE.UU. N.º 2010/0198098, 2010/0168603, 2009/0062682 y 2008/0243022.
- 55

- 60 El sujeto puede tener antecedentes personales o familiares de cualquiera de las afecciones epilépticas descritas en el presente documento. Es posible que al sujeto se le haya diagnosticado cualquiera de las afecciones epilépticas descritas en el presente documento. En algunos aspectos de la divulgación, el sujeto tiene o está en riesgo de padecer una convulsión mioclónica o epilepsia mioclónica, por ejemplo, epilepsia mioclónica juvenil. El modelo de convulsiones PTZ demostrado en el presente documento predice la utilidad y/o la actividad para contrarrestar las convulsiones mioclinicas o la epilepsia mioclónica en seres humanos.
- 65

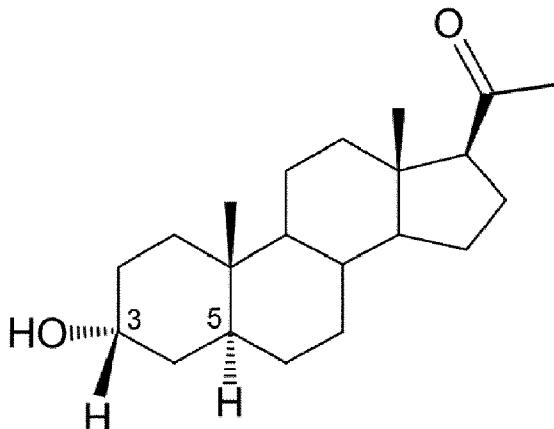
- 65 En diversos aspectos de la divulgación, el sujeto puede estar en riesgo de exposición o haber estado expuesto a un agente nervioso o un plaguicida que puede provocar convulsiones. Los agentes nerviosos ilustrativos que pueden

provocar convulsiones incluyen, por ejemplo, agentes nerviosos organofosforados, por ejemplo, tabún, sarín, somán, GF, VR y/o VX. Los plaguicidas ilustrativos que pueden provocar convulsiones incluyen, por ejemplo, plaguicidas organofosforados (por ejemplo, acefato (Orthene), Azinfos-metilo (Gusathion, Guthion), Bensulida (Betasan, Lescosan), Bornilo (Swat), Bromofos (Nexion), Bromofos-etilo (Nexagan), Cadusafos (Apache, Ebufos, Rugby),

- 5 Carbofenotión (Trithion), Cloretoxifos (Fortress), Clorfenvinicos (Apachlor, Birlane), Clormefos (Dotan), Clorfoxima (Baythion-C), Clorpirifos (Brodan, Dursban, Lorsban), Clortiofos (Celathion), Cumafos (Asuntol, Co-Ral), Crotoxifos (Ciordin, Cypona), Crufomato (Ruelene), Cianofenfos (Surecide), Cianofos (Cyanox), Citioato (Cyflee, Proban), DEF (De-Green), E-Z-Off D), Demetón (Systox), Demetón-S-metilo (Duratox, Metasystox), Dialifor (Torak), Diazinón, Diclorofentión, (VC-13 Nemacide), Diclorvos (DDVP, Vapona), Dicrotofos (Bidrin), Dimefós (Hanane, Pestox XIV),
- 10 Dimetoato (Cygon, DeFend), Dioxation (Delnav), Disulfoton (Disyston), Ditalimfos, Edifenfos, Endotion, EPBP (S-seven), EPN, Etion (Ethanox), Etoprop (Mocap), Etil paratió (E605, Paratió, tiofos), Etrimfos (Ekamet), Famfur (Bash, Bo-Ana, Famfos), Fenamifos (Nemacur), Fenitrotión (Accothion, Agrotión, Sumithion), Fenofosfón (Agritox, tricloronato), Fensulfotión (Dasanit), Fentión (Baytex, Entex, Tiguon), Fonofos (Dyfonate, N-2790), Formotión (Anthio), Fostietán (Nem-A-Tak), Heptenofos (Hostaquick), Hiometón (Ekatin), Hosalona (Zolone), IBP (Kitazin),
- 15 Iodofenfos (Nuvanol-N), Isazofos (Brace, Miral, Triumph), Isofenfos (Amaze, Oftanol), Isoxatión (E-48, Karplos), Leptofofos (Phosvel), Malatió (Cythion), Mefosfolán (Cytrolane), Merfos (Easy Off-D, Folex), Metamidofos (Monitor), Metidatió (Supracide, Ultracide), Metil paratió (E601, Penncap-M), Metil tritión, Mevinfos (Duraphos, Phosdrin), Mipafox (Isopestox, Pestox XV), Monocrotofos (Azodrin), Naled (Dibrome), Oxidemetón-metilo (Metasystox-R), Oxideprofos (Metasystox-S), Fencaptón (G 28029), Fentoato (Dimefentoato, Fentoato), Forato (Rampart, Thimet),
- 20 Fosalona (Azofene, Zolone), Fosfolán (Cylan, Cyolane), Fosmet (Imidan, Prolate), Fosfamidón (Dimecron), Fostebupirim (Aztec), Foxim (Baythion), Pirimifos-etilo (Primicid), Pirimifos-metilo (Actellic), Profenofos (Curacron), Propetamfos (Safrotin), Tiopirofosfato de propilo (Aspon), Protoato (Fac), Pirazofos (Afugan, Curamil), Piridafentión (Ofunack), Quinalfos (Bayrusil), Ronnel (Fenchlorphos, Korlan), Schradan (OMPA), Sulfotep (Bladafum, Dithione, Thiotepp), Sulprofos (Bolstar, Helothion), Temefos (Abate, Abathion), Terbufos (Contraven, Counter), Tetraclorvinfos (Gardona, Rabon), Tetraetyl pirofosfato (TEPP), Triazofos (Hostathion) y Trichlorfón (Dipterex, Dylox, Neguvon, Proxol).
- 25

3. Esteroides

- 30 Las composiciones generalmente comprenden o consisten esencialmente en un esteroide, por ejemplo, un neuroesteroide, suspendido o disuelto en un vehículo apropiado para administración sistémica, por ejemplo, una ciclodextrina, por ejemplo, hidroxipropil-beta-cyclodextrina o sal sódica de sulfobutiléter-beta-cyclodextrina, o mezclas de las mismas.
- 35 En diversas realizaciones, el neuroesteroide es alopregnanolona (ALP). La alopregnanolona, también conocida como 3 α -hidroxi-5 α -pregnan-20-ona o 3 α ,5 α -tetrahidroprogesterona, Nombre IUPAC 1-(3-Hidroxi-10,13-dimetil-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]]fenantren-17-il)etanona y a la que se hace referencia como número CAS 516-54-1, es un neuroesteroide prototípico presente en la sangre y también en el cerebro. Es un metabolito de la progesterona y modulador de los receptores GABA_A. Mientras que la alopregnanolona, como otros neuroesteroideos activos en receptores GABA_A tales como alotetrahidrodesoxicorticosterona (3 α ,21-dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona; THDOC), modula positivamente todas las isoformas del receptor GABA_A, aquellas isoformas que contienen subunidades δ exhiben una potenciación de mayor magnitud. La alopregnanolona tiene propiedades farmacológicas similares a otros moduladores positivos de los receptores GABA_A, incluyendo actividad ansiolítica y anticonvulsiva. La alopregnanolona es neuroprotectora en muchos modelos animales de afecciones neurodegenerativas, incluyendo, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer (Wang *et al.*, Proc Natl Acad Sci USA, 6 de abril de 2010; 107 (14): 6498-503), edema cerebral (Limmroth *et al.*, Br J Pharmacol. enero de 1996;117(1):99-104) y lesión cerebral traumática (He *et al.*, Restor Neurol Neurosci. 2004;22(1): 19-31; y He, *et al.*, Exp Neurol. oct de 2004;189(2):404-12), Trastornos del estado de ánimo (Robichaud y Debonnel, Int J Neuropsychopharmacol. abril de 2006;9(2): 191-200), Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (Griffin *et al.*, Nat Med. julio de 2004;10(7):704-11) y actúa como anticonvulsivo contra las convulsiones inducidas químicamente, incluyendo el modelo de pentilentetrazol (PTZ) (Kokate *et al.*, J Pharmacol Exp Ther. sep de 1994;270(3): 1223-9). La estructura química de la alopregnanolona se representa a continuación en la Fórmula I:
- 40
- 45
- 50



En diversos aspectos de la divulgación, las composiciones comprenden un sulfato, una sal, un hemisuccinato, un nitrosilado, un derivado o un congénere de la alopregnanolona.

- 5 Otros neuroesteroides que pueden formularse en vehículos adecuados para administración sistémica, incluyen sin limitación alotetrahidrodesoxicorticosterona (3 α ,21-dihidroxi-5 α -pregnan-20-ona; THDOC), 3 α ,21-dihidroxi-5 β -pregnan-20-ona, pregnanolona (3 α -hidroxi-5 β -pregnan-20-ona), Ganaxolona (INN, también conocida como CCD-1042; Nombre IUPAC (3 α ,5 α)-3-hidroxi-5-metilpregnan-20-ona; 1-[(3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-hidroxi-3,10,13-trimetil-1,2,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-tetradecahidrociclopenta[a]fenantren-17-il]etanona), alfaxolona, alfadolona, hidroxidiona, minaxolona y Althesin (una mezcla de alfaxolona, alfadolona, tetrahidrodesoxicorticosterona, pregnenolona, dehidroepiandrosterona (DHEA), benc[e]indeno-3-carbonitrilos 7-sustituidos (véase, por ejemplo, Hu, et al., J Med Chem. (1993) 36(24):3956-67); análogos de 7-(2-hidroxietil)benc[e]indeno (véase, por ejemplo, Han, et al., J Med Chem. (1995) 38(22):4548-56); análogos de 3 alfa-hidroxi-5 alfa-pregnán-20-ona y 3 alfa-hidroxi-5 beta-pregnán-20-ona (véase, por ejemplo, Han, et al., J Med Chem. (1996) 39(21):4218-32); enantiómeros de sulfato de deshidroepiandrosterona, sulfato de pregnenolona y sulfato de (3alfa,5beta)-3-hidroxipregnán-20-ona (véase, por ejemplo, Nilsson, et al., J Med Chem. (1998) 41(14):2604-13); análogos de 13,24-ciclo-18,21-dinorcolano (véase, por ejemplo, Jiang, et al., J Med Chem. (2003) 46(25):5334-48); análogos de 17a-aza-D-homoesteroídes N-acilados (véase, por ejemplo, Covey, et al., J Med Chem. (2000) 43(17):3201-4); análogos de 5 beta-metil-3-cetosteroídes (véase, por ejemplo, Zeng, et al., J Org Chem. (2000) 65(7):2264-6); análogos de 18-norandrostan-17-ona (véase, por ejemplo, Jiang, et al., J Org Chem. (2000) 65(11):3555-7); análogos de (3alfa,5alfa)- y (3alfa,5beta)-3-hidroxipregnán-20-ona (véase, por ejemplo, Zeng, et al., J Med Chem. (2005) 48(8):3051-9); benzo[f]indenos (véase, por ejemplo, Scaglione, et al., J Med Chem. (2006) 49(15):4595-605); enantiómeros de andrógenos (véase, por ejemplo, Katona, et al., Eur J Med Chem. (2008) 43(1):107-13); ciclopenta[b]fenantrenos y ciclopenta[b]antracenos (véase, por ejemplo, Scaglione, et al., J Med Chem. (2008) 51(5):1309-18); derivados de 2beta-hidroxigonano (véase, por ejemplo, Wang, et al., Tetrahedron (2007) 63(33):7977-7984); Δ 16-alfaxalona y sus correspondientes análogos de 17-carbonitrilo (véase, por ejemplo, Bandyopadhyaya, et al., Bioorg Med Chem Lett. (2010) 20(22):6680-4); análogos Δ (16) y Δ (17(20)) de Δ (16)-alfaxalona (véase, por ejemplo, Stastna, et al., J Med Chem. (2011) 54(11):3926-34); análogos de neuroesteroídes desarrollados por CoCensys (ahora Purdue Neuroscience) (por ejemplo, CCD-3693, Co2-6749 (alias, GMA-839 y WAY-141839); análogos de neuroesteroídes descritos en la Patente de EE.UU. N.º 7.781.421 y en las Publicaciones de Patente PCT WO 2008/157460; WO 1993/003732; WO 1993/018053; WO 1994/027608; WO 1995/021617; WO 1996/016076; WO 1996/040043, así como sales, hemisuccinatos, nitrosilados, sulfatos y derivados de los mismos).
- 35 En diversos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide no es una hormona sexual. En diversos aspectos de la divulgación, el esteroide o el neuroesteroide no es progesterona.
- Según sea apropiado, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) puede estar o no micronizado. Según sea apropiado, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) puede estar o no encerrado en microesferas en suspensión en el aceite.

4. Formulación y administración

- 45 En aspectos variables de la divulgación, el esteroide y/o un análogo del mismo puede administrarse por vía sistémica, por ejemplo, por vía intramuscular (IM) o depo-IM, por vía subcutánea (SQ) y depo-SQ, según sea apropiado o se deseé. En aspectos variables de la divulgación, la forma de dosificación se selecciona para facilitar la llegada al cerebro (por ejemplo, el paso a través de la barrera hematoencefálica). En este contexto cabe señalar que los esteroides o los neuroesteroídes (por ejemplo, alopregnanolona) descritos en el presente documento pueden suministrarse fácilmente al cerebro. Las formas de dosificación conocidas por los expertos en la materia son adecuadas para la administración del esteroide.

- Se proporcionan composiciones que contienen cantidades terapéuticamente eficaces del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona). Los esteroides o los neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) se formulan preferentemente en preparaciones farmacéuticas adecuadas tales como comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral o en soluciones estériles o suspensiones para administración parenteral. Normalmente los esteroides o los neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) descritos anteriormente se formulan en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos bien conocidos en la técnica.
- 5 Estos esteroides o neuroesteroideos (por ejemplo, alopregnanolona) o análogos de los mismos pueden administrarse en la forma "nativa" o, si se desea, en forma de sales, ésteres, amidas, profármacos, derivados y similares, con la condición de que la sal, el éster, la amida, el profármaco o el derivado sea adecuado y farmacológicamente eficaz, por ejemplo, eficaz en el presente método o métodos. Las sales, los ésteres, las amidas, los profármacos y otros derivados de los principios activos pueden prepararse usando procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia de la química orgánica sintética y se describen, por ejemplo, por March (1992) Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure, 4^a Ed. N.Y. Wiley-Interscience.
- 10 15 Los métodos de formulación de dichos derivados son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, las sales disulfuro de varios agentes de administración se describen en la publicación PCT WO 2000/059863. De forma similar, sales ácidas de péptidos terapéuticos, peptoides u otros miméticos y pueden prepararse a partir de la base libre usando una metodología convencional que normalmente implica la reacción con un ácido adecuado. Generalmente, la forma básica del fármaco se disuelve en un disolvente orgánico polar tales como metanol o etanol y se le añade el ácido. La sal resultante precipita o bien puede sacarse de la solución mediante la adición de un disolvente menos polar. Los ácidos adecuados para preparar sales de adición de ácidos incluyen, pero no se limitan a tanto ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido orótico y similares, así como ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Una sal de adición de ácido puede reconvertirse en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada. Determinadas sales de adición de ácido particularmente preferidas de los principios activos de la presente invención incluyen sales de haluro, tales como las que pueden prepararse usando ácidos clorhídrico o bromhídrico. A la inversa, la preparación de sales básicas de los principios activos de esta invención se prepara de manera similar usando una base farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, hidróxido cálcico, trimetilamina o similares. En determinados aspectos de la divulgación las sales básicas incluyen sales de metales alcalinos, por ejemplo, la sal de sodio y sales de cobre.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Para la preparación de formas salinas de fármacos básicos, el pKa del contraión es preferentemente al menos aproximadamente 2 pH menor que el pKa del fármaco. De forma similar, para la preparación de formas salinas de fármacos ácidos, el pKa del contraión es preferentemente al menos aproximadamente 2 pH mayor que el pKa del fármaco. Esto permite que el contraión lleve el pH de la solución a un nivel inferior al pH máximo para alcanzar la meseta salina, en donde la solubilidad de la sal prevalece sobre la solubilidad del ácido o base libre. La regla generalizada de diferencia en unidades pKa del grupo ionizable en el principio farmacéutico activo (API) y en el ácido o base tiene como objetivo hacer que la transferencia de protones sea energéticamente favorable. Cuando el pKa del API y del contraión no son significativamente diferentes, puede formarse un complejo sólido, pero puede desproporcionarse rápidamente (por ejemplo, descomponerse en las entidades individuales de fármaco y contraión) en un ambiente acuoso.
- Preferentemente, el contraión es un contraión farmacéuticamente aceptable. Las formas de sales aniónicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a acetato, benzoato, bencilato, bitartrato, bromuro, carbonato, cloruro, citrato, edetato, edisilato, estolato, fumarato, gluceptato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, yoduro, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), fosfato y difosfato, salicilato y disalicilato, esteárate, succinato, sulfato, tartrato, tosilato, trietyloduro, valerato y similares, mientras que las formas de sales catiónicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a aluminio, benzatina, calcio, etilendiamina, lisina, magnesio, meglumina, potasio, procaina, sodio, trometamina, cinc y similares.
- En diversos aspectos de la divulgación, la preparación de ésteres normalmente implica la funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que están presentes dentro de la estructura molecular del principio activo. En determinados aspectos de la divulgación, los ésteres son normalmente derivados sustituidos con acilo de grupos alcohol libres, por ejemplo, restos que derivan de ácidos carboxílicos de fórmula RCOOH donde R es alquilo y preferentemente es alquilo inferior. Los ésteres pueden reconvertirse en ácidos libres, si se desea, mediante el uso de procedimientos convencionales de hidrogenólisis o hidrólisis.
- Las amidas también pueden prepararse usando técnicas conocidas por los expertos en la materia o descritas en la bibliografía pertinente. Por ejemplo, pueden prepararse amidas a partir de ésteres, usando reactivos de amina adecuados, o pueden prepararse a partir de un anhídrido o un cloruro de ácido mediante reacción con amoníaco o una alquilamina inferior.
- La determinación de una cantidad eficaz para la administración en una dosis única está dentro de la capacidad de los

expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada proporcionada en el presente documento. Generalmente, una cantidad eficaz o efectiva del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se determina administrando primero una dosis baja o una pequeña cantidad del agente y después aumentando de forma incremental la dosis o las dosis administradas, añadiendo una segunda o tercera medicación según sea necesario, 5 hasta que se observe un efecto deseado en el sujeto tratado con efectos secundarios mínimos o nulos. Los métodos aplicables para determinar una dosis y un programa de dosificación adecuados para la administración de una combinación de la presente invención se describen, por ejemplo, en Brunton, *et al.*, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12^a Edición, 2010, McGraw-Hill Professional; en un Physicians' Desk Reference (PDR), 66^a Edición, 2012; en Loyd, *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22^a Ed., 10 2012, Pharmaceutical Press; en Martindale: The Complete Drug Reference, Sweetman, 2005, Londres: Pharmaceutical Press. y en Martindale, Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 31^a Edición., 1996, Amer Pharmaceutical Assn. En diversos aspectos de la divulgación, las composiciones se formulan, por ejemplo, para administración oral, a una dosis en el intervalo de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona), por ejemplo, aproximadamente 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 150 mg/kg, 200 mg/kg o 250 mg/kg.

Aproximadamente de 1 a 1000 mg de un esteroide o un neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona), o una sal o un éster fisiológicamente aceptables se combinan con un vehículo, portador, excipiente, aglutinante, conservante, 20 estabilizante, sabor, fisiológicamente aceptables, etc., en una forma de dosificación unitaria según lo exige la práctica farmacéutica aceptada. La cantidad de sustancia activa en esas composiciones o preparaciones es de tal manera que se obtiene una dosificación adecuada en el intervalo indicado. Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 1-1000 mg, 2-800 mg, 5-500 mg, 10-400 mg, 50-200 mg, por ejemplo, aproximadamente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 25 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 600 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg o 1000 mg del principio activo. En realizaciones variables, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra por vía sistémica (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía intravenosa, por vía subcutánea) a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 30 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 mg/kg. La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

35 En aspectos variables de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) están formulados para administración intrapulmonar. En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) están formulados para suministro a través de un inhalador.

40 En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se nebulizan. Los métodos y los sistemas para el suministro intrapulmonar de esteroides o de neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) son conocidos en la técnica y encuentran uso. Los sistemas ilustrativos para el suministro en aerosol de esteroides o de neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) mediante inhalación se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE.UU. N.º 5.497.763; 5.660.166; 7.060.255; y 7.540.286; y las Publicaciones de Patente de EE.UU. N.º 2003/0032638; y 2006/0052428. Preferentemente, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se nebulizan sin aportación de calor.

45 Para la administración de esteroides o de neuroesteroides nebulizados y/o en aerosol (por ejemplo, alopregnanolona), el tamaño de las partículas de aerosol puede estar dentro de un intervalo apropiado para el suministro intrapulmonar, particularmente el suministro a los alveolos distales. En diversos aspectos de la divulgación, las partículas de aerosol tienen un diámetro aerodinámico de mediana de masa ("MMAD") de menos de aproximadamente 5 µm, 4 µm, 3 µm, por ejemplo, que varía de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3 µm, por ejemplo, de aproximadamente 2 µm a aproximadamente 3 µm, por ejemplo, que varía de aproximadamente 0,01 µm a aproximadamente 0,10 µm. Los aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3 µm pueden depositarse en las paredes de los alveolos mediante sedimentación gravitacional y pueden absorberse en la circulación sistémica, mientras que los aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de aproximadamente 0,01 µm a 0,10 µm también pueden depositarse en las paredes de los alveolos a través de difusión. Los aerosoles caracterizados por un MMAD que varía de aproximadamente 0,15 µm a aproximadamente 1 µm generalmente se exhalan. Por lo tanto, en diversos aspectos de la divulgación, las partículas de aerosol pueden tener un MMAD que varía de 0,01 µm a aproximadamente 5 µm, por ejemplo, que varía de aproximadamente 0,05 µm a aproximadamente 3 µm, por ejemplo, que varía de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 3 µm, por ejemplo, que varía de aproximadamente 0,01 µm a aproximadamente 0,1 µm. Los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) nebulizados y/o en aerosol pueden suministrarse a los alveolos distales, permitiendo una rápida absorción y eficacia.

65 En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se formulan en una solución que comprende excipientes adecuados para el suministro intrapulmonar en aerosol. La

- solución puede comprender uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Farmacéuticamente aceptable se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. Preferentemente, la solución está tamponada de tal manera que la solución esté en un intervalo de pH relativamente neutro, por ejemplo, un pH en el intervalo de aproximadamente 4 a 8, por ejemplo, un pH en el intervalo de aproximadamente 5-7. En algunos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) están formulados en una solución tamponada, por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato.
- 5 10 En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se preparan como una solución acuosa concentrada. Los inhaladores líquidos de dosis medidas comunes tienen poca eficiencia para el suministro al pulmón profundo porque el tamaño de las partículas no es lo suficientemente pequeño (Kim *et al.*, 1985 Am Rev Resp Dis 132: 137-142; y Farr *et al.*, 1995 Thorax 50:639-644). Por lo tanto, estos sistemas se usan principalmente para el suministro local de fármacos a las vías respiratorias pulmonares. Además, es posible que los inhaladores de dosis medidas no puedan suministrar volúmenes suficientes ni siquiera de una solución concentrada de esteroides o de neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) para producir el rápido efecto anticonvulsivo deseado. En consecuencia, en diversos aspectos de la divulgación, no se usa un inhalador de dosis medidas para el suministro de los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona). En un aspecto de la divulgación un sistema de nebulización con la capacidad de suministrar partículas <5 µm (por ejemplo, el PARI LC Star, que tiene una alta eficiencia, 78 % de fracción respirable 0,1-5 µm véase, por ejemplo, pari.com) se usa para la administración intrapulmonar. Los nebulizadores electrónicos que emplean una malla vibratoria o una placa de apertura para generar un aerosol con el tamaño de partícula requerido pueden suministrar cantidades suficientes rápidamente y encontrar uso (Véase, por ejemplo, Knoch y Keller, 2005 Expert Opin Drug Deliv 2: 377-390). También, pueden fabricarse y encontrar uso nebulizadores electrónicos portátiles diseñados a medida.
- 15 20 25 El suministro en aerosol de esteroides o de neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) permite reducir la dosis para lograr la eficacia deseada, por ejemplo, en comparación con el suministro intravenoso o intranasal. La dosis adecuada dependerá del tamaño y la salud del paciente y un médico capacitado puede determinarla fácilmente. Las dosis iniciales son bajas y después pueden aumentarse gradualmente hasta lograr el efecto terapéutico deseado con pocos o ningún efecto secundario adverso. En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se administran a través de la vía intrapulmonar en una dosis que es aproximadamente el 10 %, el 15 %, el 25 %, el 50 % o el 75 % de las dosis establecidas para su administración a través de otras vías (por ejemplo, vía oral, administración intravenosa o intranasal). En algunos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se administran a través de la vía intrapulmonar a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1,0 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 0,8 mg/kg, por ejemplo, aproximadamente 0,05 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,1 mg/kg, 0,2 mg/kg, 0,3 mg/kg, 0,4 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,6 mg/kg, 0,7 mg/kg, 0,8 mg/kg, 0,9 mg/kg o 1,0 mg/kg. En algunos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se administran a través de la vía intrapulmonar a una dosis en el intervalo de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 80 µg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 20 µg/kg a aproximadamente 60 µg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 25 µg/kg a aproximadamente 50 µg/kg, por ejemplo, aproximadamente 10 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 25 µg/kg, 30 µg/kg, 35 µg/kg, 40 µg/kg, 45 µg/kg, 50 µg/kg, 60 µg/kg, 70 µg/kg u 80 µg/kg. En algunos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) se administran a través de la vía intrapulmonar a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,3 µg/kg a aproximadamente 3,0 µg/kg.
- 30 35 40 45 Para preparar composiciones, el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. Tras el mezclado o la adición del compuesto o compuestos, la mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión, una emulsión o similares. Las suspensiones liposómicas también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la materia. La forma de la mezcla resultante depende de una serie de factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para disminuir o mejorar al menos un síntoma de la enfermedad, el trastorno o la afección que se esté tratando y puede determinarse empíricamente.
- 50 55 60 Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de esteroides o de neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) proporcionados en el presente documento incluyen cualquiera de dichos vehículos que los expertos en la materia saben que son adecuados para el modo particular de administración (por ejemplo, ciclodextrinas). Además, los materiales activos también pueden mezclarse con otros materiales activos que no dificultan la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada, o que tienen otra acción. Los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) pueden formularse como el principio farmacéuticamente activo solo en la composición o pueden combinarse con otros principios activos.
- 65 Cuando los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) presentan una solubilidad insuficiente, pueden usarse métodos para solubilizar. Tales métodos son conocidos e incluyen, pero no se limitan a, el uso de codisolventes tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de tensioactivos tales como Tween™ y disolución en

bicarbonato sódico acuoso. Los derivados de los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona), tales como sales o profármacos también pueden usarse para formular composiciones farmacéuticas eficaces.

- 5 La concentración del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) es eficaz para administrar una cantidad tras la administración que disminuye o mejora al menos un síntoma del trastorno para el que se administra el compuesto y/o que es eficaz en un contexto profiláctico. Normalmente, las composiciones se formulan para administración de dosis única (por ejemplo, diaria).
- 10 Los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) pueden prepararse con vehículos que los protejan contra la rápida eliminación del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación prolongada. Dichos vehículos incluyen formulaciones de liberación controlada, tales como, pero no limitado a, sistemas de administración microencapsulados. El esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) activo se incluye en el vehículo farmacéuticamente activo en una cantidad suficiente para ejercer un efecto terapéuticamente útil en ausencia de efectos secundarios indeseables en el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente probando los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) en sistemas modelo *in vitro* e *in vivo* conocidos para el trastorno tratado. Una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz puede determinarse administrando primero una dosis baja y después aumentando gradualmente hasta alcanzar una dosis que logre el efecto deseado con efectos secundarios indeseables mínimos o nulos.
- 15 20 En diversos aspectos de la divulgación, los esteroides o los neuroesteroides (por ejemplo, alopregnanolona) y/o análogos de los mismos pueden encerrarse en recipientes de dosis única o múltiple. Los compuestos y las composiciones encerrados pueden proporcionarse en kits, por ejemplo, incluyendo componentes que pueden ensamblarse para su uso. Por ejemplo, puede proporcionarse un inhibidor compuesto en forma liofilizada y un diluyente adecuado como componentes separados para combinar antes de su uso. Un kit puede incluir un inhibidor compuesto y un segundo agente terapéutico para coadministración. El inhibidor y el segundo agente terapéutico pueden proporcionarse como componentes separados. Un kit puede incluir una pluralidad de recipientes, conteniendo cada recipiente una o más dosis unitarias de los compuestos. Los recipientes están preferentemente adaptados al modo de administración deseado, incluyendo, pero no limitado a productos de depósito, jeringas precargadas, ampollas, viales y similares para administración parenteral
- 25 30 La concentración y/o la cantidad de esteroide o de neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona), el programa de dosificación y la cantidad administrada, así como otros factores conocidos por los expertos en la materia.
- 35 40 45 El principio activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en una serie de dosis menores para su administración en intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis justa y la duración del tratamiento son en función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse de manera empírica usando protocolos de ensayo conocidos o mediante extrapolación a partir de datos de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Cabe destacar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar dependiendo de la gravedad de la afección a aliviar. Cabe entender además que para cualquier sujeto en particular, las pautas posológicas específicas deben ajustarse con el paso del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solo ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de las composiciones reivindicadas.

5. Monitorización de la eficacia

- 50 En diversos aspectos de la divulgación, la administración de un esteroide o un neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) a un sujeto da como resultado la prevención o mitigación de uno o más síntomas de la enfermedad que se está tratando (por ejemplo, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, ansiedad, síndrome del cromosoma X frágil, trastorno de estrés postraumático, trastornos por almacenamiento lisosómico (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), depresión (incluyendo depresión posparto), trastorno disfórico premenstrual, mono de alcohol y dejar de fumar). Los síntomas de la enfermedad pueden compararse antes y después de la administración de un esteroide o un neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) al sujeto. La administración del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) al sujeto se considera eficaz si los síntomas ya no se producen después de la administración (por ejemplo, convulsiones) o si los síntomas se reducen, se alivian y/o se mitigan después de la administración.
- 55 60 65 En diversos aspectos de la divulgación, la administración de un esteroide o un neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) a un sujeto da como resultado la prevención de la aparición de una convulsión inminente y/o la terminación o el aborto de una convulsión en curso.
- En diversos aspectos de la divulgación, la eficacia puede monitorizarse por el sujeto. Por ejemplo, en un sujeto que experimenta aura o recibe una advertencia de un dispositivo de predicción de convulsiones, el sujeto puede autoadministrar una dosis del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona). Si el esteroide o el

neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra en una cantidad eficaz, la sensación de aura debería disminuir y/o el dispositivo de predicción de convulsiones ya no debería predecir la aparición inminente de una convulsión inminente. Si la sensación de aura no disminuye y/o el dispositivo de predicción de convulsiones continúa prediciendo una convulsión inminente, puede administrarse una segunda dosis de esteroide o de neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona).

En otros aspectos de la divulgación, la eficacia se monitoriza por un cuidador. Por ejemplo, en un sujeto que experimenta el inicio de una convulsión o en situaciones en las que una convulsión ha comenzado, el sujeto puede requerir la administración del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) por parte de un cuidador.

Si el esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona) se administra en una cantidad eficaz, la convulsión, junto con los síntomas de la convulsión del sujeto, debe terminar o abortar. Si la convulsión no termina, puede administrarse una segunda dosis del esteroide o el neuroesteroide (por ejemplo, alopregnanolona).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

Ejemplo 1

Actividad anticonvulsiva de la alopregnanolona intravenosa e intramuscular

FUNDAMENTO:

El tratamiento del estado epiléptico requiere la administración rápida de agentes anticonvulsivos, que normalmente se suministran por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.). La alopregnanolona (3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-ona; 5α , 3α -P), un esteroide endógeno derivado de la progesterona que es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA_A, es un potente agente anticonvulsivo con potencial en el tratamiento del estado epiléptico. El objeto de este estudio fue determinar la dosis de alopregnanolona para proteger contra las convulsiones cuando se administra por vía i.v. e i.m.

MÉTODOS:

Se usaron los modelos de convulsiones de ratón de 6 Hz y pentilentetrazol. Se prepararon soluciones de 5α , 3α -P en sal sódica de sulfobutiléter- β -ciclodextrina al 6 % (0,5 y 1,5 mg/ml) (Captisol®) en solución salina al 0,9 %. Las soluciones se inyectaron i.v. o i.m. (1, 2 y 30 min o 2 y 30 min, respectivamente) antes de la administración del estímulo eléctrico de 6 Hz o PTZ (80 mg/kg, i.p.). En el caso del modelo PTZ, los animales fueron observados durante 30 min y se registraron los tiempos hasta las sacudidas miocílicas y las convulsiones clónicas y tónicas. La actividad anticonvulsiva se evaluó mediante el retraso en la aparición de los signos convulsivos. Los niveles plasmáticos de alopregnanolona en ratas se determinaron mediante CL-EM.

RESULTADOS:

5α , 3α -P exhibió actividad protectora en la prueba de 6 Hz 1-15 min después de la administración i.v. infusión (1,5 mg/kg) pero estaba inactiva a los 30 min. Por el contrario, con la administración i.m. (3 mg/kg), el inicio de la actividad protectora fue más lento (en 2 minutos) y duró <2 h. A una dosis de 0,1 mg/kg i.v. 5α , 3α -P no logró retrasar significativamente el inicio de las convulsiones en el modelo PTZ en todos los tiempos de pretratamiento (1, 2 y 30 min), mientras que una dosis de 0,5 mg/kg administrada 1 min antes de PTZ provocó un marcado retraso en las sacudidas miocílicas y las convulsiones clónicas y en el 62,5 % de los animales se evitaron las convulsiones tónicas y la mortalidad que invariablemente acompañan a las convulsiones tónicas. Cuando se inyectó 2 minutos antes de PTZ 5α , 3α -P (0,5 mg/kg) provocó un aumento similar en el tiempo hasta la aparición de los signos de convulsiones y evitó las convulsiones tónicas en el 25 % de los animales.

5α , 3α -P a una dosis de 1,5 mg/kg previno completamente las convulsiones tónicas y la mortalidad cuando se inyectó i.v. 1 y 2 min antes de PTZ. Cuando se inyecta i.m. 2 min antes de PTZ, 0,25, 0,5 y 1,5 mg/kg de 5α , 3α -P protegió el 0 %, el 50 % y el 100 %, respectivamente, de los animales de las convulsiones tónicas. 5α , 3α -P a la dosis de 1,5 mg/kg i.m. proporcionó una protección significativa contra las convulsiones tónicas cuando se inyectó 30 min antes de PTZ; la misma dosis inyectada i.v. 30 min antes de que PTZ fue inactivo. En ratas, una dosis de inyección en embolada i.v. de 0,5 y 1,0 mg/kg de 5α , 3α -P provocó niveles plasmáticos máximos medios (2 min) de 337 y 746 ng/ml, respectivamente; para ambas dosis, los tiempos medios combinados de dos componentes fueron 2 y 22 min.

CONCLUSIONES:

Los presentes resultados demuestran que 5α , 3α -P i.v. proporciona una actividad anticonvulsiva muy rápida pero transitoria. Cuando se inyecta i.m., 5α , 3α -P actúa de forma comparablemente rápida y tiene una duración de acción más prolongada. 5α , 3α -P parenteral puede ser útil para el tratamiento agudo de las convulsiones.

MÉTODOS DETALLADOS

Animales. Ratones suizos NIH macho (22-30 g) sirvieron como sujetos y todos los procedimientos usados en estos estudios se realizaron de acuerdo con la Universidad de California, Davis, políticas de Institutional Animal Care and

- 5 Use Committee the Animal Care and Use en estricto cumplimiento con el Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Research Council (National Academy Press, Washington,DC; en internet en nap.edu/readingroom/libros/labrats/).

- 10 *Sustancias de prueba y administración de fármacos.* La alopregnanolona (3α -hidroxi- 5α -pregnan-20-ona; $5\alpha,3\alpha$ -P) se sintetizó por SAFC Pharma Inc, Madison, WI, EE.UU. y Captisol (sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina) fue proporcionado por Ligand Pharmaceuticals, Inc. La Jolla, CA, EE.UU. Se prepararon soluciones de $5\alpha,3\alpha$ -P en sal sódica de sulfobutiléter- β -ciclodextrina al 6 % (0,5 y 1,5 mg/kg) o al 24 % (6 mg/ml) (Captisol®) en solución salina al 0,9 %. Los volúmenes usados para todas las inyecciones fueron 10 - 20 ml/kg de peso corporal. Para establecer cursos de tiempo para la protección por $5\alpha,3\alpha$ -P en el modelo de estimulación eléctrica de 6 Hz (32 mA, 3 s), $5\alpha,3\alpha$ -P (0,5 - 15 6 mg/kg) se administró por vía intravenosa (i.v.), por vía intramuscular (i.m.), por vía subcutánea (s.c.) o por vía oral (p.o.) antes de la estimulación eléctrica. En la prueba de convulsión PTZ, se administró $5\alpha,3\alpha$ -P o vehículo i.v. o i.m. 1, 2 o 30 min antes de PTZ.

Modelos de convulsiones

- 20 *Prueba de convulsiones de 6 Hz* (Kaminski, et al., Epilepsia (2004) 45:1-4): La estimulación corneal de 3 s (duración de 200 μ s, pulsos rectangulares monopolares de 32 mA a 6 Hz) se suministró por un dispositivo de corriente constante (Unidad ECT 5780; Ugo Basile, Comerio, Italia). Despues de la estimulación, los animales exhibieron una postura "aturdida" asociada a levantarse y movimientos automáticos que duraron de 60 a 120 s en los animales no tratados.
- 25 El criterio de valoración experimental fue la protección contra la convulsión: se consideró que un animal estaba protegido si reanudaba su comportamiento exploratorio normal dentro de los 10 s posteriores a la estimulación.

- 30 *Prueba de convulsiones de pentilentetrazol* (Kokate, et al., J Pharmacol Exp Ther (1994) 270:1223-9): a los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal PTZ (80 mg/kg) y se observaron durante un período de 30 min. El momento de aparición de los espasmos mioclónicos, el clono y la extensión tónica se registró.

- 35 *Cirugía y extracción de sangre.* A ratas macho se les implantaron catéteres yugulares permanentes como se describe (Baumann, et al., J Neurosci. (1998) 18: 9069-77). Se permitió que los animales se recuperaran durante al menos una semana. Los experimentos se llevaron a cabo mientras el animal residía en su jaula. Las ratas recibieron inyección i.v. de vehículo o $5\alpha,3\alpha$ -P y se trajeron muestras de sangre seriadas en tubos refrigerados a los 1, 2, 10, 15, 30, 60 y 120 min después de la inyección i.v. $5\alpha,3\alpha$ -P y D4- $5\alpha,3\alpha$ -P (patrón interno) se trajeron con el método SPE del plasma de rata. El $5\alpha,3\alpha$ -P y el D4- $5\alpha,3\alpha$ -P extraídos se cuantificaron con cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC)/ionización química a presión atmosférica (APCI)/espectrometría de masas en tandem (EM/EM).

- 40 *Análisis de datos.* Los resultados se expresan como media \pm S.E.M.; la significancia de la diferencia en las respuestas de los grupos de tratamiento con respecto al control se basa en un análisis de varianza de una vía (ANOVA) seguido de comparaciones post hoc específicas usando la prueba de Dunnett. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando la probabilidad de error fue menos de 0,05 ($p < 0,05$).
- 45 Los resultados se muestran en las Figuras 1-10. Los presentes resultados demuestran que $5\alpha,3\alpha$ -P i.v. proporciona una actividad anticonvulsiva muy rápida pero transitoria. Cuando se inyecta i.m., $5\alpha,3\alpha$ -P actúa de forma comparativamente rápida y tiene una duración de acción más prolongada. La baja biodisponibilidad de $5\alpha,3\alpha$ -P después de la administración oral prolonga el tiempo del efecto máximo y la duración de la acción. $5\alpha,3\alpha$ -P parenteral es útil para el tratamiento agudo de las convulsiones.

REIVINDICACIONES

1. Alopregnanolona para su uso en un método de tratamiento, reducir y/o mitigar los síntomas asociados a y/o provocados por la depresión posparto en un sujeto humano que lo necesita, que comprende administrar al sujeto la alopregnanolona, en donde la alopregnanolona se formula en una sal sódica de sulfobutiléter-beta-ciclodextrina.
5
2. La alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la alopregnanolona se administra por vía intravenosa (i.v.).
- 10 3. La alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la alopregnanolona se administra a una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg.
4. La alopregnanolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la alopregnanolona se formula en forma farmacéutica unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 1 a 1000 mg de alopregnanolona.
15
5. La alopregnanolona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la alopregnanolona se formula para administración de dosificación única.

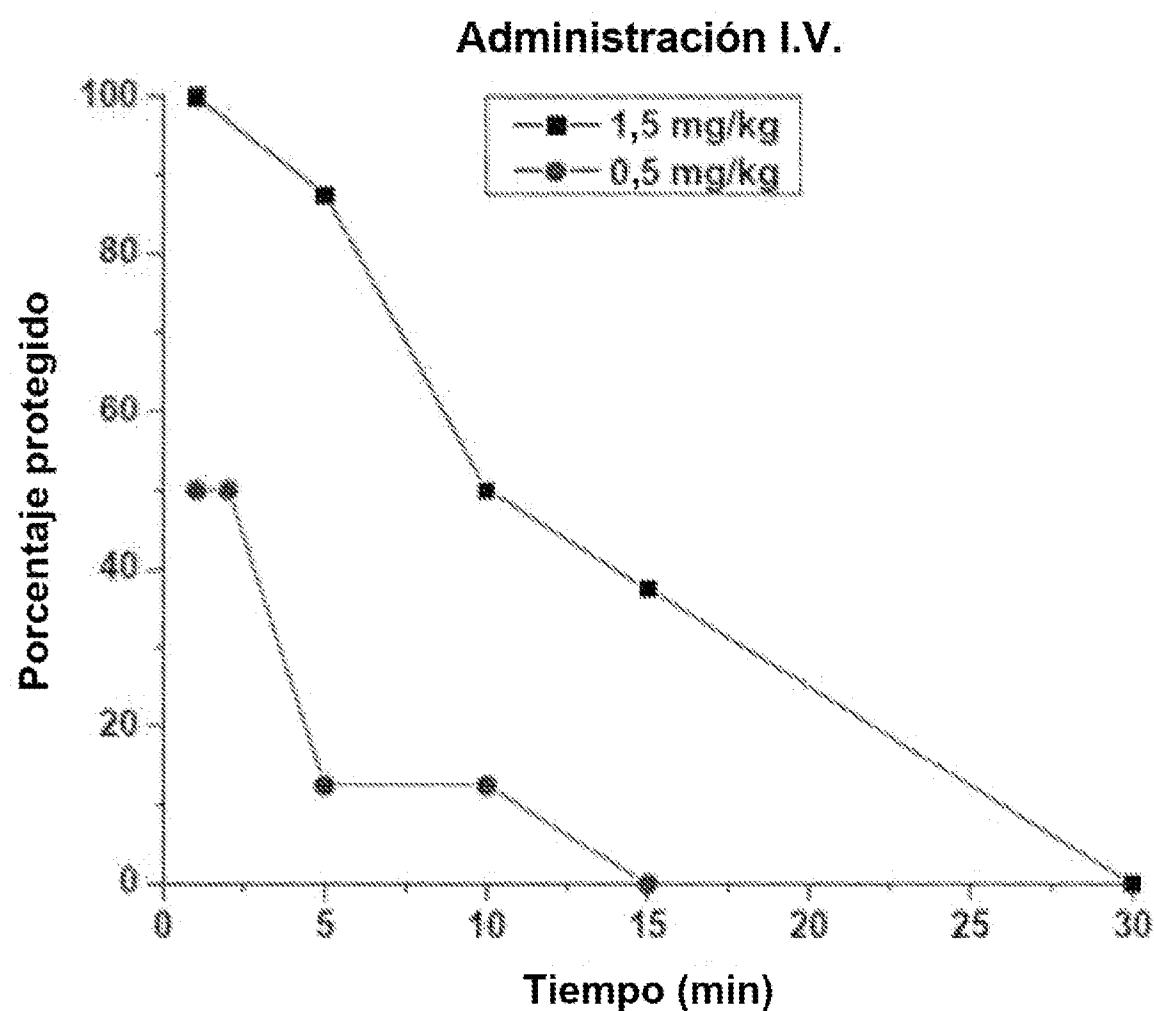


Fig. 1

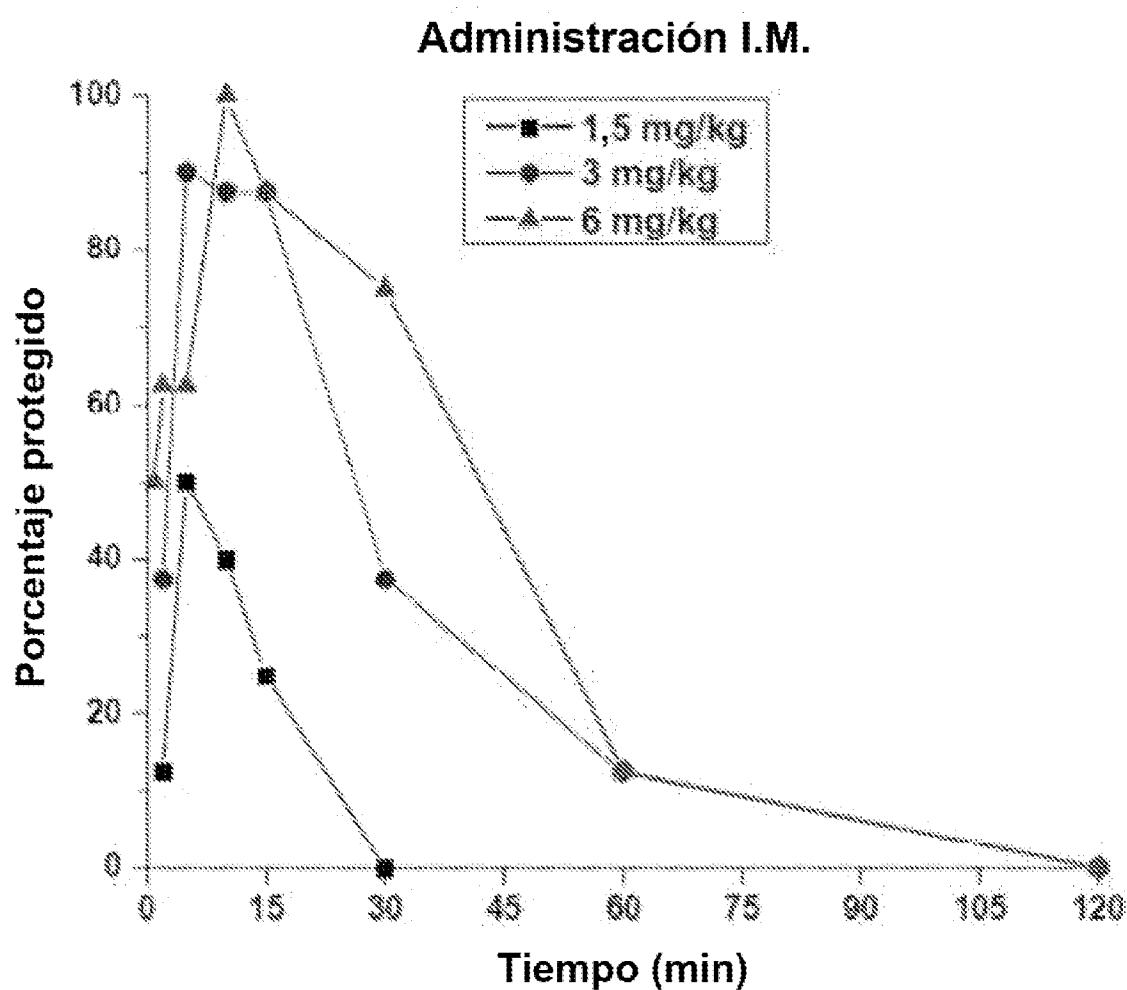


Fig. 2

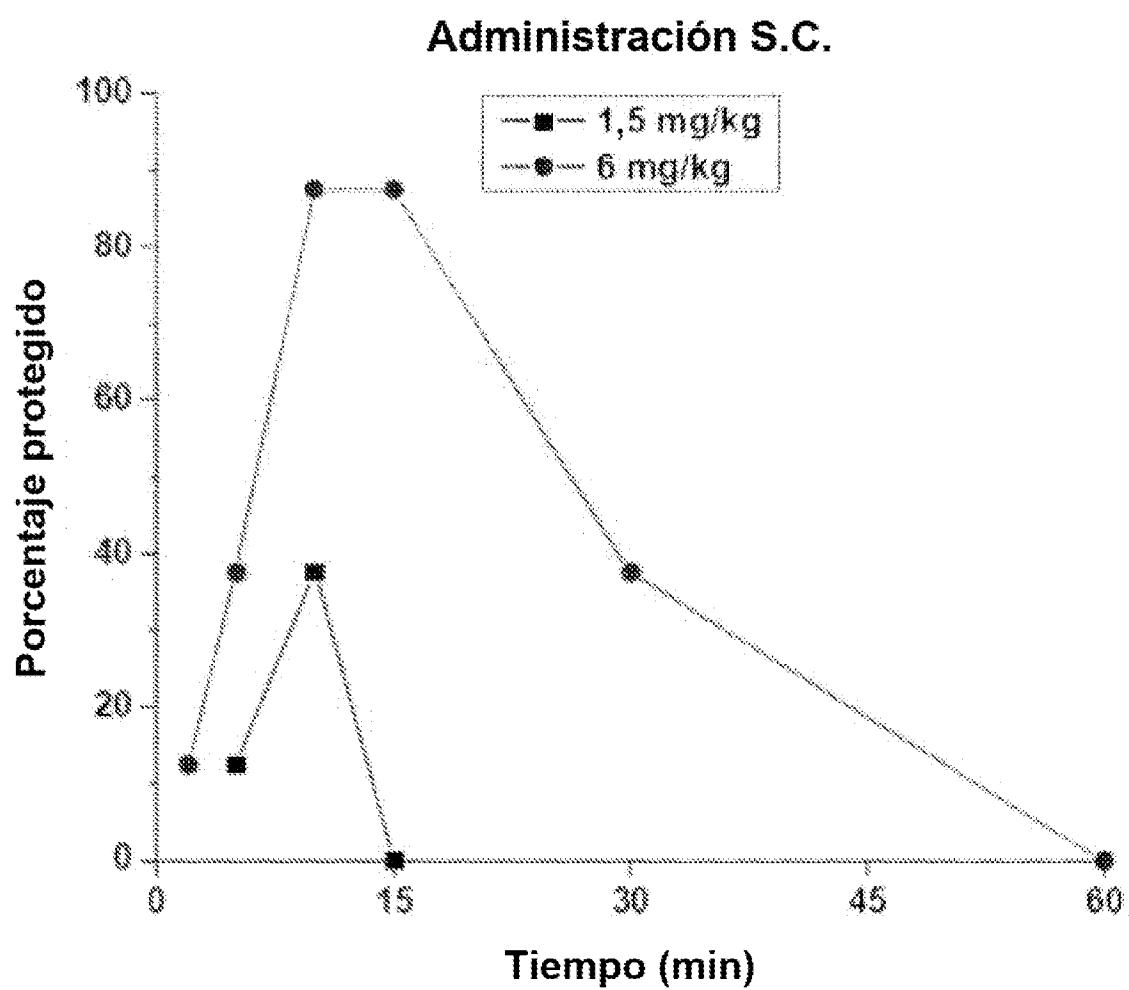


Fig. 3

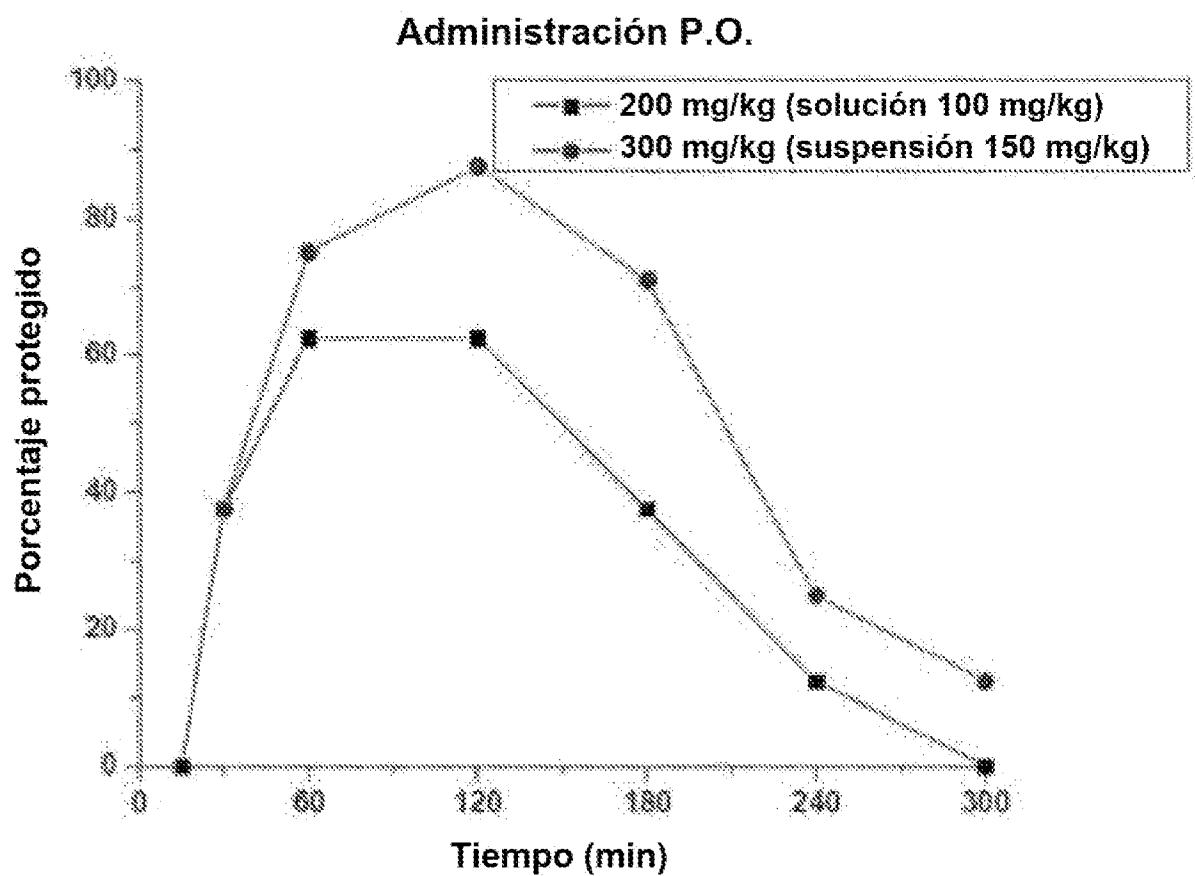


Fig. 4

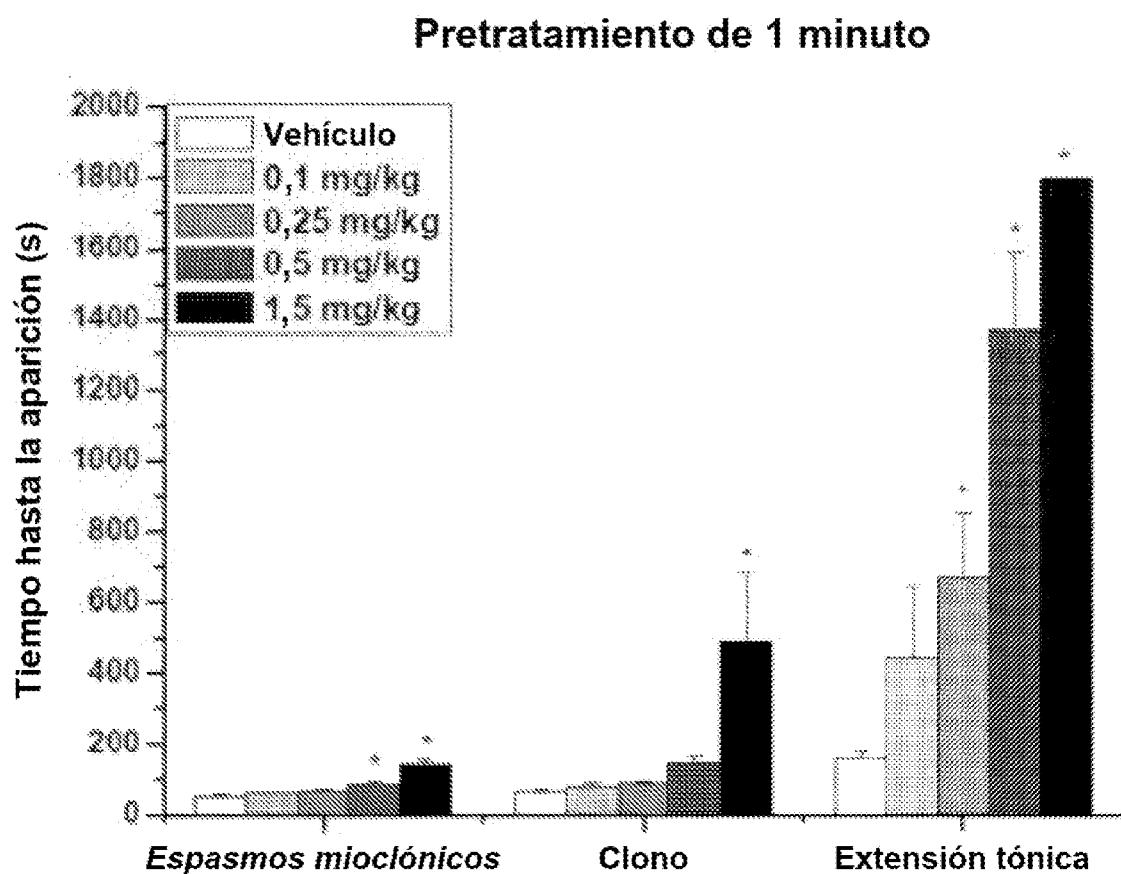


Fig. 5

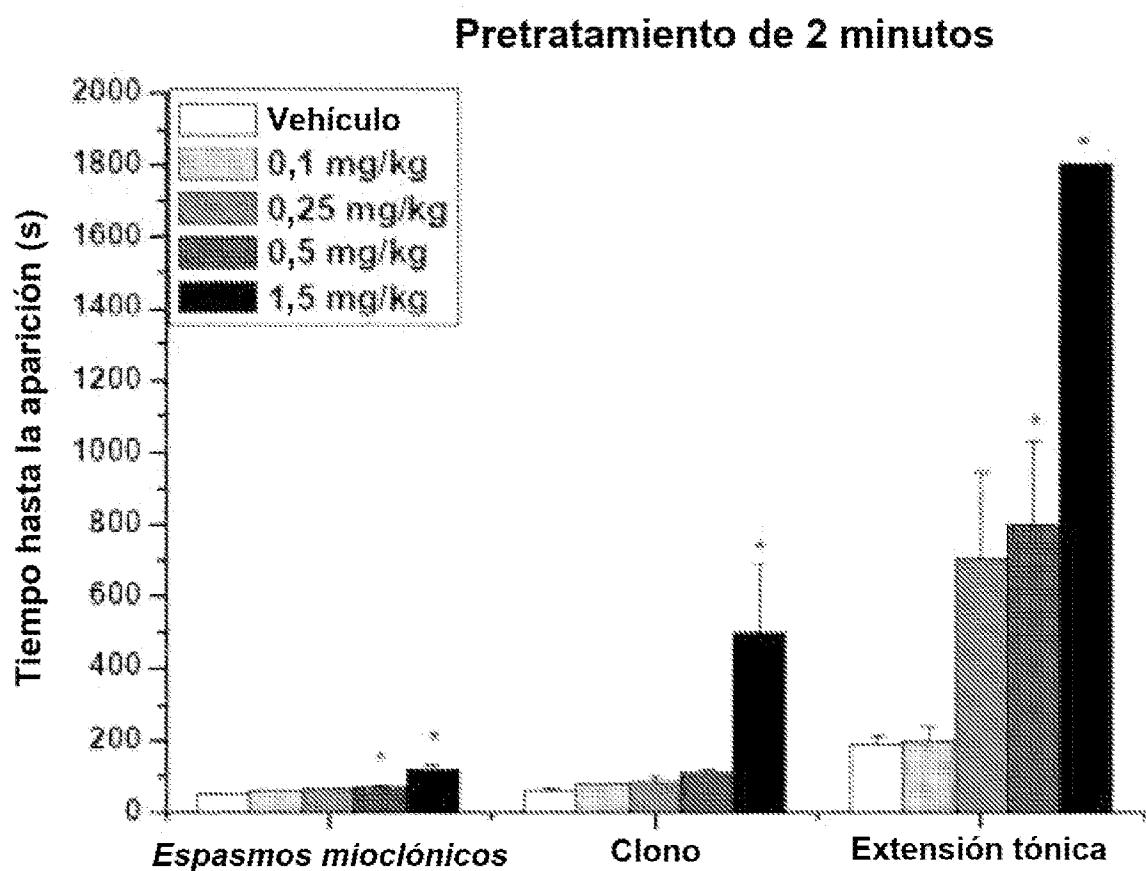


Fig. 6

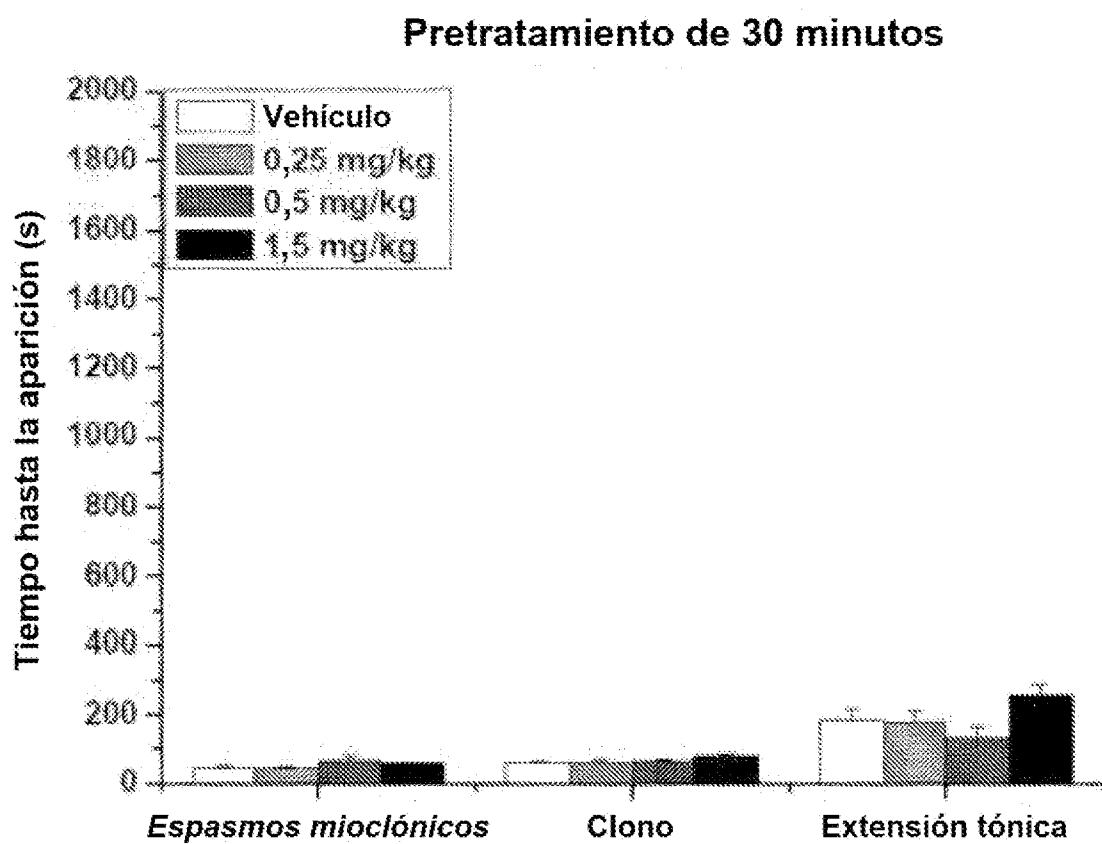


Fig. 7

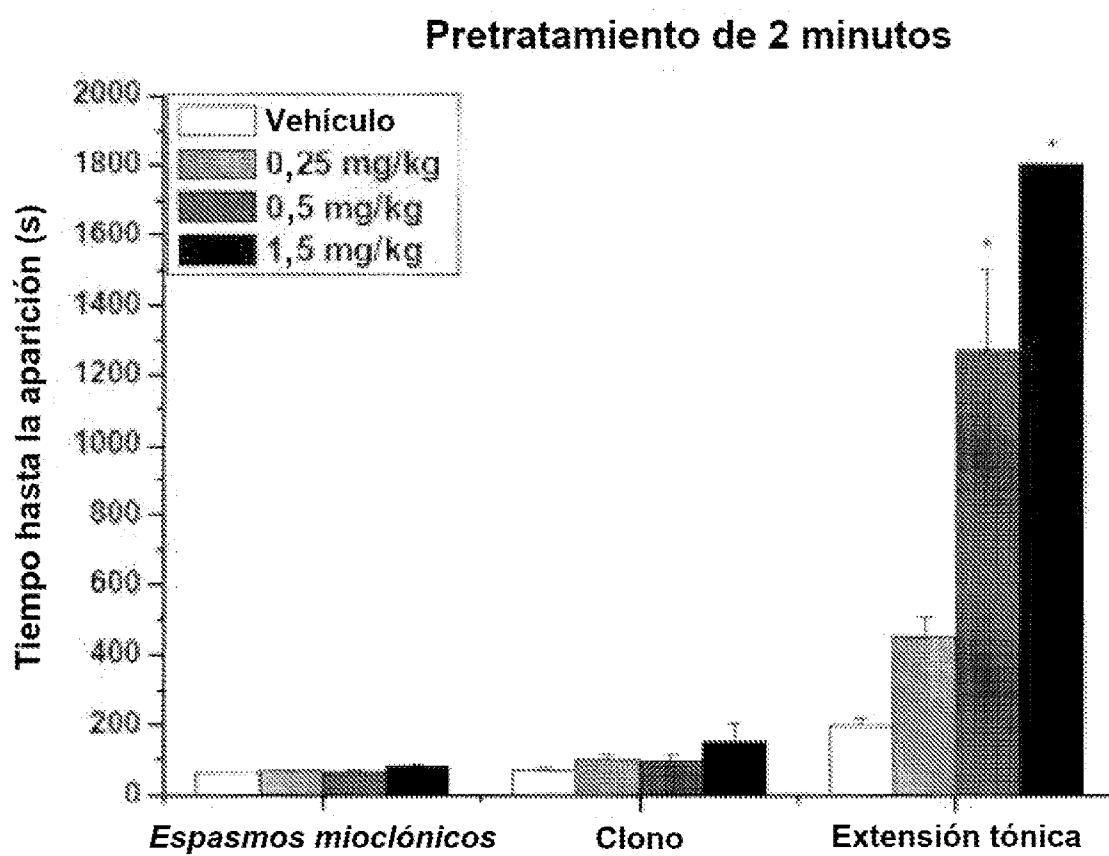


Fig. 8

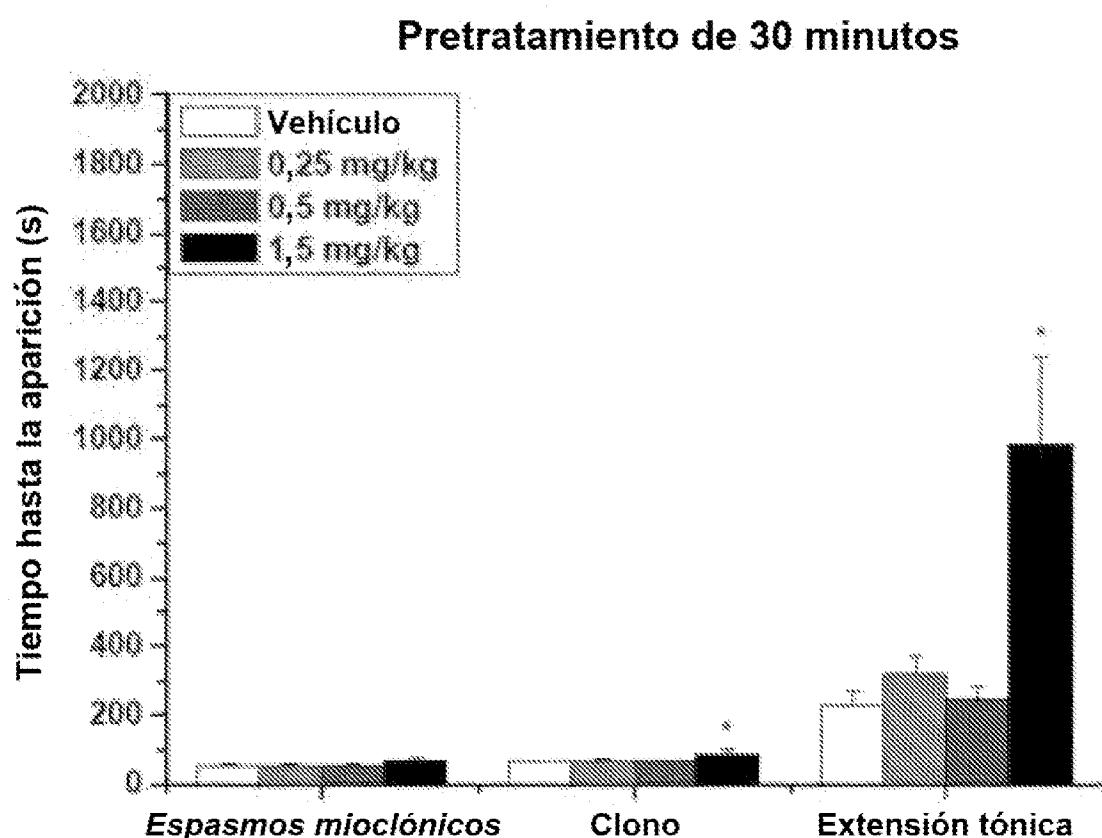


Fig. 9

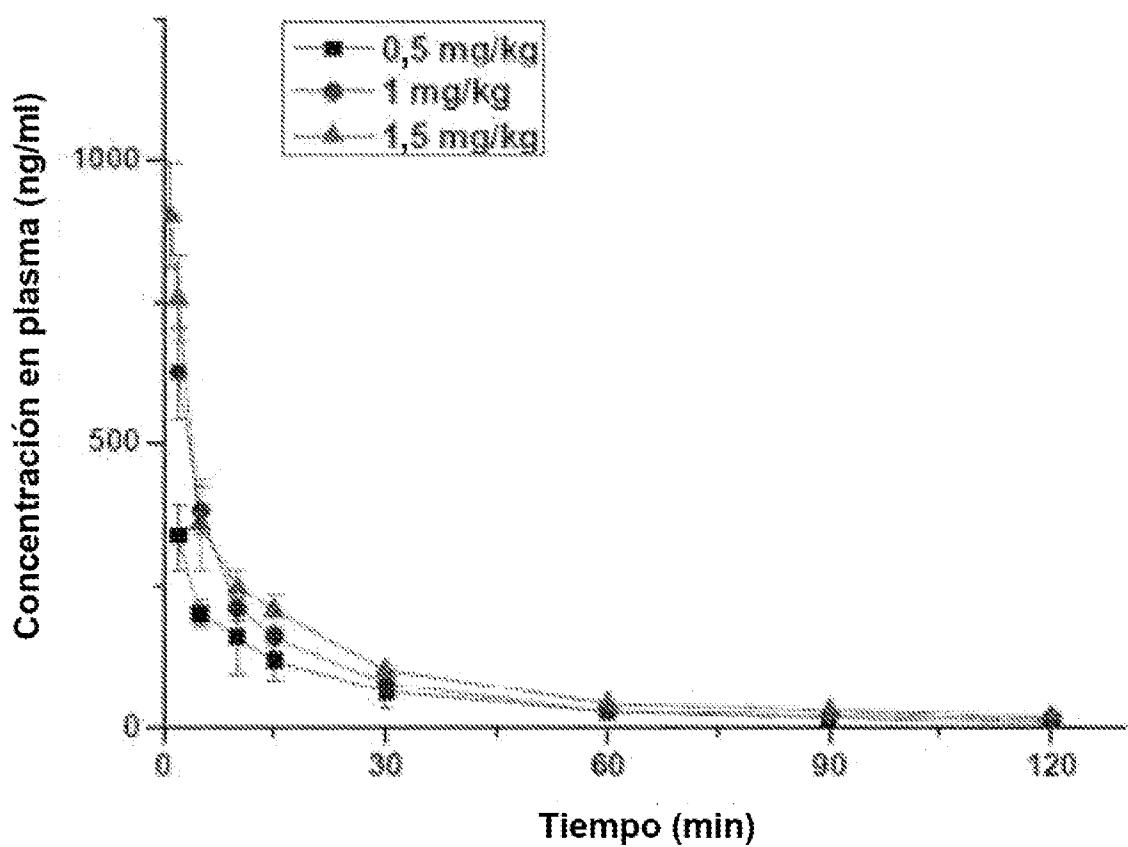


Fig. 10