

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 904 570**

51 Int. Cl.:

A61K 31/48 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2014** **PCT/IB2014/002706**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15044782**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2014** **E 14830861 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021** **EP 3049059**

54 Título: **Formulación de DHE intranasal para el tratamiento del dolor de cabeza**

30 Prioridad:

24.09.2013 US 201361881947 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2022

73 Titular/es:

SATSUMA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
400 Oyster Point Boulevard, Suite 221
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

HARUTA, SHUNJI;
SINGH, NIKHILESH, N.;
KOLLINS, JOHN y
RICO, SALVADOR

74 Agente/Representante:

INGENIAS CREACIONES, SIGNOS E
INVENCIONES, SLP

ES 2 904 570 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación de DHE intranasal para el tratamiento del dolor de cabeza

5 **REFERENCIA CRUZADA**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. con el número de serie 61/881.947, presentada el 24 de septiembre de 2013.

10 **ANTECEDENTES**

La migraña es una forma de dolor de cabeza muy común, a menudo debilitante. Por lo general, el dolor de cabeza es unilateral (que afecta a la mitad de la cabeza) y de naturaleza pulsátil. Además del dolor de cabeza, los síntomas asociados pueden incluir náuseas, vómitos, fotofobia (sensibilidad aumentada a la luz) y fonofobia (sensibilidad aumentada al sonido). Las migrañas también se pueden asociar con "auras", que son trastornos visuales, sensoriales, del lenguaje o motores transitorios que a menudo se manifiestan como destellos de luces de colores o parpadeantes que ocurren poco antes del inicio del dolor de cabeza.

El tratamiento sintomático de la migraña implica en general la administración de triptanos, como sumatriptán o zolmitriptán, o alcaloides del cornezuelo del centeno, como ergotamina o dihidroergotamina. Aunque se han utilizado varias vías de administración de estos fármacos para el tratamiento de la migraña, todavía existe la necesidad de formulaciones de fármacos de acción rápida y fácilmente administrables y tratamientos para la mejora de los síntomas de la migraña. Martin E. et al., J. Pharm. Sci., 86(7), 802 - 807, (1997) analiza la absorción nasal de dihidroergotamina a partir de formulaciones líquidas y en polvo en conejos.

25 **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

Las realizaciones inventivas proporcionadas en este Resumen de la invención pretenden ser únicamente ilustrativas y proporcionar una descripción general de las realizaciones selectivas descritas en este documento. El Resumen de la invención, al ser ilustrativo y selectivo, no limita el alcance de ninguna reivindicación, no proporciona el alcance completo de las realizaciones inventivas divulgadas o contempladas en este documento, y no debe interpretarse como una limitación o restricción del alcance de esta divulgación o cualquier otra realización inventiva reivindicada. De acuerdo con la presente invención, se proporciona una formulación de polvo intranasal y sus usos como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los datos farmacocinéticos divulgados en el presente documento (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, $AUC_0 - t$, $AUC_{0 - 480}$ minutos, $AUC_{0 - \text{inf}}$, $T_{1/2}$) pueden medirse en un primate, preferiblemente un mono, y preferiblemente un mono *Cynomolgus*, después de se administra una formulación en polvo descrita en el presente documento. Alternativamente, los datos farmacocinéticos divulgados en este documento (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, $AUC_0 - t$, $AUC_{0 - 480}$ minutos, $AUC_{0 - \text{inf}}$, $T_{1/2}$) pueden medirse en un sujeto humano después de administrar una formulación en polvo divulgada en este documento.

En el presente documento se presentan formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina (DHE) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Además de dichas formulaciones, en el presente documento se divulgan métodos que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, la formulación no es una solución líquida o una formulación de pulverización líquida.

Los métodos divulgados se pueden usar para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, para el tratamiento de inicio rápido del dolor de cabeza, incluida la migraña, por ejemplo, tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

Las formulaciones presentadas pueden comprender a) dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que la dosis total de DHE administrada es de 0,1 - 10,0 mg; b) una celulosa microcristalina comprende al menos el 15 % del peso total de la formulación. En algunos casos, una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de aproximadamente 1 a 120 minutos. Los métodos presentados pueden comprender: administrar por vía intranasal a un ser humano una formulación en polvo que comprende: a) dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que la dosis total de DHE administrada es de 0,1 - 10,0 mg; b) una celulosa microcristalina comprende al menos el 15 % del peso total de la formulación.

Las formulaciones presentadas y los métodos divulgados pueden comprender además al menos uno de los siguientes: a) en el que una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de alrededor 1 a alrededor 120 minutos; b) en el que una $(AUC_{0 - 30 \text{ min}}/AUC_{0 - \text{inf}}) \times 100$ % de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 2,5 %; c) en el que una $(AUC_{0 - 30 \text{ min}}/AUC_{0 - \text{inf}}) \times 100$ % de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 2,5 % al 25 %; d) en el que una $(AUC_{0 - 60 \text{ min}}/AUC_{0 - \text{inf}}) \times 100$ % de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 10 %; e) en el que una $(AUC_{0 - 60 \text{ min}}/AUC_{0 - \text{inf}}) \times 100$ % de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 10 % al 45 %; f)

en el que una $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 25 %; g) en el que una $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 25 % al 75 %; h) en el que cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferiblemente a un mono, y preferiblemente a un mono Cynomolgus, a $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ es mayor que 10 %; i) en el que cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferentemente a un mono, y preferentemente a un mono Cynomolgus, una $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ es superior al 20 %; j) en el que cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferentemente a un mono, y preferentemente a un mono Cynomolgus, una $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ es superior al 40 %. La $T_{\text{máx}}$ media después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono Cynomolgus.

En algunas realizaciones, a $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 2,5 %, por ejemplo, superior al 2,5 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 30 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 2,5 % al 75 %, por ejemplo, del 2,5 % al 50 %, del 2,5 % al 25 %, 2,5 % a 15 %, o 2,5 % a 5 %. En algunas realizaciones, una $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 5 %, por ejemplo, superior al 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 5 % al 75 %, por ejemplo, del 5 % al 50 %, del 5 % al 25 %, 5 % a 15 %, 5 % a 10 %, 10 % a 50 %, 10 % a 45 %, 10 % a 25 %, 10 % a 15 %, 15 % a 50 %, 15 % a 25 %, o 25 % al 50 %. En algunas realizaciones, una $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 5 %, por ejemplo, superior al 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o 75 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 15 % al 75 %, por ejemplo, del 15 % al 75 %, del 15 % al 50 %, 15 % a 25 %, 25 % a 75 %, 25 % a 50 % o 50 % a 75 %.

En algunas realizaciones, cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferiblemente a un mono, y preferiblemente a un mono Cynomolgus, se obtiene una $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo superior al 2,5 %, por ejemplo, superior al 2,5 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o 30 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 2,5 % al 75 %, por ejemplo, del 2,5 % al 50 %, del 2,5 % al 25 %, 2,5 % a 15 %, o 2,5 % a 5 %. Por ejemplo, la $(AUC_{0-30 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de alrededor 10 %. En algunas realizaciones, cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferiblemente a un mono y preferiblemente a un mono Cynomolgus, una $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es mayor que 5 %, por ejemplo, superior al 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, o 60 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 5 % al 75 %, por ejemplo, del 5 % al 50 %, del 5 % al 25 %, 5 % a 15 %, 5 % a 10 %, 10 % a 50 %, 10 % a 45 %, 10 % a 25 %, 10 % a 15 %, 15 % a 50 %, 15 % a 25 %, o 25 % al 50 %. Por ejemplo, la $(AUC_{0-60 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de alrededor del 20 %. En algunas realizaciones, cuando la formulación en polvo se administra a un primate, preferiblemente a un mono y preferiblemente a un mono Cynomolgus, una $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior a 5 %, por ejemplo, superior al 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 % o 75 %. En algunas realizaciones, la $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es superior al 15 % al 75 %, por ejemplo, del 15 % al 75 %, del 15 % al 50 %, 15 % a 25 %, 25 % a 75 %, 25 % a 50 % o 50 % a 75 %. Por ejemplo, la $(AUC_{0-120 \text{ min}}/AUC_{0-\text{inf}}) \times 100 \%$ de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de alrededor del 40 %.

Las formulaciones presentadas pueden comprender a) dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en las que la dosis total de DHE administrada es de 0,1 - 10,0 mg; b) una celulosa microcristalina comprende al menos el 15 % del peso total de la formulación. En algunos casos, una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de aproximadamente 1 a 120 minutos. Los métodos divulgados pueden comprender: administrar por vía intranasal a un ser humano una formulación en polvo que comprende: a) dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que la dosis total de DHE administrada es de 0,1 - 10,0 mg; b) una celulosa microcristalina comprende al menos el 15 % del peso total de la formulación; en el que una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación en polvo es de aproximadamente 1 - 120 minutos. La $T_{\text{máx}}$ media después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un sujeto humano.

En una realización, los métodos y formulaciones comprenden una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos de alrededor 1 minuto, por ejemplo, al menos de alrededor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 90 o 120 minutos. La $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de 1 a alrededor 120 minutos, por ejemplo, de alrededor 1 a 120 minutos, de alrededor 1 a 90 minutos, de alrededor 1 a 60 minutos, de alrededor 1 - 50 minutos, de 1 - 40 minutos, 1 - 30 minutos, 1 - 20 minutos, 1 - 10 minutos, 1 - 5 minutos, de alrededor 1 - 2 minutos, de alrededor 5 - 120 minutos, de alrededor 5 - 90 minutos, de alrededor 5 - 60 minutos, de alrededor 5 - 50 minutos, 5 - 40 minutos, 5 - 30 minutos, 5 -

25 minutos, 5 - 20 minutos, 5 - 10 minutos, alrededor de 10 - 120 minutos, alrededor de 10 - 90 minutos, alrededor de 10 - 60 minutos, alrededor de 10 - 50 minutos, 10 - 40 minutos, 10 - 30 minutos, 10 - 20 minutos, de alrededor 20 - 120 minutos, de alrededor 20 - 90 minutos, de alrededor 20 - 60 minutos, de alrededor 20 - 50 minutos, 20 - 40 minutos, 20 - 30 minutos, de alrededor 30 - 120 minutos, alrededor de 30 - 90 minutos, alrededor de 30 - 60 minutos, alrededor de 30 - 50 minutos, 30 - 40 minutos, alrededor de 40 - 120 minutos, alrededor de 40 - 90 minutos, alrededor de 40 - 60 minutos, 40 - 50 minutos, unos 50 - 120 minutos, unos 50 - 90 minutos, unos 50 - 60 minutos, unos 60 - 120 minutos, unos 60 - 90 minutos, o unos 90 - 120 minutos. La $T_{\text{máx}}$ media después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono Cynomolgus.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden una $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos de alrededor 1 minuto, por ejemplo, al menos de alrededor 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 90 o 120 minutos. La $T_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de 1 a 120 minutos, por ejemplo, de 1 a 120 minutos, de 1 a 90 minutos, de 1 a 60 minutos, de 1 a 50 minutos, de 1 a 40 minutos, 1 - 30 minutos, 1 - 20 minutos, 1 - 10 minutos, 1 - 5 minutos, de alrededor 1 - 2 minutos, de alrededor 5 - 120 minutos, de alrededor 5 - 90 minutos, de alrededor 5 - 60 minutos, de alrededor 5 - 50 minutos, 5 - 40 minutos, 5 - 30 minutos, 5 - 25 minutos, 5 - 20 minutos, 5 - 10 minutos, alrededor de 10 - 120 minutos, alrededor de 10 - 90 minutos, alrededor de 10 - 60 minutos, alrededor de 10 - 50 minutos, 10 - 40 minutos, 10 - 30 minutos, 10 - 20 minutos, de alrededor 20 - 120 minutos, de alrededor 20 - 90 minutos, de alrededor 20 - 60 minutos, de alrededor 20 - 50 minutos, 20 - 40 minutos, 20 - 30 minutos, de alrededor 30 - 120 minutos, alrededor de 30 - 90 minutos, alrededor de 30 - 60 minutos, alrededor de 30 - 50 minutos, 30 - 40 minutos, alrededor de 40 - 120 minutos, alrededor de 40 - 90 minutos, alrededor de 40 - 60 minutos, 40 - 50 minutos, alrededor de 50 - 120 minutos, alrededor de 50 - 90 minutos, alrededor de 50 - 60 minutos, alrededor de 60 - 120 minutos, alrededor de 60 - 90 minutos, o alrededor de 90 - 120 minutos. La $T_{\text{máx}}$ media después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un sujeto humano.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden una $C_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,01 ng/ml, por ejemplo, al menos de alrededor de 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140 o 150 ng/ml. La $C_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,1 a alrededor de 150 ng/ml, por ejemplo, alrededor de 0,1 - 150, 0,1 - 130, 0,1 - 110, 0,1 - 90, 0,1 - 70, 0,1 - 50, 0,1 - 30, 0,1 - 10, 0,1 - 5, 0,1 - 1, 0,1 - 0,5, 1 - 150, 1 - 130, 1 - 110, 1 - 90, 1 - 70, 1 - 50, 1 - 30, 1 - 10, 1 - 5, 5 - 150, 5 - 130, 5 - 110, 5 - 90, 5 - 70, 5 - 50, 5 - 30, 5 - 10, 10 - 150, 10 - 130, 10 - 110, 10 - 90, 10 - 70, 10 - 50, 10 - 30, 30 - 150, 30 - 130, 30 - 110, 30 - 90, 30 - 70, 30 - 50, 50 - 150, 50 - 130, 50 - 110, 50 - 90, 50 - 70, 70 - 150, 70 - 130, 70 - 110, 70 - 90, 90 - 150, 90 - 130, 90 - 110, 110 - 150, 110 - 130 o 130 - 150 ng /ml. La $C_{\text{máx}}$ media después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono Cynomolgus.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden una $C_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,01 ng/ml, por ejemplo, al menos alrededor de 0,01, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140 o 150 ng/ml. La $C_{\text{máx}}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,1 a alrededor de 150 ng/ml, por ejemplo, alrededor de 0,1 - 150, 0,1 - 130, 0,1 - 110, 0,1 - 90, 0,1 - 70, 0,1 - 50, 0,1 - 30, 0,1 - 10, 0,1 - 5, 0,1 - 1, 0,1 - 0,5, 1 - 150, 1 - 130, 1 - 110, 1 - 90, 1 - 70, 1 - 50, 1 - 30, 1 - 10, 1 - 5, 5 - 150, 5 - 130, 5 - 110, 5 - 90, 5 - 70, 5 - 50, 5 - 30, 5 - 10, 10 - 150, 10 - 130, 10 - 110, 10 - 90, 10 - 70, 10 - 50, 10 - 30, 30 - 150, 30 - 130, 30 - 110, 30 - 90, 30 - 70, 30 - 50, 50 - 150, 50 - 130, 50 - 110, 50 - 90, 50 - 70, 70 - 150, 70 - 130, 70 - 110, 70 - 90, 90 - 150, 90 - 130, 90 - 110, 110 - 150, 110 - 130 o 130 - 150 ng /ml. La $C_{\text{máx}}$ media tras la administración de la formulación en polvo puede medirse en un sujeto humano.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden un $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,5 ng•h/ml, por ejemplo, al menos alrededor de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,5 a alrededor de 700 ng•h/ml, por ejemplo, alrededor de 0,5 - 700, 0,5 - 500, 0,5 - 300, 0,5 - 100, 0,5 - 80, 0,5 - 60, 0,5 - 40, 0,5 - 20, 0,5 - 10, 0,5 - 5, 0,5 - 2, 0,5 - 1, 1 - 700, 1 - 500, 1 - 300, 1 - 100, 1 - 80, 1 - 60, 1 - 40, 1 - 20, 1 - 10, 1 - 5, 10 - 700, 10 - 500, 10 - 300, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 700, 20 - 500, 20 - 300, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 700, 40 - 500, 40 - 300, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 700, 60 - 500, 60 - 300, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 700, 80 - 500, 80 - 300, 80 - 100, 100 - 700, 100 - 500, 100 - 300, 300 - 700, 300 - 500 o 500 - 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\text{inf}}$ medio después de la administración de la formulación en polvo puede medirse a partir de un primate, preferiblemente un mono, y preferiblemente un mono Cynomolgus.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden un $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,5 ng•h/ml, por ejemplo, al menos alrededor de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,5 a alrededor de 700 ng•h/ml, por ejemplo, alrededor de 0,5 - 700, 0,5 - 500, 0,5 - 300, 0,5 - 100, 0,5 - 80, 0,5 - 60, 0,5 - 40, 0,5 - 20, 0,5 - 10, 0,5 - 5, 0,5 - 2, 0,5

- 1, 1 - 700, 1 - 500, 1 - 300, 1 - 100, 1 - 80, 1 - 60, 1 - 40, 1 - 20, 1 - 10, 1 - 5, 10 - 700, 10 - 500, 10 - 300, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 700, 20 - 500, 20 - 300, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 700, 40 - 500, 40 - 300, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 700, 60 - 500, 60 - 300, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 700, 80 - 500, 80 - 300, 80 - 100, 100 - 700, 100 - 500, 100 - 300, 300 - 700, 300 - 500 o 500 - 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\infty}$ medio después de la administración de la formulación en polvo puede medirse en un sujeto humano.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden un AUC_{0-t} medio de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,5 ng•h/ml, por ejemplo, al menos alrededor de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,5 a alrededor de 700 ng•h/ml, por ejemplo, alrededor de 0,5 - 700, 0,5 - 500, 0,5 - 300, 0,5 - 100, 0,5 - 80, 0,5 - 60, 0,5 - 40, 0,5 - 20, 0,5 - 10, 0,5 - 5, 0,5 - 2, 0,5 - 1, 1 - 700, 1 - 500, 1 - 300, 1 - 100, 1 - 80, 1 - 60, 1 - 40, 1 - 20, 1 - 10, 1 - 5, 10 - 700, 10 - 500, 10 - 300, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 700, 20 - 500, 20 - 300, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 700, 40 - 500, 40 - 300, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 700, 60 - 500, 60 - 300, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 700, 80 - 500, 80 - 300, 80 - 100, 100 - 700, 100 - 500, 100 - 300, 300 - 700, 300 - 500 o 500 - 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\infty}$ medio después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono *Cynomolgus*. La medición se puede tomar 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 o 480 minutos.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden un AUC_{0-t} medio de DHE después de la administración de la formulación de al menos alrededor de 0,5 ng•h/ml, por ejemplo, al menos alrededor de 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor de 0,5 a alrededor de 700 ng•h/ml, por ejemplo, alrededor de 0,5 - 700, 0,5 - 500, 0,5 - 300, 0,5 - 100, 0,5 - 80, 0,5 - 60, 0,5 - 40, 0,5 - 20, 0,5 - 10, 0,5 - 5, 0,5 - 2, 0,5 - 1, 1 - 700, 1 - 500, 1 - 300, 1 - 100, 1 - 80, 1 - 60, 1 - 40, 1 - 20, 1 - 10, 1 - 5, 10 - 700, 10 - 500, 10 - 300, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 700, 20 - 500, 20 - 300, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 700, 40 - 500, 40 - 300, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 700, 60 - 500, 60 - 300, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 700, 80 - 500, 80 - 300, 80 - 100, 100 - 700, 100 - 500, 100 - 300, 300 - 700, 300 - 500 o 500 - 700 ng•h/ml. El $AUC_{0-\infty}$ medio después de la administración de la formulación en polvo puede medirse en un sujeto humano. La medición se puede tomar 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 o 480 minutos.

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden una $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos de alrededor 10 minutos, por ejemplo, al menos de alrededor 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 o 300 minutos. La $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor 10 a alrededor 300 minutos, por ejemplo, de alrededor 10 - 300, 10 - 250, 10 - 200, 10 - 150, 10 - 120, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 300, 20 - 250, 20 - 200, 20 - 150, 20 - 120, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 300, 40 - 250, 40 - 200, 40 - 150, 40 - 120, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 300, 60 - 250, 60 - 200, 60 - 150, 60 - 120, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 300, 80 - 250, 80 - 200, 80 - 150, 80 - 120, 80 - 100, 100 - 300, 100 - 250, 100 - 200, 100 - 150, 100 - 120, 120 - 300, 120 - 250, 120 - 200, 120 - 150, 150 - 300, 150 - 250, 150 - 200, 200 - 300, 200 - 250 o 250 - 300 minutos. Por ejemplo, el $T_{1/2}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. El $T_{1/2}$ medio después de la administración de la formulación en polvo puede medirse en un mono (por ejemplo, monos *Cynomolgus*).

En otra realización, los métodos y formulaciones comprenden una $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación de al menos de alrededor 10 minutos, por ejemplo, al menos de alrededor 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 150, 200, 250 o 300 minutos. La $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación puede ser de alrededor 10 a alrededor 300 minutos, por ejemplo, de alrededor 10 - 300, 10 - 250, 10 - 200, 10 - 150, 10 - 120, 10 - 100, 10 - 80, 10 - 60, 10 - 40, 10 - 20, 20 - 300, 20 - 250, 20 - 200, 20 - 150, 20 - 120, 20 - 100, 20 - 80, 20 - 60, 20 - 40, 40 - 300, 40 - 250, 40 - 200, 40 - 150, 40 - 120, 40 - 100, 40 - 80, 40 - 60, 60 - 300, 60 - 250, 60 - 200, 60 - 150, 60 - 120, 60 - 100, 60 - 80, 80 - 300, 80 - 250, 80 - 200, 80 - 150, 80 - 120, 80 - 100, 100 - 300, 100 - 250, 100 - 200, 100 - 150, 100 - 120, 120 - 300, 120 - 250, 120 - 200, 120 - 150, 150 - 300, 150 - 250, 150 - 200, 200 - 300, 200 - 250 o 250 - 300 minutos. Por ejemplo, el $T_{1/2}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. El $T_{1/2}$ medio después de la administración de la formulación en polvo puede medirse en un sujeto humano.

Los métodos divulgados en el presente documento que comprenden la administración intranasal a un ser humano de una formulación en polvo que comprende dihidroergotamina (DHE) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que el método comprende además al menos uno de los siguientes: en el que una T_{max} media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 2 a alrededor 50 minutos; b) en el que una C_{max} media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 0,1 a alrededor 150 ng/ml; c) en el que un $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 1 a alrededor 700 ng•h/ml; d) en el que una $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En una divulgación, la T_{max} media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 2 a alrededor 50 minutos. En otra divulgación, la C_{max} media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 0,1 a alrededor 150 ng/ml. En otra divulgación, el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 1 a alrededor 700 ng•h/ml. En otra divulgación, el $T_{1/2}$ medio de DHE después de la

administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. La media de $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono Cynomolgus.

En otra divulgación, los métodos presentados en el presente documento comprenden la administración intranasal a un ser humano de una formulación en polvo que comprende dihidroergotamina (DHE) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en el que el método comprende además al menos uno de los siguientes: donde una $T_{\max}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 2 a alrededor 50 minutos; b) en el que una $C_{\max}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 0,1 a alrededor 150 ng/ml; c) en el que un $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 1 a alrededor 700 ng·h/ml; d) en el que una $T_{1/2}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En una divulgación, la $T_{\max}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 2 a alrededor 50 minutos. En otra realización, la $C_{\max}$ media de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 0,1 a alrededor 150 ng/ml. En otra divulgación, el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 1 a alrededor 700 ng·h/ml. En otra divulgación, el $T_{1/2}$ medio de DHE después de la administración de la formulación es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. La media de $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un sujeto humano.

En un caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 30 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 0,5 a 6 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 1 a 15 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 1 a 15 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 10 a 50 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 2 a 20 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 15 a 110 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 2 a 50 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 15 a 200 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. La media de $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un primate, preferiblemente en un mono y preferiblemente en un mono Cynomolgus.

En un caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 30 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 0,5 a 6 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 1 a 15 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 1 a 15 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 10 a 50 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 2 a 20 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 15 a 110 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. En otro caso, la $T_{\max}$ media de DHE es de 10 a 50 minutos, la $C_{\max}$ media de DHE es de 2 a 50 ng/ml, la $AUC_{0-\infty}$ media de DHE es de 15 a 200 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de alrededor 100 a alrededor 300 minutos. La media de $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en un sujeto humano.

En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\max}$ es inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\max}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $AUC_{0-\infty}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $AUC_{0-\infty}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{1/2}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{1/2}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. La variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en primates, preferiblemente monos y preferiblemente monos Cynomolgus.

En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\max}$ es inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\max}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $AUC_{0-\infty}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $AUC_{0-\infty}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. En algunos casos, la formulación en polvo se administra de manera que la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{1/2}$ sea inferior al 30 %. Por ejemplo, la variabilidad entre sujetos en DHE $T_{1/2}$ es inferior al 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %. La variabilidad entre sujetos en DHE $T_{\max}$, $C_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$ y/o $T_{1/2}$ después de la administración de la formulación en polvo se puede medir en sujetos humanos.

En otra realización, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE. Por ejemplo, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE, celulosa microcristalina y fosfato de calcio tribásico.

Las formulaciones pueden comprender además un componente de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de alrededor 100 μm o menos. El componente de celulosa microcristalina puede tener un diámetro medio de partícula de menos de alrededor 100 μm , por ejemplo, de alrededor 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 μm o menos.

El componente de celulosa microcristalina puede comprender una primera porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partícula de alrededor 30 μm o menos, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partícula de alrededor 30 a alrededor 100 μm . La primera porción de celulosa microcristalina puede tener un tamaño medio de partícula de alrededor 30 μm o menos, por ejemplo, 30 - 25, 30 - 20, 30 - 15, 30 - 10, 30 - 5, 25 - 20, 25 - 15, 25 - 10, 25 - 5, 20 - 15, 20 - 10, 20 - 5, 15 - 10, 15 - 5 o 10 - 5 μm . En una realización específica, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 15 - 30 μm . En otra realización específica, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 18 - 20 μm . En aún otra realización específica, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 20 μm . La segunda porción de celulosa microcristalina puede tener un tamaño medio de partícula de alrededor 30 a alrededor 100 μm , por ejemplo, 30 - 90, 30 - 80, 30 - 70, 30 - 60, 30 - 50, 30 - 40, 40 - 90, 40 - 80, 40 - 70, 40 - 60, 40 - 50, 50 - 90, 50 - 80, 50 - 70, 50 - 60, 60 - 90, 60 - 80, 60 - 70, 70 - 90, 70 - 80, o 80 - 90 μm . En una realización específica, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 45 - 65 μm . En otra realización específica, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 45 - 55 μm . En otra realización específica, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 50 - 55 μm . En aún otra realización específica, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 50 μm .

En una realización, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula de alrededor 15 a alrededor 30 μm y la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partícula de alrededor 45 a alrededor 65 μm . En otra realización, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de alrededor 20 μm y la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partículas de alrededor 50 a alrededor 55 μm . En otra realización más, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partícula de alrededor 20 μm , y la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula de alrededor 50 μm . En algunos casos, el componente de celulosa microcristalina está sustancialmente libre de partículas con un tamaño medio de diámetro de partícula de alrededor 31 a alrededor 44 μm . El método de la reivindicación 4, en el que el componente de celulosa microcristalina está sustancialmente libre de partículas con un tamaño medio de diámetro de partícula de alrededor 31 a alrededor 49 μm . En algunos casos, sustancialmente libre de partículas con un tamaño medio de diámetro de partícula significa que menos del 15 %, 10 %, 5 % o 2 % de todas las partículas se encuentran dentro del rango dado.

En otro aspecto, el componente de celulosa microcristalina puede comprender al menos alrededor del 5 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, al menos alrededor del 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 95 % del peso total de la formulación en polvo. El componente de celulosa microcristalina puede comprender del 15 % al 99 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, del 15 % al 99 %, del 20 % al 99 %, del 30 % al 99 %, del 40 % al 99 %, al 50 % - 99 %, 60 - 99 %, 70 - 99 %, 80 - 99 %, 90 - 99 %, 15 % - 90 %, 20 % - 90 %, 30 % - 90 %, 40 - 90 %, 50 - 90 %, 60 - 90 %, 70 - 90 %, 80 - 90 %, 15 % - 80 %, 20 % - 80 %, 30 % - 80 %, 40 - 80 %, 50 - 80 %, 60 - 80 %, 70 - 80 %, 15 % - 70 %, 20 % - 70 %, 30 % - 70 %, 40 - 70 %, 50 - 70 %, 60 - 70 %, 15 % - 60 %, 20 % - 60 %, 30 % - 60 %, 40 - 60 %, 50 - 60 %, 15 % - 50 %, 20 % - 50 %, 30 % - 50 %, 40 - 50 %, 15 % - 40 %, 20 % - 40 %, 30 % - 40 %, 15 % - 30 %, 20 % - 30 % o 15 - 20 % del peso total de la formulación en polvo.

En una realización, el primer componente de celulosa microcristalina comprende de alrededor del 10 al 90 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, de alrededor del 10 % al 90 %, del 15 % al 90 %, del 20 % al 90 %, 30 % - 90 %, 40 - 90 %, 50 - 90 %, 60 - 90 %, 70 - 90 %, 80 - 90 %, 10 % - 80 %, 15 % - 80 %, 20 % - 80 %, 30 % - 80 %, 40 - 80 %, 50 - 80 %, 60 - 80 %, 70 - 80 %, 10 % - 70 %, 15 % - 70 %, 20 % - 70 %, 30 % - 70 %, 40 - 70 %, 50 - 70 %, 60 - 70 %, 10 % - 60 %, 15 % - 60 %, 20 % - 60 %, 30 % - 60 %, 40 - 60 %, 50 - 60 %, 10 % - 50 %, 15 % - 50 %, 20 % - 50 %, 30 % - 50 %, 40 - 50 %, 10 % - 40 %, 15 % - 40 %, 20 % - 40 %, 30 % - 40 %, 10 % - 30 %, 15 % - 30 %, 20 % - 30 %, 10 % - 20 %, 15 - 20 % o 10 % - 15 % del peso total de la formulación en polvo. En una realización, el primer componente de celulosa microcristalina comprende de alrededor del 70 % al 90 % del peso total de la formulación en polvo. En otra realización, el primer componente de celulosa microcristalina comprende de alrededor del 70 % al 90 % del peso total de la formulación en polvo.

En una realización, el segundo componente de celulosa microcristalina comprende de alrededor del 5 % al 15 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, de alrededor del 5 % al 15 %, del 5 % al 10 % o del 10 % al 15 % del peso total de la formulación en polvo. En una realización, el segundo componente de celulosa microcristalina comprende de alrededor el 10 % del peso total de la formulación en polvo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, la primera porción de celulosa microcristalina comprende de alrededor del 8 % al 90 % del peso total de la formulación, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende de alrededor el 10 % del peso total de la formulación. En otra realización determinada, la primera porción de celulosa microcristalina es de alrededor el 5 % a alrededor el 90 % del peso total de la formulación en polvo, y la segunda porción microcristalina es de alrededor el 10 % del peso total de la formulación en polvo.

En otro aspecto, las formulaciones pueden comprender además un agente fluidificante. Por ejemplo, el agente fluidificante es fosfato de calcio tribásico. El fosfato de calcio tribásico puede ser de alrededor 0,1 % a alrededor 5,0 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, de alrededor 0,1 % - 5 %, 0,1 % - 4 %, 0,1 % - 3 %, 0,1 % - 2 %, 0,1 % - 1 %, 0,1 % - 0,5 %, 0,5 % - 5 %, 0,5 % - 4 %, 0,5 % - 3 %, 0,5 % - 2 %, 0,5 % - 1 %, 1 % - 5 %, 1 % - 4 %, 1 % - 3 %, 1 % - 2 %, 2 % - 5 %, 2 % - 4 %, 2 % - 3 %, 3 % - 5 %, 3 % - 4 % o 4 % - 5 % del peso total de la formulación en polvo. En una realización, el fosfato de calcio tribásico es de alrededor 0,5 % a alrededor 1,0 % del peso total de la formulación en polvo. En otra realización, el fosfato de calcio tribásico es de alrededor 0,5 % a alrededor 1,5 % del peso total de la formulación en polvo. En otra realización, el fosfato de calcio tribásico es de alrededor el 0,8 % del peso total de la formulación en polvo.

En otro aspecto, las formulaciones pueden comprender además al menos uno de los siguientes: un antagonista del receptor de adenosina, un inhibidor de fosfodiesterasa, un inhibidor de acetilcolinesterasa, un vasodilatador, xantina, cafeína, paraxantina, teobromina y teofilina. Por ejemplo, los métodos y formulaciones comprenden además cafeína. La cafeína puede ser al menos de alrededor el 1 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, de alrededor el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 % o más del peso total de la formulación en polvo. La cafeína puede ser alrededor del 1 % al 60 % del peso total de la formulación en polvo, por ejemplo, alrededor del 1 % - 60 %, 1 % - 50 %, 1 % - 40 %, 1 % - 30 %, 1 % - 20 %, 1 % - 10 %, 1 % - 5 %, 10 % - 60 %, 10 % - 50 %, 10 % - 40 %, 10 % - 30 %, 10 % - 20 %, 20 % - 60 %, 20 % - 50 %, 20 % - 40 %, 20 % - 30 %, 30 % - 60 %, 30 % - 50 %, 30 % - 40 %, 40 % - 60 %, 40 % - 50 %, o 50 % - 60 % del peso total de la formulación en polvo. En otra realización, la formulación en polvo comprende de alrededor del 5 % al 10 % de cafeína. En una realización particular, la cafeína es cafeína anhidra. En otra realización, la formulación en polvo comprende de alrededor del 10 % al 15 % de cafeína.

En otro aspecto, una dosis total de la formulación en polvo administrada puede ser de al menos alrededor de 0,1 mg, por ejemplo, al menos alrededor de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 25 mg. La dosis total de la formulación en polvo administrada puede ser de alrededor de 0,1 a alrededor de 25 mg, por ejemplo, alrededor de 0,1 - 25,0 mg, alrededor de 0,1 - 20,0 mg, alrededor de 0,1 - 15,0 mg, alrededor de 0,1 - 10,0 mg, alrededor de 0,1 - 5,0 mg, de alrededor 0,1 - 2,0 mg, de alrededor 0,1 - 1,0 mg, de alrededor 0,1 - 0,5 mg, de alrededor 0,2 - 25,0 mg, de alrededor 0,2 - 20,0 mg, de alrededor 0,2 - 15,0 mg, de alrededor 0,2 - 10,0 mg, de alrededor 0,2 - 5,0 mg, de alrededor 0,2 - 2,0 mg, de alrededor 0,2 - 1,0 mg, de alrededor 0,2 - 0,5 mg, de alrededor 0,5 - 25,0 mg, de alrededor 0,5 - 20,0 mg, de alrededor 0,5 - 15,0 mg, de alrededor 0,5 - 10,0 mg, de alrededor 0,5 - 5,0 mg, de alrededor 0,5 - 2,0 mg, de alrededor 0,5 - 1,0 mg, de alrededor 1,0 - 25,0 mg, de alrededor 1,0 - 20,0 mg, de alrededor 1,0 - 15,0 mg, de alrededor 1,0 - 10,0 mg, de alrededor 1,0 - 5,0 mg, de alrededor 1,0 - 2,0 mg, de alrededor 2,0 - 25,0 mg, de alrededor 2,0 - 20,0 mg, de alrededor 2,0 - 15,0 mg, de alrededor 2,0 - 10,0 mg, de alrededor 2,0 - 5,0 mg, de alrededor 5,0 - 25,0 mg, de alrededor 5,0 - 20,0 mg, de alrededor 5,0 - 15,0 mg, de alrededor 5,0 - 10,0 mg, de alrededor 10,0 - 25,0 mg, de alrededor 10,0 - 20,0 mg, de alrededor 10,0 - 15,0 mg, de alrededor 15,0 - 25,0 mg o de alrededor 15,0 - 20,0 mg. Por ejemplo, la dosis total de la formulación en polvo administrada es de alrededor 25 mg.

En otro aspecto, la formulación en polvo comprende una dosis total de DHE administrada de al menos de alrededor 0,1 mg, por ejemplo, al menos de alrededor 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 mg. La formulación en polvo puede comprender una dosis total de DHE administrada de alrededor 0,1 a alrededor 10,0 mg, por ejemplo, de alrededor 0,1 - 10,0 mg, de alrededor 0,1 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 6,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 5,0 mg, de alrededor 0,1 - 4,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 3,0 mg de DHE, de alrededor 0,1 - 2,0 mg, de alrededor 0,1 - 1,0 mg, de alrededor 0,1 - 0,5 mg, de alrededor 0,2 - 10,0 mg, de alrededor 0,2 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 6,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 5,0 mg, de alrededor 0,2 - 4,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 3,0 mg de DHE, de alrededor 0,2 - 2,0 mg, de alrededor 0,2 - 1,0 mg, de alrededor 0,2 - 0,5 mg, de alrededor 0,5 - 10,0 mg, de alrededor 0,5 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 0,5 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 0,5 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 0,5 - 6,0 mg de DHE, alrededor de 0,5 - 5,0 mg, alrededor de 0,5 - 4,0 mg de DHE, alrededor de 0,5 - 3,0 mg de DHE, alrededor de 0,5 - 2,0 mg, alrededor de 0,5 - 1,0 mg, alrededor de 1,0 - 10,0 mg, alrededor de 1,0 - 5,0 mg, alrededor de 1,0 - 4,0 mg de DHE, de alrededor 1,0 - 3,0 mg de DHE, de alrededor 1,0 - 2,0 mg, de alrededor 2,0 - 10,0 mg, de alrededor 2,0 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 2,0 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 2,0 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 2,0 - 6,0 mg de DHE, de alrededor 2,0 - 5,0 mg, alrededor de 2,0 - 4,0 mg de DHE, de alrededor 2,0 - 3,0 mg de DHE, de alrededor 5,0 - 10,0 mg, de alrededor 5,0 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 5,0 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 5,0 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 5,0 - 6,0 mg de DHE, de alrededor 6,0 - 10,0 mg, de alrededor 6,0 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 6,0 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 6,0 - 7,0 mg de DHE, de alrededor 7,0 - 10,0 mg, de alrededor 7,0 - 9,0 mg de DHE, de alrededor 7,0 - 8,0 mg de DHE, de alrededor 8,0 - 10,0 mg, de alrededor 8,0 - 9,0 mg de DHE, o alrededor de 9,0 - 10,0 mg de DHE. Por ejemplo, la dosis total de DHE administrada es de alrededor 0,5 mg. En determinadas realizaciones, la dosis total de DHE administrada es de 0,1 a 5,0 mg. En ciertas otras realizaciones, la cantidad total de DHE administrada es de 0,5 a 5,0 mg. En ciertas otras realizaciones, la cantidad total de DHE administrada es de 0,5 a 3,0 mg. En ciertas otras realizaciones, la cantidad total de DHE administrada es de 1,0 a 2,0 mg.

En algunas realizaciones, la formulación en polvo tiene un ángulo de reposo de alrededor 53° o menos, por ejemplo, de alrededor 53°, 52°, 51°, 50°, 48°, 46°, 44°, 42°, 40°, 38°, 36°, 34°, 32°, 30°, 28°, 26°, 24°, 22°, 20° o menos.

5 En el presente documento se presentan formulaciones utilizadas para tratar el dolor de cabeza. Por ejemplo, las formulaciones se usan para tratar la migraña. En una divulgación, los métodos para tratar la migraña son métodos para el tratamiento agudo de dolores de cabeza por migraña con o sin aura.

10 En una divulgación, al menos una parte de la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano. En otra divulgación, al menos una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano. Por ejemplo, en una divulgación específica del método, de alrededor la mitad de la formulación se administra en una fosa nasal y de alrededor la mitad de la formulación se administra en la otra fosa nasal del ser humano.

1. BREVE DIVULGACIÓN DE LOS DIBUJOS

15 La Figura 1 presenta los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de polvo intranasal de DHE, incluidas las comparaciones con el aerosol nasal Migranal, en monos.

La Figura 2 presenta los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de polvo intranasal de DHE, incluidas las comparaciones con el aerosol nasal Migranal, en monos de 0 a 3 horas.

20 La Figura 3 presenta una comparación de las formulaciones de polvo intranasal de DHE y el AUC del aerosol nasal Migranal de 0 a 30 minutos.

La Figura 4 presenta los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones de polvo intranasal de DHE con cafeína frente a las que no contienen cafeína (dosis de 0,5 mg de DHE).

25 La Figura 5 presenta los perfiles farmacocinéticos de la formulación en polvo de 1 mg de DHE administrada en una sola fosa nasal frente a la formulación en polvo de 1 mg de DHE administrada en ambas fosas nasales ("doble fosa nasal"; dosis de 0,5 mg de DHE/fosa nasal).

2. DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en este documento puede usarse en la práctica o prueba de las formulaciones o dosis unitarias en este documento, ahora se describen algunos métodos y materiales. A menos que se indique lo contrario, las técnicas empleadas o contempladas en este documento son metodologías estándar. Los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no limitativos.

40 Los detalles de una o más realizaciones inventivas se exponen en los dibujos adjuntos, las reivindicaciones y la descripción del presente documento. Otras características, objetos y ventajas de las realizaciones inventivas descritas y contempladas en este documento pueden combinarse con cualquier otra realización a menos que se excluyan explícitamente.

45 A menos que se indique lo contrario, los términos abiertos, por ejemplo, "contienen", "que contienen", "incluyen", "que incluyen" y similares significan comprende.

Las formas singulares "un", "una" y "el" se utilizan aquí para incluir referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De acuerdo con, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en esta solicitud son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener mediante la presente invención.

50 A menos que se indique lo contrario, algunas realizaciones contemplan rangos numéricos. Cuando se proporciona un rango numérico, a menos que se indique lo contrario, el rango incluye los criterios de valoración del rango. A menos que se indique lo contrario, los rangos numéricos incluyen todos los valores y subrangos en ellos como si estuvieran escritos explícitamente. A menos que se indique lo contrario, cualquier rango numérico y/o valor en este documento puede estar en el 80 - 125 % de los rangos numéricos y/o valores.

60 A menos que se indique lo contrario, "diámetro medio de partícula" puede referirse a la distribución del tamaño de partícula de un polvo en su estado no agregado. El diámetro de las partículas primarias se puede determinar utilizando un analizador de distribución del tamaño de partículas por difracción láser. En algunas realizaciones, el analizador de tamaño de partículas puede ser Mastersizer 2000 fabricado por Malvern Instruments Limited.

65 Los datos farmacocinéticos descritos en el presente documento (por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$, AUC_{0-t} , AUC_{0-480} minutos, $AUC_{0-\infty}$, $T_{1/2}$) pueden medirse en un primate, preferiblemente un mono, y preferiblemente un mono *Cynomolgus*, después de se administra una formulación en polvo divulgada en el presente documento. Alternativamente, los datos

farmacocinéticos descritos en este documento (por ejemplo, $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_0 - t$, $AUC_0 - 480$ minutos, $AUC_0 - \infty$, $T_{1/2}$) pueden medirse en un sujeto humano después de administrar una formulación en polvo divulgada en este documento.

En el presente documento se presentan formulaciones que comprenden dihidroergotamina (DHE), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. También se presentan en este documento métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, métodos para tratar la migraña en un sujeto, por ejemplo, en un ser humano, que comprende la administración intranasal de formulaciones particulares que comprenden dihidroergotamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que tiene un dolor de cabeza, por ejemplo, una migraña, en el que la formulación no es una solución líquida o una formulación líquida en aerosol. Por ejemplo, en el presente documento se presentan métodos para el tratamiento de inicio rápido del dolor de cabeza, incluida la migraña, por ejemplo, tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, que comprende la administración intranasal de las formulaciones presentadas en el presente documento. A menos que se indique lo contrario, dichas formulaciones se denominan en el presente documento formulaciones en polvo.

La administración intranasal, como se usa aquí en el contexto de las formulaciones en polvo presentadas en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a la administración en la que al menos el 95 ± 5 % de la formulación en polvo se administra a la cavidad nasal, según se mide mediante dosimetría de partículas de camino múltiple (MPPD), un modelo computacional utilizado para estimar la dosimetría de partículas en las vías respiratorias humanas (ver, por ejemplo, Anjilvel, S. y Asgharian, B. (1995) *Fundam. Appl. Toxicol.* 28, 41 - 50; y National Institute Public Health and the Environment (RIVM) (2002) *Multiple Path Particle Dosimetry Model (MPPD v 1.0): A Model for Human and Rat Airway Particle Dosimetry*. Bilthoven, Países Bajos. RIVA Report 650010030), o a través de un Andersen Cascade Impactor.

En general, no menos del 90 % de las partículas en las formulaciones en polvo presentadas aquí tienen un diámetro inferior a $150 \mu\text{m}$, y no más del 5 % de las partículas en las formulaciones en polvo tienen un diámetro inferior a $10 \mu\text{m}$. Además, en general, el tamaño de partícula medio global de las partículas en las formulaciones en polvo presentadas aquí es de aproximadamente 15 a aproximadamente $30 \mu\text{m}$, de aproximadamente 18 a aproximadamente $25 \mu\text{m}$, de aproximadamente 18 a aproximadamente $20 \mu\text{m}$ o de aproximadamente $20 \mu\text{m}$.

Una divulgación particular es un método para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, el tratamiento de la migraña, por ejemplo, un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, que comprende administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, una migraña, una formulación que comprende DHE, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, mesilato de DHE, celulosa microcristalina y fosfato de calcio tribásico, en el que la formulación no es una solución líquida o una formulación de pulverización líquida. A menos que se indique lo contrario, dichas formulaciones se denominan en el presente documento formulaciones en polvo. La descripción específica con métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina, celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ o menos, y fosfato de calcio tribásico. En todo momento, a menos que se indique lo contrario, "aproximadamente" significa dentro de ± 10 % de un valor. Por ejemplo, si se afirma que un componente constituye "alrededor del 70 %" de una mezcla, se da a entender que el componente constituye dentro de un rango de 63 % y 77 % de la mezcla. Además, en los casos en los que se usa "aproximadamente", se debe entender que también se contemplan realizaciones que implican el valor exacto asociado con "aproximadamente". Por ejemplo, cuando una realización dice "alrededor de 0,5 mg de DHE", también se contempla una realización que dice "0,5 mg de DHE" y se describe en el presente documento.

En aún otras divulgaciones hay métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina, una porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de 50 - $55 \mu\text{m}$, por ejemplo, $50 \mu\text{m}$, que comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación en polvo, una porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente $20 \mu\text{m}$ que comprende aproximadamente del 3 al 90 %, por ejemplo, del 8 al 90 %, del peso total de la formulación en polvo y, opcionalmente, un agente fluidificante. En ciertas realizaciones, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos comprenden además cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra. En todo momento, a menos que se indique lo contrario, el porcentaje (%) en peso, en el contexto de las formulaciones en polvo presentadas en este documento, se refiere al peso por porcentaje en peso (%) (% p/p).

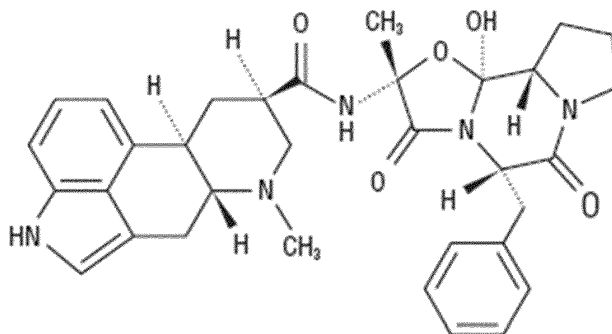
En otro aspecto, aquí se presentan formulaciones en polvo que se pueden utilizar junto con los métodos divulgados para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña. En cierto aspecto, aquí se presentan formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En un aspecto específico, en el presente documento se proporcionan formulaciones en polvo que comprenden: a) dihidroergotamina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina; b) celulosa microcristalina, por ejemplo, una celulosa microcristalina con un tamaño medio de partículas de aproximadamente $100 \mu\text{m}$ o menos; y c) fosfato de calcio tribásico. En otro aspecto más, se proporcionan en el presente formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina, una porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partícula de aproximadamente

50 - 55 μm , por ejemplo, 50 μm , que comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación en polvo, una porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 20 μm que comprende aproximadamente del 3 % al 90 %, por ejemplo, aproximadamente del 8 al 90 %, del peso total de la formulación en polvo y, opcionalmente, un agente fluidificante. En ciertas realizaciones, las formulaciones en polvo comprenden además cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En ciertas realizaciones, más o igual a aproximadamente el 90 % de las partículas en la formulación en polvo tienen un diámetro inferior a 150 μm . En otras realizaciones, el tamaño de partícula medio global de la formulación es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm o de aproximadamente 20 μm . En realizaciones adicionales, menos o igual a aproximadamente el 5 % de las partículas en la formulación en polvo tienen un diámetro inferior a 10 μm . En otras realizaciones más o igual a aproximadamente el 90 % de las partículas en la formulación de polvo tienen un diámetro inferior a 150 μm ; y el tamaño de partícula medio global de la formulación es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 20 μm ; y menos o igual a aproximadamente el 5 % de las partículas en la formulación en polvo tienen un diámetro inferior a 10 μm .

2.1 Dihidroergotamina

La dihidroergotamina (DHE) es un alcaloide del cornezuelo de centeno que tiene la siguiente estructura:



Los métodos divulgados y las formulaciones presentadas en el presente documento pueden utilizar DHE y cualquier sal, hidrato, polimorfo, isómero, diastereoisómero, profármaco, metabolito, complejo de par de iones o quelato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En ciertas realizaciones, los métodos divulgados y las formulaciones presentadas en este documento comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de DHE. En realizaciones en las que se utiliza una sal farmacéuticamente aceptable de DHE, la sal farmacéuticamente aceptable de DHE puede usarse en lugar de o además de DHE en cualquiera o en todos los métodos y composiciones presentados en el presente documento.

Se puede formar una sal farmacéuticamente aceptable de DHE usando un ácido o base no tóxico farmacéuticamente aceptable, que incluye un ácido o una base inorgánicos, o un ácido o una base orgánicos. En realizaciones específicas, una sal farmacéuticamente aceptable de DHE que se puede utilizar en relación con los métodos y formulaciones presentados en este documento es una sal farmacéuticamente aceptable derivada de ácidos que incluyen, entre otros, los siguientes ácidos: acético, algínico, antranílico, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etensulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, ácido propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, sulfúrico, tartárico o p - toluenosulfónico. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de DHE es una sal de ácido metanosulfónico. Una nomenclatura alternativa de la sal de ácido metanosulfónico de DHE es mesilato de DHE.

Para una descripción más detallada de las sales farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en los métodos divulgados en el presente documento, véase, por ejemplo, S.M. Barge et al., "Pharmaceutical Salts", 1977, J. Pharm. ciencia 66:1 - 19.

El tamaño medio de partícula del DHE o la sal farmacéuticamente aceptable de DHE, por ejemplo, mesilato de DHE, utilizado puede ser inferior a aproximadamente 100 μm , por ejemplo, aproximadamente 95, 90, 85, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35, 30, 25, 20, 15, 10, 5 μm o menos. El tamaño medio de partícula del DHE o la sal farmacéuticamente aceptable de DHE, por ejemplo, mesilato de DHE, utilizado puede ser de aproximadamente 5 - 100 μm , por ejemplo, aproximadamente 5 - 90, 5 - 80, 5 - 70, 5 - 60, 5 - 50, 5 - 40, 5 - 30, 5 - 20, 5 - 10, 10 - 90, 10 - 80, 10 - 70, 10 - 60, 10 - 50, 10 - 40, 10 - 30, 10 - 20, 20 - 90, 20 - 80, 20 - 70, 20 - 60, 20 - 50, 20 - 40, 20 - 30, 30 - 90, 30 - 80, 30 - 70, 30 - 60, 30 - 50, 30 - 40, 40 - 90, 40 - 80, 40 - 70, 40 - 60, 40 - 50, 50 - 90, 50 - 80, 50 - 70, 50 - 60, 60 - 90, 60 - 80, 60 - 70, 70 - 90, 70 - 80 o 80 - 90 μm . El tamaño medio de partícula del DHE o la sal farmacéuticamente aceptable de DHE,

por ejemplo, mesilato de DHE, utilizado puede ser de aproximadamente 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 μm . Además, en general, no menos del 90 % de las partículas de DHE o sal farmacéuticamente aceptable de DHE, por ejemplo, la formulación en polvo tiene un diámetro inferior a 5 μm . Además, en general, el tamaño de partícula medio global de las partículas de DHE en las formulaciones en polvo presentadas aquí es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm o de aproximadamente 20 μm .

En algunas realizaciones, el peso total de la formulación en polvo comprende de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 46 %, o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 23 % o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 9 %, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 9 %, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 % de DHE. En otras realizaciones, el peso total de la formulación en polvo comprende de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 37 %, o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 18 % o de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 7 %, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 %, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 % de DHE o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.2 Métodos de tratamiento del dolor de cabeza

En el presente documento se divulgan métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, métodos para tratar la migraña en un sujeto, por ejemplo, en un ser humano, que comprende la administración intranasal de formulaciones particulares que comprenden dihidroergotamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que tiene un dolor de cabeza, por ejemplo, una migraña. Por ejemplo, en el presente documento se divulgan métodos para el tratamiento de inicio rápido del dolor de cabeza, incluida la migraña, por ejemplo, tratamiento agudo de la migraña con o sin aura, que comprende la administración intranasal de las formulaciones presentadas en el presente documento.

En particular, las divulgaciones en este documento son métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En divulgaciones específicas en el presente documento se encuentran métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina, celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 100 μm o menos, y fosfato de calcio tribásico. Todavía en otras divulgaciones del presente documento se encuentran métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden la administración intranasal de formulaciones en polvo que comprenden dihidroergotamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, mesilato de dihidroergotamina una porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 50 - 55 μm , por ejemplo, alrededor de 50 μm , que comprende alrededor del 10 % del peso total de la formulación en polvo, una porción de celulosa microcristalina con un tamaño de partícula medio de alrededor de 20 μm que comprende alrededor del 3 al 90 %, por ejemplo, alrededor del 8 al 90 %, del peso total de la formulación en polvo y, opcionalmente, un agente fluidificante. En ciertas realizaciones, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos comprenden además cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En ciertas realizaciones, el dolor de cabeza tratado por los métodos proporcionados en el presente documento es una cefalea histamínica, un dolor de cabeza diario crónico o una migraña, incluida la migraña de adultos o la migraña pediátrica. La migraña puede ser migraña con aura o migraña sin aura. En realizaciones particulares, los métodos presentados en este documento son métodos para el tratamiento agudo de un ser humano que tiene migraña con o sin aura. En otras realizaciones, los métodos presentados en este documento son métodos para el tratamiento crónico de la migraña con o sin aura.

"Tratar", como se usa en el presente documento, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno que se está tratando. Por lo tanto, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento mejoran al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento reducen al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña. En otras realizaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento eliminan al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña.

Los síntomas de dolor de cabeza, por ejemplo, cefalea histamínica, dolor de cabeza diario crónico o migraña, incluyen dolor. Los síntomas de la migraña también pueden incluir, por ejemplo, náuseas, vómitos, fotofobia, fonofobia, osmofobia (aversión o hipersensibilidad a los olores), vértigo y/o alodinia. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento mejoran al menos uno de dichos síntomas del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña. En realizaciones particulares, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento reducen al menos uno de dichos síntomas del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña. En otras realizaciones particulares, los métodos de tratamiento

del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento eliminan al menos uno de dichos síntomas del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña.

En divulgaciones específicas, los métodos para tratar la migraña mejoran al menos uno de los siguientes: dolor, náuseas, fonofobia o fotofobia. En otra divulgación, dichos métodos mejoran al menos dos, tres o los cuatro de dichos síntomas.

En algunas realizaciones, el dolor de cabeza tiene una gravedad superior a cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en una escala de 0 a 10. En ciertas divulgaciones, los métodos de tratamiento de un dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, presentados en el presente documento mejoran al menos un síntoma de un dolor de cabeza, por ejemplo, una migraña, que tiene una gravedad superior a cualquiera de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en una escala de 0 a 10. En ciertas divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento reducen la gravedad de un dolor de cabeza, por ejemplo, una migraña, que tiene una gravedad mayor que cualquier otra, de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 en una escala de 0 a 10.

En ciertas realizaciones, la intensidad del dolor de cabeza, por ejemplo, el dolor asociado con la migraña, se puede medir de acuerdo con una escala de gravedad de 4 puntos (0 = sin dolor, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo). En ciertas divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados aquí reducen la gravedad del dolor de cabeza, por ejemplo, el dolor asociado con la migraña, en al menos un punto en una escala de gravedad de 4 puntos.

En ciertas divulgaciones, los métodos de tratamiento de la migraña presentados en el presente documento mejoran al menos un síntoma de la migraña, por ejemplo, mejoran al menos uno de dolor, náuseas, fonofobia o fotofobia. El síntoma o los síntomas pueden, por ejemplo, evaluarse a través de una escala de gravedad de cuatro puntos de la siguiente manera: 0=ninguno 1=síntoma leve, que no interfiere con las actividades diarias normales 2=síntoma moderado, que provoca alguna restricción en las actividades normales 3=severo, provoca la incapacidad para realizar las actividades diarias normales. Como alternativa, o adicionalmente, un síntoma o síntomas, incluidos los cuatro enumerados anteriormente, se pueden evaluar a través de una escala de discapacidad funcional de cuatro puntos que evalúa el nivel de deterioro que tiene un síntoma en la capacidad del paciente para realizar las actividades diarias habituales, de la siguiente manera: 0 = nada de deterioro 1 = leve deterioro 2 = deterioro moderado 3 = deterioro severo o total Véase, Cephalalgia 1991; 11:1 - 12.

En ciertas descripciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento mejoran al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, dentro de los 10, 15, 20, 25, 30 o 45 minutos de la administración intranasal de una formulación en polvo presentada en este documento. En otras divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados en el presente documento mejoran al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, dentro de 1, 1,5, 2, 2,5, 3 o 4 horas de la administración intranasal de una formulación en polvo presentada en el presente documento. En divulgaciones particulares, los métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, presentados aquí, la mejora de al menos un síntoma del dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, se mantiene durante aproximadamente 3, 4, 5, 6, 8, 12, 18, 36, o 48 horas.

Con respecto al componente de celulosa microcristalina de las formulaciones en polvo presentadas en este documento, en general, la celulosa microcristalina aceptable puede incluir celulosa microcristalina obtenida mediante la descomposición de materiales de celulosa tales como pulpa mediante hidrólisis ácida o alcalina o ambas, purificando luego el hidrolizado, y triturarlo o molerlo antes, durante o después del secado. La celulosa microcristalina de un tamaño de diámetro de partícula medio particular se puede obtener, por ejemplo, a través de un procesamiento apropiado, por ejemplo, a través de una molienda fina utilizando un molino de impacto rotatorio de alta velocidad o un molino de desgaste por aire, según sea necesario, y clasificación por tamaños. En ciertas realizaciones, los componentes de celulosa microcristalina utilizados como parte de la microcelulosa de las formulaciones en polvo presentadas en este documento pueden incluir productos disponibles bajo los nombres comerciales de Ceolus® PH - F20JP, Ceolus® PH - 301, Ceolus® PH - 101, Ceolus® PH - 102 y Ceolus® PH - 302 (disponibles en Asahi Kasei Corporation), y Avicel®PH - 105, Avicel®PH - 101, Avicel®PH - 102, Avicel®PH - 301 y Avicel®PH - 302 (disponibles en FMC Biopolymer Corporation FMC). En una realización particular, las formulaciones en polvo que se pueden usar junto con los métodos y composiciones presentados en este documento pueden comprender Ceolus® PH - F20JP y Ceolus® PH - 301.

Los diámetros medios de tamaño de partícula, por ejemplo, los diámetros medios de tamaño de partícula de las porciones microcristalinas de las formulaciones en polvo descritas en este documento, se pueden determinar utilizando técnicas estándar, por ejemplo, a través de un analizador de distribución de tamaño de partícula de difracción láser o mediante métodos de clasificación. El tamaño medio del diámetro de las partículas se refiere a un diámetro que divide a las partículas en dos grupos de igual número: un grupo con diámetros mayores y un grupo con diámetros más pequeños. El tamaño del diámetro medio determinado usando un analizador de distribución de tamaño de partícula de difracción láser corresponde al 50 % del volumen en una curva de distribución de tamaño de partícula acumulada determinada. El tamaño medio del diámetro de las partículas se puede determinar, por ejemplo, mediante un método de clasificación que corresponde al 50 % (p/p) en una curva de distribución acumulativa del tamaño de las partículas

que se puede obtener clasificando una cantidad adecuada de la partícula que se está evaluando, para un tiempo apropiado, por ejemplo, diez minutos, en un tamiz vibrador electromagnético, utilizando tamices estándar y pesando la muestra restante en cada tamiz.

Con respecto al fosfato de calcio tribásico (también conocido como hidroxiapatita), se puede usar cualquier fosfato de calcio tribásico farmacéuticamente aceptable junto con los métodos y composiciones presentados en este documento. En ciertas realizaciones, el fosfato de calcio tribásico utilizado tiene un diámetro de partícula promedio de alrededor de 10 - 100 μm , por ejemplo, alrededor de 10 a 75 μm , alrededor de 10 a 50 μm , alrededor de 10 - 30 μm o alrededor de 10 μm . Además, en general, no menos del 90 % de las partículas de fosfato de calcio tribásico en las formulaciones en polvo presentadas aquí tienen un diámetro inferior a 150 μm , y no más del 5 % de las partículas en la formulación en polvo tienen un diámetro inferior a 10 μm . Además, en general, el tamaño de partícula medio global de las partículas de fosfato de calcio tribásico en las formulaciones en polvo presentadas aquí es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm o de aproximadamente 20 μm .

En ciertas realizaciones, más o igual a aproximadamente el 90 % de las partículas de fosfato de calcio tribásico tienen un diámetro inferior a 150 μm . En otras realizaciones, el tamaño de partícula medio global de las partículas de fosfato de calcio tribásico es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm o de aproximadamente 20 μm . En realizaciones adicionales, menos de o igual a aproximadamente el 5 % de las partículas de fosfato de calcio tribásico tienen un diámetro inferior a 10 μm . En aún otras realizaciones, para las partículas de fosfato cálcico tribásico, más o igual a aproximadamente el 90 % de las partículas tienen un diámetro inferior a 150 μm ; y el tamaño de partícula medio global es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 20 μm ; y menos o igual a aproximadamente el 5 % de las partículas tienen un diámetro inferior a 10 μm .

Las formulaciones en polvo descritas en el presente documento se pueden preparar usando técnicas estándar. Por ejemplo, los componentes de las formulaciones en polvo se pueden mezclar mientras se aplica una fuerza de cizallamiento, por ejemplo, a través de un mezclador/agitador de alto cizallamiento. Alternativamente, por ejemplo, los componentes de las formulaciones en polvo se pueden mezclar homogéneamente utilizando, por ejemplo, un mortero o mezclador en V. El orden de mezcla no es crítico para el proceso de producción. Véase el Ejemplo 1, a continuación, para ejemplos representativos no limitados de métodos para la producción de formulaciones en polvo como se presenta en este documento.

Las formulaciones en polvo se pueden administrar por vía intranasal utilizando cualquier técnica conocida en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones se pueden administrar utilizando un dispensador, por ejemplo, un dispensador de un solo uso o un dispensador de usos múltiples. En ciertas realizaciones, las formulaciones en polvo se administran usando un dispositivo como, por ejemplo, un dispositivo como se describe en el documento US 2011/0045088 o en el documento WO 2012/105236, que se puede utilizar para administrar formulaciones en polvo por vía intranasal a un primate, por ejemplo, a un humano. En realizaciones específicas, el dispositivo utilizado para administrar la formulación en polvo es un dispositivo dispensador intranasal Fit - lizer™ (SNBL, LTD).

En ciertas realizaciones específicas, las formulaciones en polvo presentadas en este documento se encapsulan antes de la administración. Por ejemplo, las formulaciones en polvo presentadas en este documento se pueden encapsular en forma de dosis unitaria. En determinadas realizaciones, las formulaciones en polvo encapsuladas se liberan de la cápsula antes de la administración. En otras realizaciones, las formulaciones en polvo se liberan de la cápsula tras la administración. Las formulaciones en polvo pueden, por ejemplo, administrarse por vía intranasal utilizando dispositivos diseñados para aceptar y administrar formulaciones en polvo que han sido encapsuladas. En ciertas realizaciones, el peso de llenado de la cápsula comprende una cantidad en exceso apropiada de la formulación en polvo de modo que se administre la dosis deseada, teniendo en cuenta el dispositivo de administración particular que se utiliza.

En una divulgación del presente documento, hay un método para tratar el dolor de cabeza que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 0,1 - 10,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 100 μm o menos; y c) fosfato de calcio tribásico. En este documento, a menos que se indique lo contrario, "la dosis total de DHE que se administra" y frases similares significan la cantidad total de DHE original en la forma de DHE, por ejemplo, la cantidad de base libre de DHE en una sal de DHE farmacéuticamente aceptable, que se administra. En una realización particular, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE, y la cantidad total de base libre de DHE del mesilato de DHE que se administra es de aproximadamente 0,1 - 10,0 mg.

En ciertas variantes de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza. En otras variantes del método, una parte de la formulación en polvo se administra en cada fosa nasal del ser humano. Por ejemplo, en una realización específica del método, aproximadamente la mitad de la

formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza.

En otra divulgación del presente documento, hay un método para tratar la migraña que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que padece migraña una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 0,1 - 10,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 100 µm o menos; y c) fosfato de calcio tribásico. En una realización particular, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE. En ciertas divulgaciones del método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene migraña. En otras divulgaciones del método, una parte de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que padece migraña. Por ejemplo, en una realización específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que padece migraña.

En otra divulgación más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, el componente de celulosa microcristalina de la formulación comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 µm o menos, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 30 - 100 µm. En una divulgación particular de tal método, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 15 - 30 µm. En una divulgación específica de tal método, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 18 - 20 µm. En aún otra divulgación específica de tal método, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 20 µm. En otra divulgación particular de tal método, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 µm. En una divulgación específica de tal método, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 45 - 55 µm. En otra divulgación específica de dicho método, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 50 - 55 µm. En otra divulgación específica de tal método, la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 50 µm. En otra divulgación más de dicho método, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula de aproximadamente 20 µm, y la segunda porción de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partícula de aproximadamente 50 µm. En otras divulgaciones más de dicho método, la primera porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 30 µm o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 µm, aproximadamente 18 - 20 µm o aproximadamente 20 µm, y la segunda la porción de celulosa microcristalina tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 µm, aproximadamente 45 - 55 µm, aproximadamente 50 - 55 µm o aproximadamente 50 µm. En los casos en los que el método es un método para tratar la migraña, el método puede, en determinadas divulgaciones, ser un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En ciertas divulgaciones de dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende aproximadamente del 10 al 99 %, por ejemplo, aproximadamente del 15 al 99 %, del peso total de la formulación. En otras divulgaciones, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende de aproximadamente 53 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 76 a aproximadamente 99 %, de aproximadamente 76 a aproximadamente 97 %, de aproximadamente 90 a aproximadamente 97 %, o de aproximadamente 90 a aproximadamente 95 % del peso total de la formulación. En algunas divulgaciones, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 98 %, de aproximadamente 18 a aproximadamente 98 %, de aproximadamente 18 a aproximadamente 91 %, de aproximadamente 67 a aproximadamente 91 % o de aproximadamente 67 a aproximadamente 83 %. En divulgaciones adicionales, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende aproximadamente el 53 %, aproximadamente el 76 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 % o aproximadamente el 99 % del peso total de la formulación. En otras divulgaciones, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 18 %, aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 83 %, aproximadamente el 91 % o aproximadamente el 98 % del peso total de la formulación.

Por ejemplo, en divulgaciones particulares, la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente del 3,0 al 90 %, por ejemplo, aproximadamente del 8,0 al 90 %, del peso total de la formulación, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación. En otras divulgaciones, la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente 43 a aproximadamente 89 %, aproximadamente 66 a aproximadamente 89 %, aproximadamente 66 a aproximadamente 87 %, aproximadamente 80 a aproximadamente 87 %, o aproximadamente 80 a aproximadamente 85 % del peso total de la formulación, peso total de la formulación, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación. En algunas divulgaciones, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 88 %, de aproximadamente 8 a aproximadamente 88 %, de aproximadamente 8 a aproximadamente 81 %, de aproximadamente 57 a aproximadamente 81 %, o de aproximadamente 57 a aproximadamente 83 %, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación. En divulgaciones adicionales, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende aproximadamente el 43 %,

aproximadamente el 66 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 87 % o aproximadamente el 89 % del peso total de la formulación, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación. En otras divulgaciones, el componente de celulosa microcristalina de la formulación en polvo comprende aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 8 %, aproximadamente el 57 %, aproximadamente el 73 %, aproximadamente el 81 % o aproximadamente el 88 % del peso total de la formulación, y la segunda porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación.

En ciertas divulgaciones de los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, el fosfato de calcio tribásico comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 % del peso total de la formulación. En divulgaciones específicas de los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, el fosfato de calcio tribásico comprende aproximadamente el 0,8 % del peso total de la formulación.

En otro aspecto, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden además cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra. En realizaciones específicas, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos para tratar el dolor de cabeza, que incluyen migraña, comprenden aproximadamente 1 - 60 %, aproximadamente 1 - 25 %, aproximadamente 10 - 60 % o aproximadamente 10 - 25 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra. En otras realizaciones, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden aproximadamente el 1 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 6 %, aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 12 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 23 %, aproximadamente 39 %, aproximadamente 48 %, aproximadamente 50 % o aproximadamente 58 % de cafeína.

Mientras que el tamaño de partícula de la cafeína utilizada como parte de las formulaciones en polvo descritas en el presente documento no es particularmente crítico, el tamaño medio de partícula de la cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra, es en general de aproximadamente 10 - 100 μm , por ejemplo, de 10 a 75 μm , de 10 a 50 μm , de 10 a 30 μm , de 10 a 20 μm , de 15 a 20 μm , de 10 μm , de 15 μm , de 16 μm , de 17 μm , de 18 μm , alrededor de 19 μm , o alrededor de 20 μm . Además, en general, no menos del 90 % de las partículas de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra, en las formulaciones en polvo presentadas en este documento tienen un diámetro inferior a 150 μm , y no más del 5 % de las partículas de cafeína en la formulación en polvo tienen un diámetro inferior a 10 μm . Además, en general, el tamaño de partícula medio general de las partículas de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra, en las formulaciones en polvo presentadas aquí es de aproximadamente 15 a aproximadamente 30 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 25 μm , de aproximadamente 18 a aproximadamente 20 μm , o de aproximadamente 20 μm .

En divulgaciones particulares de dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,1 - 5,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,5 - 5,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,5 - 3,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 1,0 - 2,0 mg. En divulgaciones particulares de dichos métodos, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 7,5 mg, o alrededor de 10,0 mg. En ciertas divulgaciones, la dosis total se administra en una sola fosa nasal. En otras divulgaciones, una parte de la dosis total se administra en cada fosa nasal. En aún otras divulgaciones, aproximadamente la mitad de la dosis total se administra en una fosa nasal y la mitad restante se administra en la otra fosa nasal.

En divulgaciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg. En ciertas divulgaciones, la cantidad total de la formulación en polvo se administra en una sola fosa nasal. En otras divulgaciones, una parte de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en cada fosa nasal. En aún otras divulgaciones, aproximadamente la mitad de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y la mitad restante se administra en la otra fosa nasal.

En descripciones particulares en las que tales métodos para tratar el dolor de cabeza son métodos para tratar la migraña, los métodos pueden incluir un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En ciertas divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden la administración de la formulación en polvo de modo que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otras divulgaciones, la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 10 - 30 minutos. En divulgaciones adicionales, la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 5 - 50 minutos. En divulgaciones aún adicionales, la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 5 - 30 minutos. En divulgaciones adicionales, la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación más, la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otras divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden la administración de la formulación en polvo de modo que la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 0,5 - 100 ng/ml. En aún otras divulgaciones, dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que utilizan aproximadamente 0,1 - 1,0 mg de DHE comprenden administrar la formulación en polvo de modo que el $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ medio de DHE sea

aproximadamente 1 - 500 ng·h/ml. En divulgaciones adicionales, el AUC_{0 - 30min} medio de DHE es de aproximadamente 1 - 500 ng·h/ml. En otras divulgaciones más, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la formulación en polvo de manera que la T_{1/2} media de DHE sea de aproximadamente 110 - 260 minutos. En aún otra divulgación, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la variabilidad entre sujetos en DHE C_{máx} es inferior al 30 %.

En una divulgación particular del presente documento, hay un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 0,1 - 2,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 µm o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 µm, aproximadamente 18 - 20 µm o aproximadamente 20 µm, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 µm, aproximadamente 45 - 55 µm, aproximadamente 50 - 55 µm o aproximadamente 50 µm, en el que la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente 45 a aproximadamente 90 %, por ejemplo, aproximadamente 50 a aproximadamente 90 %, del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación; y c) fosfato de calcio tribásico que comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 %, por ejemplo, aproximadamente 0,8 %, del peso total de la formulación.

En una divulgación específica de tal método, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE. En otra divulgación específica de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En otra divulgación específica más de tal método, una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una divulgación específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, dolor de cabeza.

En los casos en los que dicho método es un método para tratar la migraña, el método puede ser un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En otra descripción más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo comprende además cafeína, por ejemplo, aproximadamente 1 - 25 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En descripciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg. En ciertas realizaciones, la cantidad total de la formulación en polvo se administra en una única fosa nasal. En otras divulgaciones, una parte de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en cada fosa nasal. En aún otras divulgaciones, aproximadamente la mitad de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y la mitad restante se administra en la otra fosa nasal.

En una descripción particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, utilizando una formulación en polvo que comprende aproximadamente 0,1 - 2,0 mg de DHE, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{máx} media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otra descripción, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{máx} media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{máx} media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otra descripción particular, la formulación en polvo se administra de manera que la C_{máx} media de DHE sea de aproximadamente 0,5 - 40 ng/ml. En aún otra divulgación particular, la formulación en polvo se administra de tal manera que el AUC_{0 - inf} medio de DHE es de aproximadamente 1 - 200 ng·h/ml. En otra descripción de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que la T_{1/2} media de DHE sea de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra descripción más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la variabilidad entre sujetos en DHE C_{máx} es inferior al 30 %.

En otro aspecto particular, se describe en el presente documento un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o un sal aceptable del mismo, por ejemplo, mesilato de DHE, en el que la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,1 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 µm o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 µm, aproximadamente 18 - 20 µm o aproximadamente 20 µm, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro de tamaño de partícula medio de aproximadamente 45 - 65 µm, por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 µm o aproximadamente 50 - 55 µm, por ejemplo, aproximadamente 50 µm, en el que la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente 80 a aproximadamente 90 %, por ejemplo, del 85 al 90 % del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende del 10 % del peso total de la formulación; y c) fosfato de calcio tribásico que comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 %, por ejemplo, aproximadamente 0,8 %, del peso total de la formulación. En otra realización particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo comprende además cafeína, por ejemplo, aproximadamente 1 - 2 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En otra divulgación específica de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene migraña. En otra realización específica más de tal método, una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una realización específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En realizaciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg, en una sola o en ambas fosas nasales.

En los casos en los que dicho método es un método para tratar la migraña, el método puede ser un tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En una divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, utilizando una formulación en polvo que comprende aproximadamente 0,1 mg de DHE, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 10 - 30 minutos. En otra realización, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otra divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 0,1 - 6 ng/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que el $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE sea de aproximadamente 1 - 15 ng•h/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que la $T_{1/2}$ media de DHE sea de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de tal manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 2 - 30 minutos, la $C_{\text{máx}}$ media de DHE es de aproximadamente 0,1 - 6 ng/ml, la el $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE es de aproximadamente 1 - 15 ng•h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\text{máx}}$ es inferior al 30 %.

En otra divulgación más, que se presenta en el presente documento es un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, mesilato de DHE, en el que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 0,5 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 μm , aproximadamente 18 - 20 μm o aproximadamente 20 μm , y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 μm , por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 μm o aproximadamente 50 - 55 μm , por ejemplo, aproximadamente 50 μm , en el que la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente del 75 al 90 %, por ejemplo, del 80 al 90 % del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende del 10 % del peso total de la formulación; y c) fosfato de calcio tribásico que comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 %, por ejemplo, aproximadamente 0,8 %, del peso total de la formulación. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo comprende además cafeína, por ejemplo, aproximadamente 5 - 10 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En otra divulgación específica de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En otra divulgación específica más de tal método, una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una divulgación específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En divulgaciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg, en una sola o en ambas fosas nasales.

En una divulgación específica de dicho método, el método es un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En una divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprende utilizar una formulación en polvo que comprende aproximadamente 0,5 mg de DHE, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otra divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 1,0 - 15 ng/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de

modo que el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 ng·h/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que la $T_{1/2}$ media de DHE sea de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de tal manera que la T_{max} media de DHE es de aproximadamente 2 - 50 minutos, la C_{max} media de DHE es de aproximadamente 1,0 - 15 ng/ml, la el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE es de aproximadamente 10 - 50 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la variabilidad entre sujetos en DHE C_{max} es inferior al 30 %.

En otra divulgación más, que se presenta en el presente documento es un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, mesilato de DHE, en el que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 1,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 μ m o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 μ m, aproximadamente 18 - 20 μ m o aproximadamente 20 μ m, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 μ m, por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 μ m o aproximadamente 50 - 55 μ m, por ejemplo, aproximadamente 50 μ m, en el que la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente del 65 al 90 %, por ejemplo, del 70 al 90 % del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende del 10 % del peso total de la formulación; y c) fosfato de calcio tribásico que comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 %, por ejemplo, aproximadamente 0,8 %, del peso total de la formulación. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar la migraña, la formulación en polvo comprende además cafeína, por ejemplo, aproximadamente 10 - 15 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En otra divulgación específica de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En otra divulgación específica más de tal método, una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una divulgación específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que padece migraña. En descripciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg, en una sola o en ambas fosas nasales.

En una divulgación específica de dicho método, el método es un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En una divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, utilizando una formulación en polvo que comprende aproximadamente 1,0 mg de DHE, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{max} media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{max} media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{max} media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otra divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la C_{max} media de DHE sea de aproximadamente 2,0 - 20 ng/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE sea de aproximadamente 15 - 110 ng·h/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que la $T_{1/2}$ media de DHE sea de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la T_{max} media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos, la C_{max} media de DHE sea de aproximadamente 2,0 - 20 ng/ml, la el $AUC_{0-\infty}$ medio de DHE es de aproximadamente 15 - 110 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación más de dicho método para tratar la migraña, la variabilidad entre sujetos en DHE C_{max} es inferior al 30 %.

En otra divulgación más, se presenta aquí un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene migraña una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, mesilato de DHE, en el que la dosis total de DHE es de aproximadamente 2,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 30 μ m o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 μ m, aproximadamente 18 - 20 μ m o aproximadamente 20 μ m, y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 μ m, por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 μ m o aproximadamente 50 - 55 μ m, por ejemplo, aproximadamente 50 μ m, en el que la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente del 45 al 80 %, por ejemplo, del 50 al 80 % del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende del 10 % del peso total de la formulación; y c) fosfato de calcio tribásico que comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 %, por ejemplo, aproximadamente 0,8 %, del peso total de la formulación. En otra divulgación particular más de dicho método para

tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo comprende además cafeína, por ejemplo, aproximadamente 20 - 30 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En otra divulgación específica de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En otra divulgación específica más de tal método, una porción de la formulación en polvo se administra a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una divulgación específica, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. En divulgaciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg, en una sola o en ambas fosas nasales.

En una divulgación específica de dicho método, el método es un método para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En una divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que utiliza una formulación en polvo que comprende aproximadamente 2,0 mg de DHE, la formulación en polvo se administra de modo que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otra divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2,0 - 50 ng/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que el $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE sea de aproximadamente 15 - 200 ng·h/ml. En otra divulgación de un método de este tipo para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de modo que la $T_{1/2}$ media de DHE sea de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación particular más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos, la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2,0 - 50 ng/ml, la el $AUC_{0-\text{inf}}$ medio de DHE es de aproximadamente 15 - 200 ng·h/ml, y el $T_{1/2}$ medio de DHE es de aproximadamente 100 - 300 minutos. En otra divulgación más de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\text{máx}}$ es inferior al 30 %.

En una divulgación, que se presenta en el presente documento es un método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprende: administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que la dosis total de DHE que se administra es de aproximadamente 0,1 - 10,0 mg; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partícula de aproximadamente 30 μm o menos, por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 μm , aproximadamente 18 - 20 μm o aproximadamente 20 μm , y una segunda porción de celulosa microcristalina con un diámetro medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 μm , por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 μm o aproximadamente 50 - 55 μm , por ejemplo, aproximadamente 50 μm , donde la primera porción de celulosa microcristalina comprende aproximadamente 3 a aproximadamente 90 %, por ejemplo, aproximadamente del 8 al 90 % del peso total de la formulación en polvo del peso total de la formulación, y la segunda porción microcristalina comprende aproximadamente el 10 % del peso total de la formulación.

En una divulgación particular de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluido el tratamiento de la migraña, la formulación en polvo comprende mesilato de DHE. En ciertas divulgaciones de tal método, la formulación en polvo se administra a una sola fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, incluida la migraña. En otras divulgaciones de dicho método, se administra una porción de la formulación en polvo a cada fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña. Por ejemplo, en una divulgación específica de dicho método, aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y aproximadamente la mitad de la formulación en polvo se administra en la otra fosa nasal del ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña.

En divulgaciones particulares de dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,1 - 5,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,5 - 5,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,5 - 3,0 mg. En otras divulgaciones determinadas, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 1,0 - 2,0 mg. En divulgaciones particulares de dichos métodos, la dosis total de DHE administrada es de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 5,0 mg, aproximadamente 7,5 mg, o alrededor de 10,0 mg. En ciertas divulgaciones, la dosis total se administra en una sola fosa nasal. En otras divulgaciones, una parte de la dosis total se administra en cada fosa nasal. En aún otras divulgaciones, aproximadamente la mitad de la dosis total se administra en una fosa nasal y la mitad restante se administra en la otra fosa nasal.

En divulgaciones específicas de dicho método para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, la cantidad total de la formulación en polvo administrada es 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg. En ciertas divulgaciones, la cantidad

total de la formulación en polvo se administra en una sola fosa nasal. En otras divulgaciones, una parte de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en cada fosa nasal. En otra divulgación más, aproximadamente la mitad de la cantidad total de la formulación en polvo se administra en una fosa nasal y la mitad restante se administra en la otra fosa nasal.

En ciertas realizaciones de dichas divulgaciones del tratamiento del dolor de cabeza, incluida la migraña, la formulación en polvo comprende además un agente fluidificante. Los agentes fluidificantes incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio tribásico, talco, dióxido de silicio y estearato de magnesio. En algunas divulgaciones, el agente fluidificante es fosfato de calcio tribásico. En ciertas divulgaciones, el fosfato de calcio tribásico comprende aproximadamente 0,5 - 1,0 % del peso total de la formulación. En divulgaciones específicas de los métodos para tratar la migraña, el fosfato de calcio tribásico comprende aproximadamente el 0,8 % del peso total de la formulación.

En ciertas otras divulgaciones, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden además cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra. En divulgaciones específicas, las formulaciones en polvo utilizadas como parte de los métodos para tratar la migraña comprenden aproximadamente 1 - 60 % de cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra.

En divulgaciones particulares, dichos métodos son métodos para el tratamiento agudo de la migraña con o sin aura.

En ciertas divulgaciones, dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la formulación en polvo de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 10 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 50 minutos. En otra divulgación, la formulación en polvo se administra de manera que la $T_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 2 - 30 minutos. En otras divulgaciones, dichos métodos para tratar el dolor de cabeza, por ejemplo, la migraña, comprenden administrar la formulación en polvo de modo que la $C_{\text{máx}}$ media de DHE sea de aproximadamente 0,5 - 100 ng/ml. En otras divulgaciones más, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la formulación en polvo de manera que el $AUC_{0 - \text{inf}}$ medio de DHE sea de aproximadamente 4 - 500 ng·h/ml. En otras divulgaciones más, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la formulación en polvo de manera que la $T_{1/2}$ media de DHE sea de aproximadamente 110 - 260 minutos. En aún otras divulgaciones, los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, comprenden administrar la variabilidad entre sujetos en DHE $C_{\text{máx}}$ es inferior al 30 %.

En otra divulgación más, se presentan en el presente métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que comprenden administrar por vía intranasal a un ser humano que tiene dolor de cabeza, por ejemplo, migraña, una formulación en polvo que comprende: a) DHE, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, mesilato de DHE; b) un componente de celulosa microcristalina que comprende una primera porción de celulosa microcristalina que tiene un tamaño medio de partículas de menos de aproximadamente 30 μm (por ejemplo, aproximadamente 15 - 30 μm , aproximadamente 15 - 20 μm , aproximadamente 18 - 20 μm o aproximadamente 20 μm), y una segunda porción de celulosa microcristalina que tiene un tamaño medio de partículas de aproximadamente 45 - 65 μm (por ejemplo, aproximadamente 45 - 55 μm , aproximadamente 50 - 55 μm o aproximadamente 50 μm); c) fosfato de calcio tribásico; y, opcionalmente, d) cafeína, por ejemplo, cafeína anhidra, en la que la formulación en polvo contiene los parámetros de cualquiera de las formulaciones en polvo de DHE representativas que se presentan a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1

Dosis de DHE (mg)	% p/p de formulación en polvo total			
	1ª porción MCC	2ª porción MCC	TCP	Cafeína
0,1 - 10	38 - 94	5 - 15	0,5 - 1,5	0
0,1 - 2	75 - 94	5 - 15	0,5 - 1,5	0
1 - 5	60 - 90	5 - 15	0,5 - 1,5	0
1 - 2	74 - 90	5 - 15	0,5 - 1,5	0
0,1	73 - 94	5 - 15	0,5 - 1,5	0
0,5	76 - 92	5 - 15	0,5 - 1,5	0
1,0	74 - 90	5 - 15	0,5 - 1,5	0
2,0	69 - 85	5 - 15	0,5 - 1,5	0
5,0	55 - 71	5 - 15	0,5 - 1,5	0

ES 2 904 570 T3

	% p/p de formulación en polvo total			
8,0	41 - 57	5 - 15	0,5 - 1,5	0
10,0	32 - 48	5 - 15	0,5 - 1,5	0
0,1 - 10	4 - 89	5 - 15	0,5 - 1,5	1 - 58
0,1 - 2	57 - 88	5 - 15	0,5 - 1,5	1 - 23
1 - 5	8 - 57	5 - 15	0,5 - 1,5	12 - 58
1 - 2	57 - 73	5 - 15	0,5 - 1,5	12 - 23
0,1	76 - 93,5	5 - 15	0,5 - 1,5	0,5 - 2
0,5	66 - 89,5	5 - 15	0,5 - 1,5	2,5 - 10
1,0	54 - 85	5 - 15	0,5 - 1,5	5 - 20
2,0	29 - 75	5 - 15	0,5 - 1,5	10 - 40
5,0	1 - 46	5 - 15	0,5 - 1,5	25 - 59
8,0	0,3 - 32	5 - 15	0,5 - 1,5	25 - 56
10,0	0,1 - 12	5 - 15	0,5 - 1,5	25 - 47
0,1 - 10	38 - 94	10	0,5 - 1,5	0
0,1 - 2	75 - 94	10	0,5 - 1,5	0
1 - 5	60 - 90	10	0,5 - 1,5	0
1 - 2	74 - 90	10	0,5 - 1,5	0
0,1	73 - 94	10	0,5 - 1,5	0
0,5	76 - 92	10	0,5 - 1,5	0
1,0	74 - 90	10	0,5 - 1,5	0
2,0	69 - 85	10	0,5 - 1,5	0
5,0	55 - 71	10	0,5 - 1,5	0
8,0	41 - 57	10	0,5 - 1,5	0
10,0	32 - 48	10	0,5 - 1,5	0
0,1 - 10	4 - 89	10	0,5 - 1,5	1 - 58
0,1 - 2	57 - 88	10	0,5 - 1,5	1 - 23
1 - 5	8 - 57	10	0,5 - 1,5	12 - 58
1 - 2	57 - 73	10	0,5 - 1,5	12 - 23
0,1	76 - 93,5	10	0,5 - 1,5	0,5 - 2
0,5	66 - 89,5	10	0,5 - 1,5	2,5 - 10
1,0	54 - 85	10	0,5 - 1,5	5 - 20
2,0	29 - 75	10	0,5 - 1,5	10 - 40
5,0	1 - 46	10	0,5 - 1,5	25 - 59
8,0	0,3 - 32	10	0,5 - 1,5	25 - 56
10,0	0,1 - 12	10	0,5 - 1,5	25 - 47

ES 2 904 570 T3

	% p/p de formulación en polvo total			
0,1 - 10	38 - 94	5 - 15	0,8	0
0,1 - 2	75 - 94	5 - 15	0,8	0
1 - 5	60 - 90	5 - 15	0,8	0
1 - 2	74 - 90	5 - 15	0,8	0
0,1	73 - 94	5 - 15	0,8	0
0,5	76 - 92	5 - 15	0,8	0
1,0	74 - 90	5 - 15	0,8	0
2,0	69 - 85	5 - 15	0,8	0
5,0	55 - 71	5 - 15	0,8	0
8,0	41 - 57	5 - 15	0,8	0
10,0	32 - 48	5 - 15	0,8	0
0,1 - 10	4 - 89	5 - 15	0,8	1 - 58
0,1 - 2	57 - 88	5 - 15	0,8	1 - 23
1 - 5	8 - 57	5 - 15	0,8	12 - 58
1 - 2	57 - 73	5 - 15	0,8	12 - 23
0,1	76 - 93,5	5 - 15	0,8	0,5 - 2
0,5	66 - 89,5	5 - 15	0,8	2,5 - 10
1,0	54 - 85	5 - 15	0,8	5 - 20
2,0	29 - 75	5 - 15	0,8	10 - 40
5,0	1 - 46	5 - 15	0,8	25 - 59
8,0	0,3 - 32	5 - 15	0,8	25 - 56
10,0	0,1 - 12	5 - 15	0,8	25 - 47
0,1 - 10	38 - 94	10	0,8	0
0,1 - 2	75 - 94	10	0,8	0
1 - 5	60 - 90	10	0,8	0
1 - 2	74 - 90	10	0,8	0
0,1	73 - 94	10	0,8	0
0,5	76 - 92	10	0,8	0
1,0	74 - 90	10	0,8	0
2,0	69 - 85	10	0,8	0
5,0	55 - 71	10	0,8	0
8,0	41 - 57	10	0,8	0
10,0	32 - 48	10	0,8	0
0,1 - 10	4 - 89	10	0,8	1 - 58
0,1 - 2	57 - 88	10	0,8	1 - 23

	% p/p de formulación en polvo total			
1 - 5	8 - 57	10	0,8	12 - 58
1 - 2	57 - 73	10	0,8	12 - 23
0,1	76 - 93,5	10	0,8	0,5 - 2
0,5	66 - 89,5	10	0,8	2,5 - 10
1,0	54 - 85	10	0,8	5 - 20
2,0	29 - 75	10	0,8	10 - 40
5,0	1 - 46	10	0,8	25 - 59
8,0	0,3 - 32	10	0,8	25 - 56
10,0	0,1 - 12	10	0,8	25 - 47
MCC= celulosa microcristalina TCP= fosfato de calcio tribásico				

3. EJEMPLOS

3.1 Ejemplo 1: Preparación de Formulaciones en polvo de DHE

5 3.1.1 PREPARACIÓN DE 0,1 MG DE FORMULACIÓN EN POLVO DE DHE

Se prepararon formulaciones en polvo que comprendían 0,1 mg de DHE como se describe en el presente documento.

10 Materiales. Mesilato de dihidroergotamina (99,7 % de pureza; distribución primaria de partículas: Dv10: 5,3 µm; Dv50: 17,7 µm; Dv90: 69,3 µm; "DvX" se refiere al diámetro máximo de partículas por debajo del cual existe el X % de la muestra; por ejemplo, "Dv10" se refiere al diámetro máximo de partícula por debajo del cual existe el 10 % de la muestra); celulosa microcristalina, Ceolus® PH - F20JP (tamaño de partícula nominal: 20 µm, menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través del tamiz de malla 400; Asahi Kasei Chemicals Corporation); Celulosa microcristalina, Ceolus® PH - 301 (tamaño de partícula nominal: 50 µm, menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y menos del 30 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 200; Asahi Kasei Chemicals Corporation); fosfato de calcio tribásico (Ca₅(OH)(PO₄)₃; Mallinckrodt Chemicals); Cápsula de HPMC, tamaño 2, Quali - V (Qualicaps Co., Ltd).

20 Procedimiento. Se combinaron 250 mg de Ceolus® PH - 301 y 1110 mg de Ceolus® PH - F20JP en un vial de vidrio y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron veinte mg de fosfato de calcio tribásico y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se añadieron diez mg de mesilato de dihidroergotamina y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron 1110 mg adicionales de Ceolus® PH - F20JP y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. La formulación de polvo de DHE resultante se encapsuló en cápsulas de HPMC (25 mg/cápsula ± 1 mg) y la longitud de cada cápsula se ajustó a 17,8 ± 0,4 mm utilizando un calibrador de cápsulas.

3.1.2 PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN EN POLVO DE 0,5 MG DE DHE

30 Se prepararon formulaciones en polvo que comprendían 0,5 mg de DHE como se describe en el presente documento.

35 Materiales. Mesilato de dihidroergotamina (99,7 % de pureza; distribución de partículas primarias: Dv10: 5,3 µm; Dv50: 17,7 µm; Dv90: 69,3 µm); celulosa microcristalina, Ceolus® PH - F20JP (tamaño de partícula nominal: 20 µm, menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través del tamiz de malla 400; Asahi Kasei Chemicals Corporation); Celulosa microcristalina, Ceolus® PH - 301 (tamaño de partícula nominal: 50 µm, menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y menos del 30 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 200; Asahi Kasei Chemicals Corporation); fosfato de calcio tribásico (Ca₅(OH)(PO₄)₃; Mallinckrodt Chemicals); Cápsula de HPMC, tamaño 2, Quali - V (Qualicaps Co., Ltd).

40 Procedimiento. Se combinaron sesenta mg de Ceolus® PH - 301 y 261,6 mg de Ceolus® PH - F20JP en un vial de vidrio y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron 4,8 mg de fosfato de calcio tribásico y se mezcló con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se añadieron doce mg de mesilato de dihidroergotamina y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron 261,6 mg adicionales de Ceolus® PH - F20JP y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. La formulación de polvo de DHE resultante se encapsuló en cápsulas de HPMC (25 mg/cápsula ± 1 mg) y la longitud de cada cápsula se ajustó a 17,8 ± 0,4 mm utilizando un

calibrador de cápsulas. También se utilizaron procedimientos similares para producir cápsulas con $1,5 \text{ mg} \pm 0,5 \text{ mg}$ de tal formulación de polvo de 0,5 mg de DHE por cápsula.

3.1.3 PREPARACIÓN DE LA FORMULACIÓN EN POLVO DE 1,0 MG DE DHE

Se prepararon formulaciones en polvo que comprendían 1,0 mg de DHE como se describe en el presente documento.

Materiales. Mesilato de dihidroergotamina (99,7 % de pureza; distribución de partículas primarias: Dv10: 5,3 μm ; Dv50: 17,7 μm ; Dv90: 69,3 μm); celulosa microcristalina, Ceolus® PH - F20JP (tamaño de partícula nominal: 20 μm , menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través del tamiz de malla 400; Asahi Kasei Chemicals Corporation); Celulosa microcristalina, Ceolus® PH - 301 (tamaño de partícula nominal: 50 μm , menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y menos del 30 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 200; Asahi Kasei Chemicals Corporation); fosfato de calcio tribásico ($\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$; Mallinckrodt Chemicals); Cápsula de HPMC, tamaño 2, Quali - V (Qualicaps Co., Ltd).

Procedimiento. Se combinaron sesenta mg de Ceolus® PH - 301 y 255,6 mg de Ceolus® PH - F20JP en un vial de vidrio y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron 4,8 mg de fosfato de calcio tribásico y se mezcló con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. A continuación, se añadieron veinticuatro mg de mesilato de dihidroergotamina y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. Luego se agregaron 255,6 mg adicionales de Ceolus® PH - F20JP y se mezclaron con agitación vigorosa durante aproximadamente 10 minutos. La formulación de polvo de DHE resultante se encapsuló en cápsulas de HPMC (25 mg/cápsula $\pm 1 \text{ mg}$) y la longitud de cada cápsula se ajustó a $17,8 \pm 0,4 \text{ mm}$ usando un calibrador de cápsulas.

3.1.4 FORMULACIONES DE DHE EN POLVO

A continuación, en la Tabla 2, se presentan formulaciones de polvo de DHE representativas que se pueden utilizar en los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, se presentan en este documento. Dichas formulaciones se pueden producir, por ejemplo, siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores. La cantidad total de dichas formulaciones se puede administrar por vía intranasal en una sola fosa nasal o, alternativamente, se puede administrar una porción en cada fosa nasal; por ejemplo, aproximadamente la mitad del total se puede administrar en cada fosa nasal.

Tabla 2

Componentes	Dosis de 0,1 mg de DHE	Dosis de 0,5 mg de DHE	Dosis de 1,0 mg de DHE	Dosis de 2,0 mg de DHE	Dosis de 5,0 mg de DHE
	mg				
Mesilato de DHE	0,116	0,58	1,16	2,32	5,80
MCC (Ceolus PH - F20JP)	22,184	21,72	21,14	19,98	16,50
MCC (Ceolus PH - 301)	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Fosfato de calcio Tribásico	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Total en peso de dosis unitaria	25	25	25	25	25
Unidades: miligramos					
Mesilato de DHE - dihidroergotamina					
MCC (Ceolus PH - F20JP) - Celulosa microcristalina tamaño nominal de partícula 20 μm ; menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 400.					
MCC (Ceolus PH 301) - Celulosa microcristalina tamaño nominal de partícula 50 μm ; menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y menos del 30 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 200.					

3.1.5 FORMULACIONES DE DHE EN POLVO QUE CONTIENEN CAFEÍNA

A continuación, en la Tabla 3, se presentan formulaciones de polvo de DHE representativas que comprenden cafeína que se pueden utilizar en los métodos para tratar el dolor de cabeza, incluida la migraña, que se presentan en este documento. Dichas formulaciones que contienen cafeína se pueden producir, por ejemplo, siguiendo procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores. La cantidad total de dichas formulaciones se puede administrar por vía intranasal en una sola fosa nasal o, alternativamente, se puede administrar una porción en cada fosa nasal; por ejemplo, aproximadamente la mitad del total se puede administrar en cada fosa nasal.

Tabla 3

Componentes	Dosis de 0,1 mg de DHE	Dosis de 0,5 mg de DHE	Dosis de 0,5 mg de DHE	Dosis de 1,0 mg de DHE	Dosis de 1,0 mg de DHE	Dosis de 2,0 mg de DHE	Dosis de 5,0 mg de DHE
Mesilato de DHE	0,116	0,58	0,58	1,16	1,16	2,32	5,80
Cafeína anhidra	0,29	1,45	1,25	2,9	2,5	5,8	14,5
MCC (Ceolus PH - F20JP)	21,894	20,27	20,47	18,24	18,64	14,18	2,00
MCC (Ceolus PH - 301)	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Fosfato de calcio Tribásico	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
Total en peso de dosis unitaria	25	25	25	25	25	25	25
Unidades: mg							
Mesilato de DHE - dihidroergotamina							
MCC (Ceolus PH - F20JP) - Celulosa microcristalina tamaño nominal de partícula 20 µm; menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 400.							
MCC (Ceolus PH 301) - Celulosa microcristalina tamaño nominal de partícula 50 µm; menos del 1 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 60 y menos del 30 % retenido cuando se tamiza a través de un tamiz de malla 200							

3.2 Ejemplo 2: Estudio farmacocinético de formulaciones intranasales de dihidroergotamina en primates

El estudio descrito en el presente documento está diseñado para evaluar la farmacocinética de los niveles de dihidroergotamina (DHE) y 8'-hidroxi DHE en plasma después de la administración intranasal utilizando las formulaciones de polvo de DHE descritas en el presente documento, y para comparar los perfiles farmacocinéticos logrados mediante la administración intranasal de tales formulaciones con los de formulaciones de DHE comparativas administradas a través de varias vías de dosificación.

El estudio utiliza monos Cynomolgus (macaca fascicularis, criados con fines específicos) porque la cavidad nasal de tales monos es morfológicamente similar a la de los humanos, y se usa comúnmente como un animal de experimentación.

Métodos.

Animales. Se utilizan seis monos Cynomolgus machos (macaca fascicularis, criados con fines específicos), de 4 a 6 años de edad, siguiendo estándares acreditados de bienestar animal.

Formulaciones de polvo de ensayo. Se ensayan formulaciones en polvo que contienen 0,1 mg de DHE, 0,5 mg de DHE y 1,0 mg de DHE, como se describe en los Ejemplos anteriores y se resumen en la Tabla 3 anterior. Con respecto a la formulación de 0,5 mg de DHE, se prueba una dosis de 25 mg en una sola fosa nasal, así como una dosis de 12,5

mg en dos fosas nasales (dosis total = 25 mg). También se ensayan formulaciones en polvo que contienen 0,5 mg de DHE que contienen 1,25 mg de cafeína anhidra y 1,0 mg de DHE que contienen 2,5 mg de cafeína anhidra, como se resume en la Tabla xxx anterior. Con respecto a cada una de las formulaciones de 0,5 mg de DHE, se prueba una dosis de 25 mg en una sola fosa nasal, así como una dosis de 12,5 mg en dos fosas nasales (dosis total = 25 mg). Las formulaciones en polvo se encapsulan como se describe en los Ejemplos anteriores y se administran utilizando un dispensador intranasal Fit - lizer™ (SNBL, LTD).

Formulaciones comparativas: Las siguientes formulaciones y rutas de administración se prueban con fines de comparación: Solución de DHE IM: 0,1 mg de mesilato de DHE de solución de D.H.E. 45® (Valeant Pharmaceuticals North America) para administración intramuscular (IM); Solución IV de DHE: 0,1 ml de D.H.E. 45® (Valeant Pharmaceuticals North America) que contiene 0,1 mg de mesilato de DHE diluido con agua para inyección hasta 1,0 ml; 0,5 mg EN solución de DHE: 0,5 mg de mesilato de DHE en aerosol nasal (Migranal®; Valeant Pharmaceuticals North America); 1,0 mg EN solución de DHE: 1,0 mg de mesilato de DHE en aerosol nasal (Migranal®; Valeant Pharmaceuticals North America); y 0,1 mg de solución IN DHE: 0,1 mg de mesilato de DHE (Migranal® diluido a una concentración de 0,1 mg con solución salina).

Dosificación. Los niveles de dosis de las formulaciones de polvo de DHE se establecen en niveles equivalentes a las dosis clínicas de 0,1, 0,5 y 1,0 mg/cuerpo. Como comparaciones, las dosis de las formulaciones comparativas incluyen las establecidas en los mismos niveles que las dosis clínicas de 1,0 mg/cuerpo para inyección (IV e IM) y 0,5 mg/fosa nasal para administración intranasal.

Las formulaciones de DHE en polvo se administran por vía intranasal usando un dispensador Fit - lizer® como se indicó anteriormente, y la administración se confirma mediante el uso de un dispositivo de control de la respiración mientras se mantiene cerrada la otra fosa nasal.

Las soluciones intranasales se administran utilizando un dispositivo accionado manualmente para administrar la sustancia, y la administración se confirma mediante el uso de un dispositivo de monitorización de la respiración mientras se mantiene cerrada la otra fosa nasal.

Las inyecciones intramusculares se realizan en el músculo braquial utilizando una aguja y una jeringa desechables.

Las inyecciones intravenosas se administran en la vena cefálica del antebrazo utilizando una aguja y una jeringa desechables. Volumen/cantidad administrada por dosis: 1,0 ml.

Muestreo. La toma de muestras de sangre para los análisis farmacocinéticos se realiza cada día de dosificación. Los puntos de muestreo son los siguientes: Antes de la dosificación, 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 120, 180, 240 y 480 minutos después de la dosificación (total: 13 puntos). En ciertos casos, también se realiza un punto 14 a los 25 minutos después de la dosificación. Se extrae sangre de la vena femoral con una jeringa que contiene heparina sódica. La sangre se enfría inmediatamente en hielo, se centrifuga (4°C, 1710 cg, 3000 rpm, 15 minutos) y el plasma se almacena en un congelador profundo (- 70°C o menos).

Análisis farmacocinético. Se utiliza un método analítico LC/MS/MS para la determinación de las concentraciones de DHE y 8'-hidroxi - DHE en muestras de plasma. Se miden los parámetros $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_0 - t$ y $T_{1/2}$.

3.2.1 RESULTADOS

La Tabla 4 muestra los resultados de $C_{\max}$, $T_{\max}$ y AUC de la dosificación intranasal de monos cangrejeros con 0,5 mg de mesilato de DHE en aerosol nasal, es decir, Migranal (formulación líquida) y las formulaciones de DHE en polvo descritas en el Ejemplo 1. Las curvas PK correspondientes de DHE en plasma de mono después de la dosificación intranasal con 0,5 mg de Migranal y 0,1, 0,5 y 1,0 mg del polvo de DHE intranasal se muestran en las Figuras 1 y 2. Los datos de la Tabla 4 y las Figuras 1 y 2 muestran que la formulación de polvo intranasal mantiene un $T_{\max}$ corto (17,5 - 30 min) en todas las dosis probadas. En este ejemplo, el $AUC_0 - t$ (es decir, $AUC_{0 - 480}$ minutos) se prueba 480 minutos después de la administración de la formulación en polvo o Migranal. Además, el perfil farmacocinético de la DHE en polvo IN mejora con respecto al tratamiento Migranal aprobado. Específicamente, los valores de $T_{\max}$ resultantes del polvo IN son más cortos que los resultantes de la administración de Migranal. Además, a la misma dosis de DHE de 0,5 mg, el polvo IN produce un aumento del 30 % en DHE $C_{\max}$ sobre Migranal. Esta farmacocinética mejorada también se refleja en la Figura 3, que muestra que el AUC de DHE en los primeros 30 minutos posteriores a la dosificación es mayor en monos cuando se dosifica con polvo IN en comparación con Migranal.

Tabla 4 Parámetros PK de DHE en monos Cynomolgous después de dosificación intranasal

	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-t} (ng•h/ml)	AUC_{0-inf} (ng•h/ml)	$T_{\max}$ (min)
IPolvo IN(0,1 mg)	1,82	5,01	5,72	17,5

	$C_{\max}$ (ng/ml)	AUC_{0-t} (ng•h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)	$T_{\max}$ (min)
IPolvo IN(0,5 mg)	6,00	18,76	22,25	30,0
IPolvo IN(1,0 mg)	7,59	27,90	33,96	29,0
Migranal (0,5 mg)	4,65	16,20	19,15	45,0

La figura 4 muestra una comparación de las curvas de concentración plasmática farmacocinética de DHE cuando se dosifica con polvo intranasal de DHE (0,5 mg de DHE) con y sin cafeína. Los resultados que se muestran en la Figura 4 no solo demuestran que la $C_{\max}$ aumentó con la adición de cafeína, sino que también disminuyó la $T_{\max}$. Además, los resultados de la Figura 5 demuestran que dividir la dosis de polvo intranasal de DHE entre dos orificios nasales da como resultado un aumento de la $C_{\max}$ de DHE en comparación con la administración de la dosis completa en un orificio nasal.

3.2.2 CONCLUSIONES

Los resultados de este ejemplo demuestran que la administración intranasal de formulaciones en polvo de dihidroergotamina descritas aquí produce un inicio rápido y una buena exposición a DHE en plasma de primates. En comparación con la formulación de DHE intranasal de Migranal aprobada por la FDA, las formulaciones de polvo IN DHE presentadas aquí producen valores de $C_{\max}$ más altos y valores de $T_{\max}$ más cortos. Además, la exposición dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la administración mejora con las formulaciones de polvo IN DHE. La mejora de estos parámetros farmacocinéticos es particularmente importante en el tratamiento de la migraña. Dado que la DHE en general se administra para aliviar una migraña que ya está ocurriendo, un inicio más rápido y una mayor exposición al fármaco en un corto período de tiempo es un perfil farmacocinético óptimo. Por último, la exposición del plasma al fármaco se mejora aún más al agregar cafeína a la formulación de polvo IN DHE y/o dividir la dosis entre dos fosas nasales. Estas mejoras en PK permiten la administración de una dosis más baja de DHE para lograr niveles plasmáticos terapéuticamente efectivos.

3.3 Ejemplo 3: Un estudio aleatorizado, abierto, cruzado de 5 vías para evaluar la farmacocinética, la proporcionalidad de la dosis, la seguridad y la tolerabilidad de dosis únicas de dihidroergotamina en polvo intranasal de 1, 1,5, 2 y 3 mg y evaluar la biodisponibilidad relativa de la dihidroergotamina 1 mg administrado por vía subcutánea como solución en voluntarios sanos

El estudio descrito en el presente documento está diseñado para determinar el perfil farmacocinético, la proporcionalidad de la dosis, la seguridad y la tolerabilidad de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 3 mg de polvo intranasal de DHE en sujetos jóvenes sanos y comparar su biodisponibilidad con 1 mg de DHE administrado subcutáneamente como una solución. En este estudio se caracteriza la farmacocinética de DHE y su metabolito (8'-β-hidroxidihidroergotamina; 8' - β - OH - DHE).

Metodología. Este es un estudio farmacocinético y de seguridad de un solo centro, de una sola dosis, aleatorizado, abierto, cruzado de 5 vías. Treinta (30) sujetos elegibles, no menos del 40 % ni más del 60 % de cualquier sexo, reciben la medicación del estudio en cada uno de los 5 períodos de tratamiento. Los sujetos se asignan al azar a una de las 5 secuencias de tratamiento de acuerdo con un programa de aleatorización predeterminado. Las 5 secuencias de tratamiento son las siguientes en la Tabla 5:

Tabla 5

Secuencia	Tratamiento Periodo 1	Tratamiento Periodo 2	Tratamiento Periodo 3	Tratamiento Periodo 4	Tratamiento Periodo 5
1	A	E	B	C	D
2	B	A	C	D	E
3	C	B	D	E	A
4	D	C	E	A	B
4	E	D	A	B	C
Tratamiento A = DHE 1 mg polvo IN Tratamiento B = DHE 1,5 mg polvo IN Tratamiento C = DHE 2 mg polvo IN Tratamiento D = DHE 3 mg polvo IN Tratamiento E = DHE 1 mg solución SC					

Durante cada período de tratamiento, los sujetos están confinados durante 36 horas aproximadamente. Los sujetos ingresan temprano en la noche antes de la dosificación de cada período de tratamiento (aproximadamente 12 horas antes de la administración del fármaco) y permanecen en la unidad de investigación clínica hasta aproximadamente 24 horas después de la dosis.

El fármaco del estudio se administra por la mañana, después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Se extraen múltiples muestras de sangre para el análisis PK durante 24 horas. Se proporciona un almuerzo estándar dentro de las 4 a 5 horas posteriores a la dosificación. Se ofrece una cena estándar aproximadamente a las 18:00 horas.

Hay un período de lavado de no menos de 7 días entre los períodos de tratamiento. La duración del período de lavado se mide desde el último día del período anterior (aproximadamente 24 horas después de la dosis) hasta el día de dosificación del período siguiente.

Se lleva a cabo una visita de seguimiento de seguridad 7 ± 2 días después del último período de tratamiento.

Criterios de inclusión de pacientes. Un sujeto es elegible para su inclusión en este estudio solo si se aplican todos los siguientes criterios:

- Hombres o mujeres jóvenes sanos, de 18 a 45 años (inclusive) de edad al momento de la inscripción, que hayan proporcionado un Consentimiento informado firmado y, si corresponde, una autorización HIPAA.

- Saludable según lo juzgado por un médico responsable sin anomalías clínicamente significativas identificadas en la evaluación médica o de laboratorio, incluido el ECG de 12 electrodos. Un sujeto con una anomalía clínica o parámetros de laboratorio fuera del rango de referencia para este grupo de edad puede ser incluido solo si el investigador considera que el hallazgo no introducirá factores de riesgo adicionales y no interferirá con los procedimientos del estudio.

- Sujetos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 32 kg/m².

- Se incluyen mujeres si son posmenopáusicas o esterilizadas; o si están en edad fértil, no están amamantando, tienen una prueba de embarazo negativa, no tienen intención de quedar embarazadas durante el curso del estudio y están usando medicamentos o dispositivos anticonceptivos adecuados durante el curso de este estudio. Los métodos anticonceptivos médicamente aceptables que pueden ser utilizados por el sujeto y/o su pareja son: anticonceptivos orales, inyección o implantes de progestina, condón con espermicida, diafragma con espermicida, DIU, ovulo vaginal espermicida combinado con otro método anticonceptivo de barrera (condón, diafragma), parche hormonal y anillo vaginal, esterilización quirúrgica de su(s) pareja(s) o abstinencia. Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben haber comenzado a usar el medicamento al menos 4 semanas antes de la selección. La esterilización quirúrgica de las parejas debe haber ocurrido al menos 6 semanas antes de la selección.

- No fumadores (abstenidos de cualquier uso de tabaco, incluido el tabaco sin humo, parches de nicotina, etc., durante los 6 meses anteriores a la administración del medicamento del estudio).

- Sujetos con mucosa nasal intacta (sin eritema, sin inflamación, sin ulceración, sin hinchazón, sin sangrado, sin atrofia (sequedad local severa y/o formación de costras), sin perforación del tabique y sin otras condiciones nasales que puedan interferir con la dosificación IN.

- Sujetos que estén dispuestos a abstenerse de consumir alcohol durante las 24 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio hasta el final del período de muestreo de sangre después del último período de tratamiento.

- Sujetos que estén dispuestos y sean capaces de cumplir con los requisitos del protocolo y sigan las instrucciones del personal de la clínica.

- Sujetos que estén dispuestos a evitar el consumo de productos y jugos de toronja, pomelo y naranja amarga dentro de las 24 horas previas a la dosificación del fármaco del estudio hasta el final del estudio.

Criterios de exclusión de pacientes. Un sujeto se excluye de este estudio si se aplica alguno de los siguientes criterios:

- Cualquier trastorno clínicamente significativo del sistema nervioso central (por ejemplo, convulsiones), cardíaco, pulmonar, metabólico, renal, hepático o gastrointestinal, o antecedentes de dichos trastornos que, a juicio del investigador, puedan poner al sujeto en un riesgo inaceptable como participante en este ensayo o puede interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos.

- Hallazgos físicos anormales de importancia clínica en el examen de detección o al inicio del estudio que podrían interferir con los objetivos del estudio.

- Antecedentes de reacciones adversas graves o hipersensibilidad a cualquier fármaco, o que se sepa que son alérgicos a cualquiera de los productos de prueba o a cualquier componente de los productos de prueba o antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a cualquiera de las preparaciones del estudio como se describe en el Folleto del Investigador.
- 5 • Valores de laboratorio anormales clínicamente significativos (según lo determinado por el investigador principal) en la evaluación de detección.
- 10 • ECG de 12 electrodos obtenido en la selección con: PR > 240 ms, QRS > 110 ms y QTc 430 ms, bradicardia (< 50 lpm) o cambios menores clínicamente significativos en la onda ST en el ECG de exploración, o cualquier otro cambio en el ECG de exploración que interferiría con la medición del rango QT.
- Antecedentes de hipotensión ortostática o hipertensión ortostática presente en la selección.
- 15 • Presencia de una afección médica aguda (por ejemplo, diarrea, fiebre, infección viral de las vías respiratorias superiores) dentro de los 14 días posteriores a la primera dosis en este estudio que el investigador considere clínicamente significativa.
- 20 • Presencia o antecedentes de alergias que requieran tratamiento agudo o crónico (excepto rinitis alérgica estacional).
- Síntomas de una enfermedad somática o mental importante en el período de cuatro semanas anterior a la administración del fármaco
- Antecedentes o presencia de ataques de migraña en el último año.
- 25 • Intervenciones quirúrgicas dentro de los 6 meses del estudio.
- Tiene un antígeno de superficie de hepatitis B positivo previo al estudio; anticuerpos contra la hepatitis C (VHC) positivos o ácido ribonucleico (ARN) del VHC detectable; o resultado positivo de anticuerpos contra el VIH.
- 30 • Antecedentes de sensibilidad a los agonistas del receptor 5 - HT_{1B/D} o a la heparina (si la unidad de investigación clínica utiliza heparina para mantener la permeabilidad de la cánula intravenosa).
- Uso de cualquier medicamento recetado (por ejemplo, medicamentos que contengan ergotamina o del tipo ergotamínico (por ejemplo, dihidroergotamina) u otros agonistas del receptor 5 - HT_{1B/D}) o medicamentos sin receta, incluidas vitaminas y suplementos naturales, herbales y dietéticos dentro de los 7 días o 5 la mitad - vive (lo que sea más largo) antes de la primera dosis del medicamento del estudio, o uso de la hierba de San Juan dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio. Sin embargo, el investigador y el equipo de estudio pueden revisar el uso de medicamentos caso por caso para determinar si su uso comprometería la seguridad del
- 35 sujeto o interferiría con los procedimientos del estudio o la interpretación de los datos. Por excepción, el voluntario puede tomar paracetamol o acetaminofén (≤ 2 g/día) o ibuprofeno (1600 mg/día) hasta 48 horas antes de la primera dosis del medicamento del estudio.
- 40 • Sujetos que usan o han usado otros medicamentos recetados sistémicos, o cualquier fármaco (o preparación a base de hierbas) que se sabe que inhibe CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina), CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, quinidina y fluoxetina) o CYP3A (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, indinavir y eritromicina) o inducir CYP1A2 (por ejemplo, rifampicina) o CYP3A (por ejemplo, rifampicina y carbamazepina) dentro de los 28 días anteriores a la dosificación.
- 45 • Historial de abuso o dependencia de drogas dentro de los 12 meses posteriores al estudio.
- Tiene un historial de consumo regular de alcohol con un promedio de > 14 tragos/semana (1 trago (12 g de alcohol) = 5 onzas (150 ml) de vino o 12 onzas (360 ml) de cerveza o 1,5 onzas (45 ml) de licores destilados de 80 grados) dentro de los 6 meses de la visita de selección.
- 50 • Pérdida de 500 ml de sangre o más durante el período de 3 meses antes del estudio, por ejemplo, donador de sangre.
- El sujeto tiene un resultado positivo en la prueba de detección de alcohol u orina antes del estudio. Una lista mínima de drogas que se evaluarán incluye anfetaminas, barbitúricos, cocaína, opiáceos, cannabinoides y benzodiazepinas. (Los resultados falsos positivos sospechosos pueden repetirse a discreción del investigador principal).
- 55 • Participación simultánea en otro estudio de investigación de fármacos o dentro de los 60 días posteriores a la inscripción.
- 60 • Considerado por el Investigador como candidato inadecuado para este estudio.
- 65

Medidas de resultado.

Farmacocinética. Recolección de muestras farmacocinéticas: se recolecta un total de 20 muestras de sangre (6 ml cada una) en los siguientes tiempos: 0 (antes de la dosis), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 minutos, y 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis.

Seguridad/tolerabilidad. Las siguientes evaluaciones y mediciones se realizan antes de la dosificación y/o a rangos periódicos después de la dosificación hasta por 24 horas.

1. Examen físico
2. Signos vitales y peso corporal
3. ECG de 12 electrodos
4. Análisis de sangre para análisis de hematología y bioquímica.
5. Análisis de orina
6. Eventos adversos (EA)
7. Revisión de los medicamentos recibidos que no pertenecen al estudio
8. Evaluación subjetiva de la irritación nasal: un cuestionario, respondido por el sujeto, sobre la presencia de varios síntomas relacionados con la nariz
9. Prueba breve de identificación de olores (B - SIT™), una prueba estandarizada de la función olfativa.
10. Evaluación objetiva de la irritación nasal: un examen de las estructuras de la cavidad nasal y la integridad de la mucosa.
11. Examen endoscópico de la nariz si se observaron anomalías clínicas significativas en cualquiera de las 3 evaluaciones anteriores.
12. Evaluación suicida con la Escala de Calificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C - SSRS).

Principales métodos estadísticos.

Farmacocinética. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calculan tanto para la DHE como para su principal metabolito, la 8' - β - hidroxidihidroergotamina, utilizando un análisis no compartimental estándar:

1. Área bajo las curvas de concentración - tiempo ($AUC_{0-\infty}$ y AUC_{0-t})
2. Concentración plasmática máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$)
3. Tiempo para alcanzar $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$)
4. Semivida terminal ($t_{1/2}$)
5. Constante de velocidad terminal (kel)
6. Relación de AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-t} / 0-\infty$)

Los análisis estadísticos se realizan usando SAS®. Todos los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando los tiempos reales de muestreo de sangre posteriores a la dosis. Cada punto de tiempo se evalúa por separado en relación con el valor de referencia. Se utilizan estadísticas descriptivas [N, media, desviación estándar (DE), mínimo, mediana, máximo y coeficiente de variación (CV)] para resumir los parámetros farmacocinéticos para cada tratamiento.

Los criterios de valoración del estudio son:

1. Farmacocinética y proporcionalidad de dosis de 1 mg, 1,5 mg, 2 mg y 3 mg de DHE en polvo intranasal. La proporcionalidad de la dosis se determinará comparando $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ estimadas a partir de los perfiles de concentración plasmática de DHE y 8' - β - OH - DBE (Tratamientos A a D).
2. Farmacocinética de la solución de 1 mg de DHE administrada por vía subcutánea (Tratamiento E).
3. La biodisponibilidad relativa del polvo intranasal de DHE 1 mg se determinará comparando el AUC_{0-t} , el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{m\acute{a}x}$ del polvo intranasal (Tratamiento A) con los de la solución subcutánea de DHE 1 mg (Tratamiento E).
4. Seguridad y tolerabilidad de DHE en adultos sanos después de la administración de polvo intranasal (Tratamientos A a D).
5. Examen e informe de todas las medidas de seguridad (es decir, eventos adversos, signos vitales y parámetros de laboratorio) para todos los tratamientos en el estudio.

La biodisponibilidad relativa del polvo intranasal de DHE frente a la solución subcutánea se determina examinando el intervalo de confianza del 90 % para las proporciones del grupo de prueba (Tratamiento A) AUC_{0-t} media transformada $\ln$, $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$, relativa a las medias del grupo de referencia (Tratamiento E).

La proporcionalidad de la dosis dentro de los tratamientos A y D se evalúa ajustando las estimaciones de los parámetros transformados por $\ln AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ para ambos niveles de dosis al modelo de potencia. Se derivan pendientes individuales para cada tema. El modelo de potencia se ajusta con $\log$ (dosis) como efecto fijo y sujetos como efecto aleatorio. La pendiente media estimada y los intervalos de confianza del 90 % se construyen para cada parámetro. El criterio principal para la proporcionalidad de la dosis para $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{m\acute{a}x}$ es la inclusión de 1 dentro del rango de los IC, lo que indica que la pendiente no se desvió significativamente de 1.

Seguridad: Los análisis de seguridad se llevan a cabo para la población de seguridad que se define como cualquier voluntario que recibió la medicación del estudio.

Los resultados de los laboratorios de seguridad que incluyen CBC, química y análisis de orina se recopilan al inicio y al final de cada período de tratamiento. Los resultados de los análisis de laboratorio se tabulan utilizando estadísticas descriptivas. Se proporciona una tabulación de los hallazgos anormales/fuera de rango por voluntario y se tabulan los cambios desde el inicio hasta el final del período en todas las variables de laboratorio.

Se obtiene un ECG estándar de 12 derivaciones en la selección, al comienzo y al final de cada período de tratamiento y en la visita de seguimiento de seguridad al final del estudio. Se proporciona una tabulación de los hallazgos anormales/fuera de rango por voluntario y se tabulan los cambios desde el inicio hasta las variables del final del estudio.

3.4 Ejemplo 4: Un estudio aleatorio, abierto, cruzado de 5 vías para evaluar la farmacocinética, la biodisponibilidad, la seguridad y la tolerabilidad de dosis únicas de dihidroergotamina de 0,5 mg y 1 mg de polvo intranasal y de dihidroergotamina de 0,5 mg administradas por vía intravenosa, intramuscular e intranasal como una solución en voluntarios saludables

El estudio descrito en el presente documento está diseñado para determinar el perfil farmacocinético de DHE y su metabolito 8' - hidroxí - DHE, la seguridad y la tolerabilidad de 0,5 mg y 1 mg de polvo intranasal de DHE en sujetos jóvenes sanos y comparar su biodisponibilidad con 0,5 mg de DHE administrado por vía intravenosa, intramuscular o como una solución intranasal.

Metodología. Este es un estudio farmacocinético y de seguridad de un solo centro, de una sola dosis, aleatorizado, abierto, cruzado de 5 vías. Treinta (30) sujetos elegibles, no menos del 40 % ni más del 60 % de cualquier sexo, reciben la medicación del estudio en cada uno de los 5 períodos de tratamiento. Los sujetos se asignan al azar a una de las 5 secuencias de tratamiento de acuerdo con un programa de aleatorización predeterminado. Las 5 secuencias de tratamiento son las siguientes en la Tabla 6:

Tabla 6

Secuencia	Tratamiento Período 1	Tratamiento Período 2	Tratamiento Período 3	Tratamiento Período 4	Tratamiento Período 5
1	A	E	B	C	D
2	B	A	C	D	E
3	C	B	D	E	A
4	D	C	E	A	B
4	E	D	A	B	C
Tratamiento A = DHE 0,5 mg Polvo IN Tratamiento B = DHE 1 mg Polvo IN Tratamiento C = DHE 0,5 mg solución IN Tratamiento D = DHE 0,5 mg solución IM Tratamiento E = DHE 0,5 mg solución IV					

Durante cada período de tratamiento, los sujetos están confinados durante 36 horas aproximadamente. Los sujetos ingresan temprano en la noche antes de la dosificación de cada período de tratamiento (aproximadamente 12 horas antes de la administración del fármaco) y permanecen en la unidad de investigación clínica hasta aproximadamente 24 horas después de la dosis.

El fármaco del estudio se administra por la mañana, después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas. Se extraen múltiples muestras de sangre para el análisis PK durante 24 horas. Se proporciona un almuerzo estándar dentro de las 4 a 5 horas posteriores a la dosificación. Se ofrece una cena estándar aproximadamente a las 18:00 horas.

Hay un período de lavado de no menos de 7 días entre los períodos de tratamiento. La duración del período de lavado se mide desde el último día del período anterior (aproximadamente 24 horas después de la dosis) hasta el día de dosificación del período siguiente.

Se lleva a cabo una visita de seguimiento de seguridad 7 ± 2 días después del último período de tratamiento.

Criterios de inclusión de pacientes. Un sujeto es elegible para su inclusión en este estudio solo si se aplican todos los siguientes criterios:

- Hombres o mujeres jóvenes sanos, de 18 a 45 años (inclusive) de edad al momento de la inscripción, que hayan proporcionado un Consentimiento informado firmado y, si corresponde, una autorización HIPAA.

- Saludable según lo juzgado por un médico responsable sin anomalías clínicamente significativas identificadas en la evaluación médica o de laboratorio, incluido el ECG de 12 electrodos. Un sujeto con una anomalía clínica o parámetros de laboratorio fuera del rango de referencia para este grupo de edad puede ser incluido solo si el investigador considera que el hallazgo no introducirá factores de riesgo adicionales y no interferirá con los procedimientos del estudio.

- Sujetos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 18 y ≤ 32 kg/m².

- Se incluyen mujeres si son posmenopáusicas o esterilizadas; o si están en edad fértil, no están amamantando, tienen una prueba de embarazo negativa, no tienen intención de quedar embarazadas durante el curso del estudio y están usando medicamentos o dispositivos anticonceptivos adecuados durante el curso de este estudio. Los métodos anticonceptivos médicamente aceptables que pueden ser utilizados por el sujeto y/o su pareja son: anticonceptivos orales, inyección o implantes de progestina, condón con espermicida, diafragma con espermicida, DIU, ovulo vaginal espermicida combinado con otro método anticonceptivo de barrera (condón, diafragma), parche hormonal y anillo vaginal, esterilización quirúrgica de su(s) pareja(s) o abstinencia. Las mujeres que usan anticonceptivos orales deben haber comenzado a usar el medicamento al menos 4 semanas antes de la selección. La esterilización quirúrgica de las parejas debe haber ocurrido al menos 6 semanas antes de la selección.

- No fumadores (abstenidos de cualquier uso de tabaco, incluido el tabaco sin humo, parches de nicotina, etc., durante los 6 meses anteriores a la administración del medicamento del estudio).

- Sujetos con mucosa nasal intacta (sin eritema, sin inflamación, sin ulceración, sin hinchazón, sin sangrado, sin atrofia (sequedad local severa y/o formación de costras), sin perforación del tabique y sin otras condiciones nasales que puedan interferir con la dosificación IN.

- Sujetos que estén dispuestos a abstenerse de consumir alcohol durante las 24 horas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio hasta el final del período de muestreo de sangre después del último período de tratamiento.

- Sujetos que estén dispuestos y sean capaces de cumplir con los requisitos del protocolo y sigan las instrucciones del personal de la clínica.

- Sujetos que estén dispuestos a evitar el consumo de productos y jugos de toronja, pomelo y naranja amarga dentro de las 24 horas previas a la dosificación del fármaco del estudio hasta el final del estudio.

Criterios de exclusión de pacientes. Un sujeto no es elegible para su inclusión en este estudio si se aplica alguno de los siguientes criterios:

- Cualquier trastorno clínicamente significativo del sistema nervioso central (por ejemplo, convulsiones), cardíaco, pulmonar, metabólico, renal, hepático o gastrointestinal, o antecedentes de dichos trastornos que, en opinión del investigador, puedan poner al sujeto en un riesgo inaceptable como participante en este ensayo o puede interferir con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos.

- Hallazgos físicos anormales de importancia clínica en el examen de detección o al inicio del estudio que podrían interferir con los objetivos del estudio.

- Antecedentes de reacciones adversas graves o hipersensibilidad a cualquier fármaco, o que se sepa que son alérgicos a cualquiera de los productos de prueba o a cualquier componente de los productos de prueba o antecedentes de hipersensibilidad o reacciones alérgicas a cualquiera de los productos de preparaciones de estudio como se describe en el Folleto del Investigador.

- Valores de laboratorio anormales clínicamente significativos (según lo determinado por el investigador principal) en la evaluación de detección.

- ECG de 12 electrodos obtenido en la selección con: PR > 240 ms, QRS > 110 ms y QTc 430 ms, bradicardia (< 50 lpm) o cambios menores clínicamente significativos en la onda ST en el ECG de exploración, o cualquier otro cambio en el ECG de exploración que interferiría con la medición del rango QT.

- Antecedentes de hipotensión ortostática o hipertensión ortostática presente en la selección.

- Presencia de una afección médica aguda (por ejemplo, diarrea, fiebre, infección viral de las vías respiratorias superiores) dentro de los 14 días posteriores a la primera dosis en este estudio que el investigador considere clínicamente significativa.

- Presencia o antecedentes de alergias que requieran tratamiento agudo o crónico (excepto rinitis alérgica estacional).
 - Síntomas de una enfermedad somática o mental importante en el período de cuatro semanas anterior a la administración del fármaco
 - Antecedentes o presencia de ataques de migraña en el último año.
 - Intervenciones quirúrgicas dentro de los 6 meses del estudio.
 - Tiene un antígeno de superficie de hepatitis B positivo previo al estudio; anticuerpos contra la hepatitis C (VHC) positivos o ácido ribonucleico (ARN) del VHC detectable; o resultado positivo de anticuerpos contra el VIH.
 - Antecedentes de sensibilidad a los agonistas del receptor 5 - HT_{1B/D} o a la heparina (si la unidad de investigación clínica utiliza heparina para mantener la permeabilidad de la cánula intravenosa).
 - Uso de cualquier medicamento recetado (por ejemplo, medicamentos que contengan ergotamina o del tipo ergotamínico (por ejemplo, dihidroergotamina) u otros agonistas del receptor 5 - HT_{1B/D}) o medicamentos sin receta, incluidas vitaminas y suplementos naturales, herbales y dietéticos dentro de los 7 días o 5 la mitad - vive (lo que sea más largo) antes de la primera dosis del medicamento del estudio, o uso de la hierba de San Juan dentro de los 28 días anteriores a la primera dosis del medicamento del estudio. Sin embargo, el investigador y el equipo de estudio pueden revisar el uso de medicamentos caso por caso para determinar si su uso comprometería la seguridad del sujeto o interferiría con los procedimientos del estudio o la interpretación de los datos. Por excepción, el voluntario puede tomar paracetamol o acetaminofén (≤ 2 g/día) o ibuprofeno (1600 mg/día) hasta 48 horas antes de la primera dosis del medicamento del estudio.
 - Sujetos que usan o han usado otros medicamentos recetados sistémicos, o cualquier fármaco (o preparación a base de hierbas) que se sabe que inhibe CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina), CYP2D6 (por ejemplo, paroxetina, quinidina y fluoxetina) o CYP3A (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, indinavir y eritromicina) o inducir CYP1A2 (por ejemplo, rifampicina) o CYP3A (por ejemplo, rifampicina y carbamazepina) dentro de los 28 días anteriores a la dosificación.
 - Historial de abuso o dependencia de drogas dentro de los 12 meses posteriores al estudio.
 - Tiene un historial de consumo regular de alcohol con un promedio de > 14 tragos/semana (1 trago (12 g de alcohol) = 5 onzas (150 ml) de vino o 12 onzas (360 ml) de cerveza o 1,5 onzas (45 ml) de 80 grados licores destilados) dentro de los 6 meses de la visita de selección.
 - Pérdida de 500 ml de sangre o más durante el período de 3 meses antes del estudio, por ejemplo, donador de sangre.
 - El sujeto tiene un resultado positivo en la prueba de detección de alcohol u orina antes del estudio. Una lista mínima de drogas que se evaluarán incluye anfetaminas, barbitúricos, cocaína, opiáceos, cannabinoides y benzodiazepinas. (Los resultados falsos positivos sospechosos pueden repetirse a discreción del investigador principal).
 - Participación simultánea en otro estudio de investigación de medicamentos o dentro de los 60 días posteriores a la inscripción.
 - Considerado por el Investigador como candidato inadecuado para este estudio.
- Medidas de resultado.**
- Farmacocinética:** Recogida de muestras farmacocinéticas: se recoge un total de 20 muestras de sangre (6 ml cada una) en los siguientes momentos: 0 (antes de la dosis e inmediatamente después de la dosis en el brazo IV), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 y 45 minutos, y 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18 y 24 horas después de la dosis.
- Seguridad/Tolerabilidad:** La siguiente evaluación y medidas se llevarán a cabo antes de la dosificación y/o a rangos periódicos después de la dosificación hasta por 24 horas.
- Examen físico
 - Signos vitales y peso corporal
 - ECG de 12 electrodos
 - Análisis de sangre para análisis de hematología y bioquímica

- Análisis de orina

- Eventos adversos (EA)

5 • Revisión de los medicamentos recibidos que no pertenecen al estudio

- Evaluación subjetiva de la irritación nasal: un cuestionario, respondido por el sujeto, sobre la presencia de varios síntomas relacionados con la nariz

10 • Prueba breve de identificación de olores (B - SIT™), una prueba estandarizada de la función olfativa.

- Evaluación objetiva de la irritación nasal: un examen de las estructuras de la cavidad nasal y la integridad de la mucosa.

15 • Examen endoscópico de la nariz si se observaron anomalías clínicas significativas en cualquiera de las 3 evaluaciones anteriores.

- Evaluación suicida con la Escala de Evaluación de la Gravedad del Suicidio de Columbia (C - SSRS).

20 Métodos estadísticos principales (incluido el requisito del número de sujeto requerido):

Farmacocinética. Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calculan tanto para la DHE como para su principal metabolito, la 8' - β - hidroxidihidroergotamina, utilizando un análisis no compartimental estándar:

25 1. Área bajo las curvas de concentración - tiempo ($AUC_{0-\infty}$ y AUC_{0-t})

2. Concentración plasmática máxima observada ($C_{\max}$)

3. Tiempo para alcanzar $C_{\max}$ ($T_{\max}$)

4. Semivida terminal ($t_{1/2}$)

5. Constante de velocidad terminal (kel)

30 6. Relación de AUC_{0-t} a $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$)

Los análisis estadísticos se realizan usando SAS®. Las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos se resumen de forma descriptiva por grupo de tratamiento y punto temporal, según corresponda. Todos los parámetros farmacocinéticos se calculan utilizando los tiempos reales de muestreo de sangre posteriores a la dosis. Cada punto de tiempo se evalúa por separado en relación con el valor de referencia. Se utilizan estadísticas descriptivas [N, media, desviación estándar (DE), mínimo, mediana, máximo y coeficiente de variación (CV)] para resumir los parámetros farmacocinéticos para cada tratamiento.

Los criterios de valoración del estudio son:

40 1. Farmacocinética y proporcionalidad de dosis de DHE 0,5 y 1 mg polvo intranasal. La proporcionalidad de la dosis se determina comparando $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{\max}$ según se estima a partir de los perfiles de concentración de DHE y 8' - β - OH - DBE en plasma (Tratamientos A y B).

45 2. Farmacocinética de la solución de 0,5 mg de DHE administrada por vía intravenosa, intramuscular e intranasal (Tratamientos C, D y E).

3. La biodisponibilidad absoluta y relativa del polvo intranasal de DHE 0,5 mg se determina comparando el AUC_{0-t} , el $AUC_{0-\infty}$ y la $C_{\max}$ del polvo intranasal (Tratamiento A) con los de las soluciones intravenosa, intramuscular e intranasal de DHE 0,5 mg (Tratamientos C, D y E).

50 4. Seguridad y tolerabilidad de DHE en adultos sanos luego de la administración de polvo intranasal (Tratamientos A y B).

55 5. Examen e informe de todas las medidas de seguridad (es decir, eventos adversos, signos vitales y parámetros de laboratorio) para todos los tratamientos en el estudio.

La biodisponibilidad absoluta y relativa del polvo intranasal de DHE frente a la solución intravenosa e intramuscular e intranasal se determina examinando el intervalo de confianza del 90 % para las proporciones del grupo de prueba (Tratamiento A) AUC_{0-t} media transformada por $\ln$, $AUC_{0-\infty}$ y $C_{\max}$, en relación con las medias del grupo de referencia (Tratamientos C, D y E).

La proporcionalidad de la dosis dentro de los tratamientos A y B se evalúa ajustando las estimaciones de los parámetros transformados por $\ln$ $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y $C_{\max}$ para ambos niveles de dosis al modelo de potencia. Se obtendrán pendientes individuales para cada asignatura. El modelo de potencia se ajusta con $\log$ (dosis) como efecto fijo y sujetos como efecto aleatorio. La pendiente media estimada y los intervalos de confianza del 90 % se construyen

para cada parámetro. El criterio principal para la proporcionalidad de la dosis para $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} y C_{max} es la inclusión de 1 dentro del rango de los IC, lo que indica que la pendiente no se desvió significativamente de 1.

Seguridad. Los análisis de seguridad se llevan a cabo para la población de seguridad que se define como cualquier voluntario que recibió la medicación del estudio.

Se enumeran todos los eventos adversos informados durante el estudio, documentando el curso, la gravedad, la posible relación con la medicación del estudio y el resultado. Los términos textuales en los formularios de informes de casos se clasifican según los términos preferidos y la clasificación de órganos del sistema relacionada utilizando el diccionario MedDRA. Los términos preferidos y las clases de órganos del sistema se tabulan por grupo de tratamiento y período de estudio. Todos los eventos adversos informados se resumen por el número de voluntarios que informaron eventos adversos, clasificación de órganos del sistema, término preferido, gravedad y relación con el fármaco del estudio. Todos los eventos adversos se presentan en listados de datos indexados por voluntario.

Los resultados de los laboratorios de seguridad que incluyen CBC, química y análisis de orina se recopilan al inicio y al final de cada período de tratamiento. Los resultados de los análisis de laboratorio se tabulan utilizando estadísticas descriptivas. Se proporciona una tabulación de los hallazgos anormales/fuera de rango por voluntario y se tabulan los cambios desde el inicio hasta el final del período en todas las variables de laboratorio.

Se obtiene un ECG estándar de 12 derivaciones en la selección, al comienzo y al final de cada período de tratamiento y en la visita de seguimiento de seguridad al final del estudio. Se proporciona una tabulación de los hallazgos anormales/fuera de rango por voluntario y se tabulan los cambios desde el inicio hasta las variables del final del estudio.

3.5 Ejemplo 5: Tratamiento de la migraña con formulación de polvo intranasal de dihidroergotamina

La formulación de polvo nasal de DHE está indicada para el tratamiento de inicio rápido de la migraña aguda con o sin aura. Se indica a los pacientes que utilicen el producto cuando tengan una migraña activa. Específicamente, antes del uso, se les indica a los pacientes que se suenen la nariz suavemente para ayudar a abrir las fosas nasales. Si se va a administrar la dosis completa en una sola fosa nasal, se indica al paciente que seleccione la fosa nasal con el mejor flujo de aire. Algunos médicos pueden considerar usar el polvo nasal DHE en su consultorio o en un entorno médico. La cantidad total de DHE en una sola dosis oscila entre 0,1 y 10 mg. Normalmente, un paciente recibe una dosis de aproximadamente 1,0 a 2,0 mg. Se puede administrar al paciente polvo nasal de DHE con o sin cafeína.

Presentación de polvo nasal de DHE. La formulación de polvo nasal de DHE se administra mediante un dispensador. El dispensador consta principalmente de una botella comprimible con una boquilla de aproximadamente media pulgada de largo. La botella exprimible funciona como una bomba y la boquilla, que normalmente sostiene el polvo en su base, también apunta y guía la entrega del polvo hacia la fosa nasal. La botella comprimible se puede configurar como un sistema de administración de dosis única desechable o como un sistema de administración de dosis múltiples. También se puede configurar para que se rellene con el polvo una vez que el dispensador precargado se haya utilizado por completo. El dispensador que contiene la formulación también se puede configurar para administrar cada dosis en una bocanada única o doble sin cebar. El polvo del dispensador se puede administrar en cualquiera de las fosas nasales o en ambas fosas nasales.

Exclusiones. Se indica a los pacientes que no utilicen el producto para prevenir el dolor de cabeza si no tienen síntomas prodrómicos de migraña, como cambios en el estado mental, como irritabilidad o confusión, y signos físicos, como sed o diarrea. Cualquier paciente con migraña que esté embarazada o amamantando, que tenga alguna enfermedad cardiovascular, que tome medicamentos contra el VIH o que tome un antibiótico macrólido como troleandomicina, claritromicina o eritromicina debe evitar el uso de la formulación de polvo nasal DHE. De manera similar, a los pacientes con migraña que toman triptanos se les indica que no usen el polvo nasal de DHE y, a la inversa, a los pacientes que usan el polvo nasal de DHE se les indica que no usen simultáneamente triptanes para el tratamiento de la migraña.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de polvo intranasal en forma de dosis unitaria que comprende:

i) dihidroergotamina (DHE) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg; y

ii) un componente de celulosa microcristalina que comprende al menos el 15 % del peso total de la formulación de polvo intranasal.

2. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1, en la que la formulación se administra usando un dispensador de un solo uso.

3. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el DHE o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10,0 mg.

4. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el DHE o su sal farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 23 % del peso total de la formulación de polvo intranasal.

5. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el DHE o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 18 % del peso total de la formulación de polvo intranasal.

6. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % del peso total de la formulación de polvo intranasal.

7. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de celulosa microcristalina está presente en una cantidad de aproximadamente 50 % - 70 % del peso total de la formulación de polvo intranasal.

8. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 100 µm o menos.

9. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de celulosa microcristalina tiene un diámetro medio de partículas de aproximadamente 30 µm o menos.

10. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el peso total de la formulación de polvo intranasal es aproximadamente: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg.

11. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el peso total de la formulación de polvo intranasal es de aproximadamente 30 mg.

12. La formulación de polvo intranasal de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el DHE o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es mesilato de dihidroergotamina.

13. La formulación de polvo intranasal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso como medicamento.

14. La formulación de polvo intranasal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en el tratamiento de un dolor de cabeza.

15. La formulación de polvo intranasal para uso de la reivindicación 14, en la que el dolor de cabeza es migraña.

16. La formulación de polvo intranasal para uso de la reivindicación 15, en la que el dolor de cabeza es una migraña con aura.

17. La formulación de polvo intranasal para uso de la reivindicación 15, en la que el dolor de cabeza es una migraña sin aura.

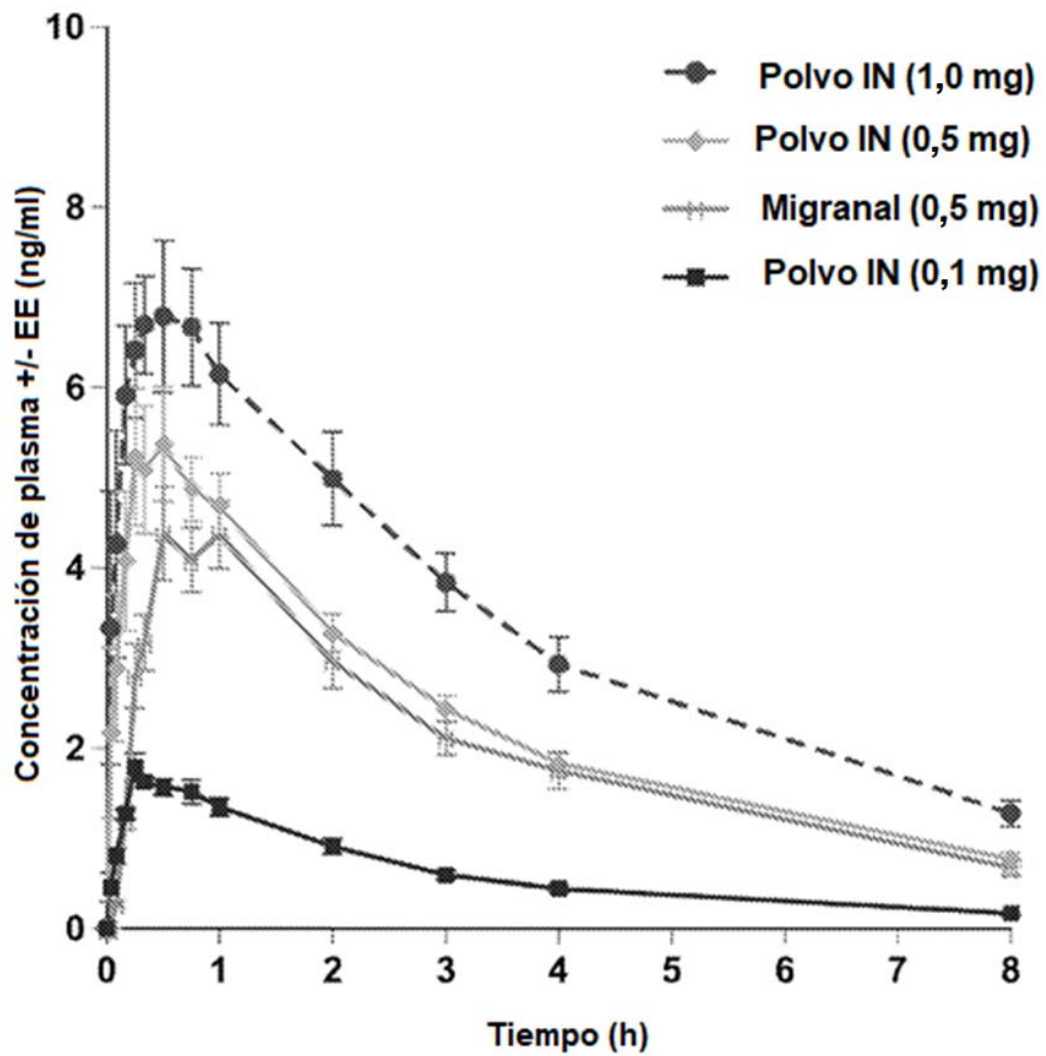
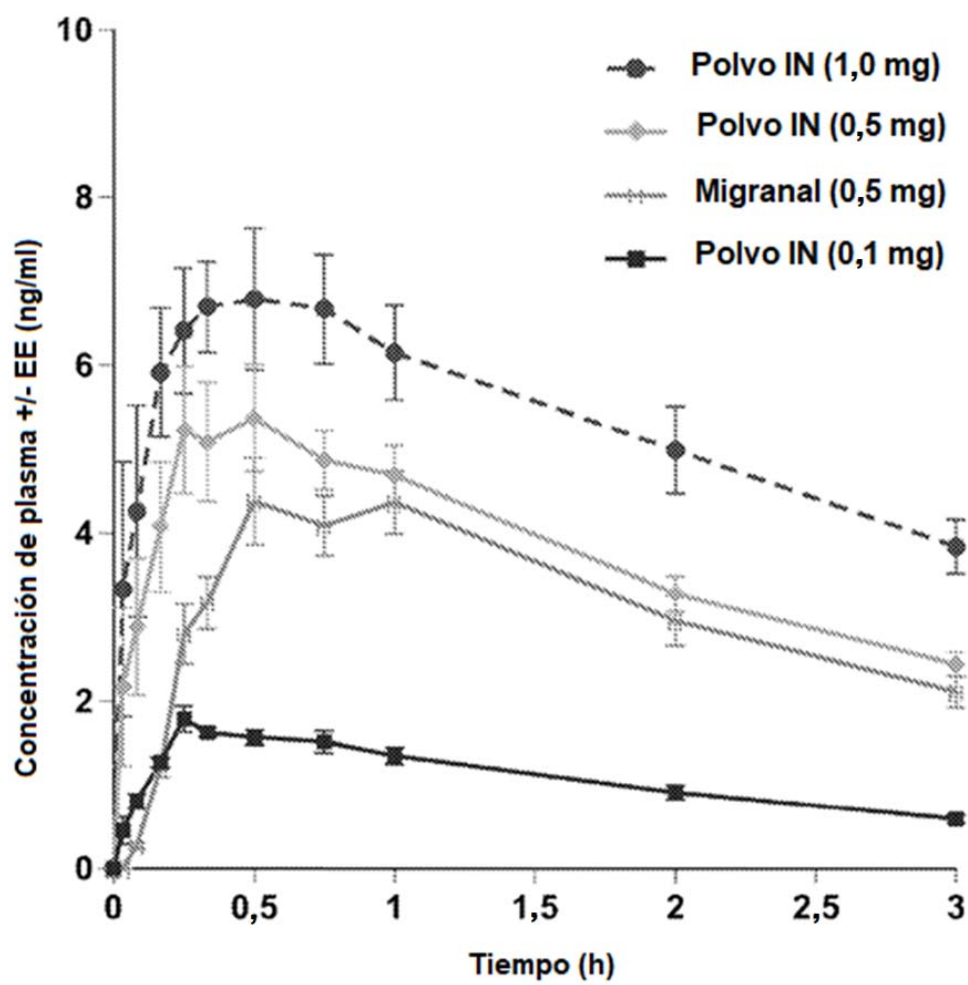


FIGURA 1

**FIGURA 2**

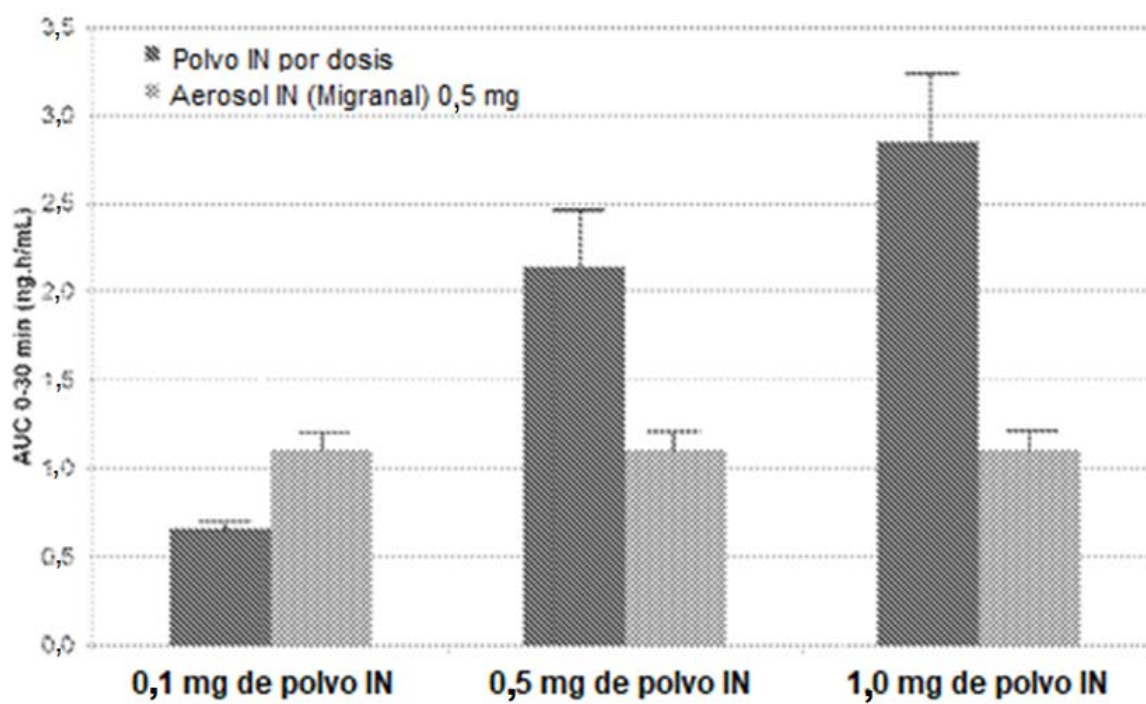


FIGURA 3

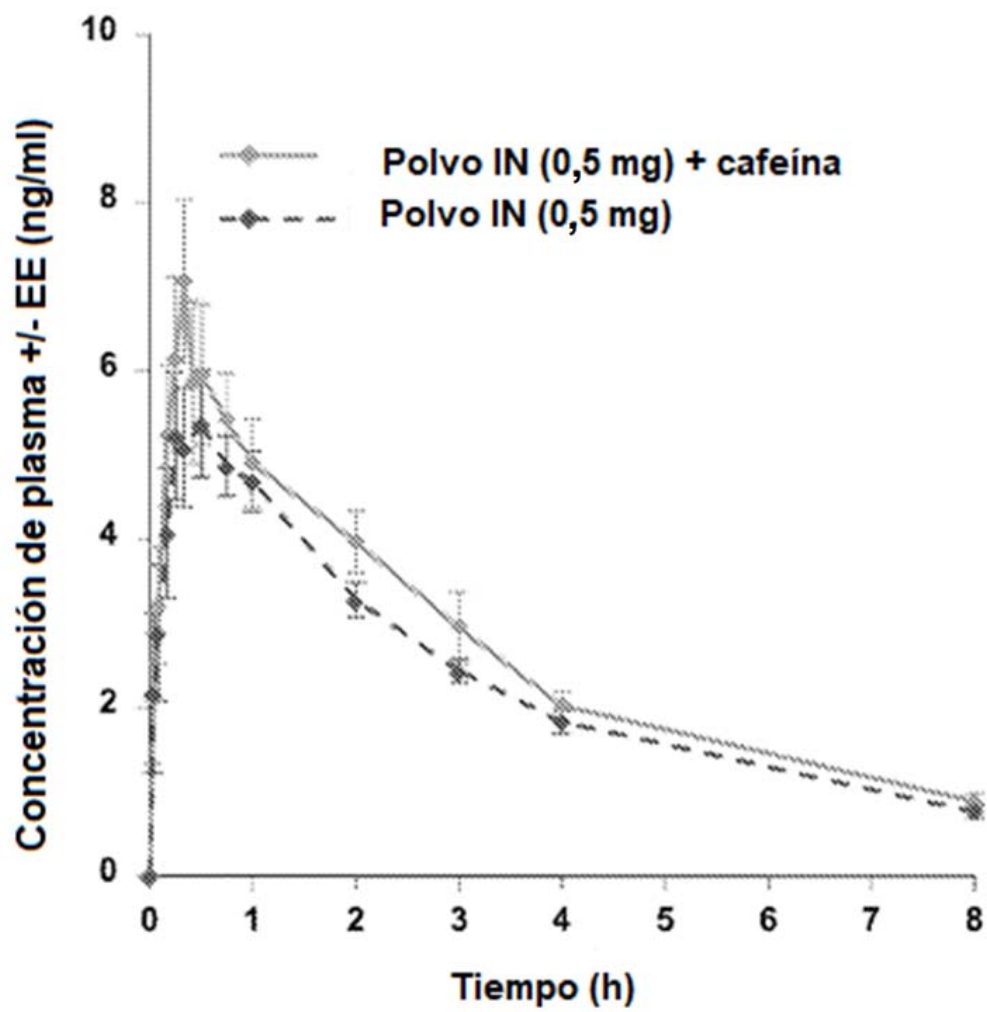


FIGURA 4

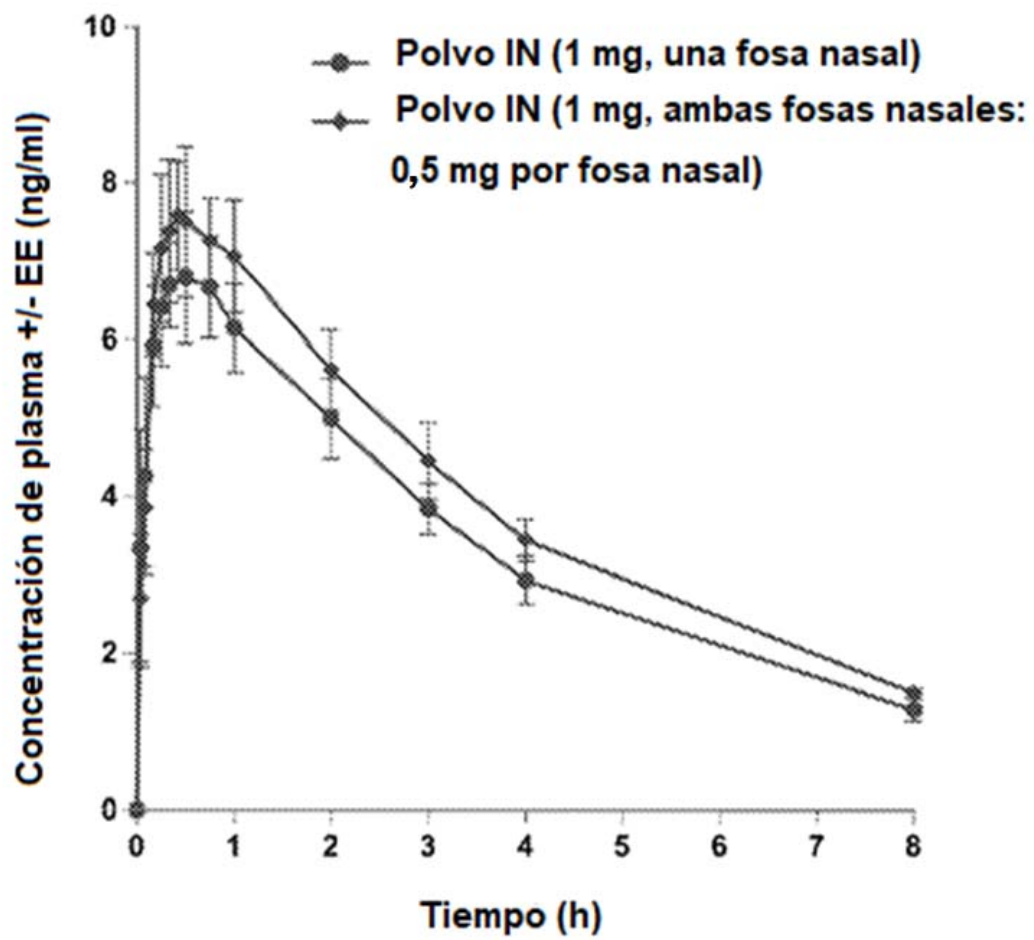


FIGURA 5

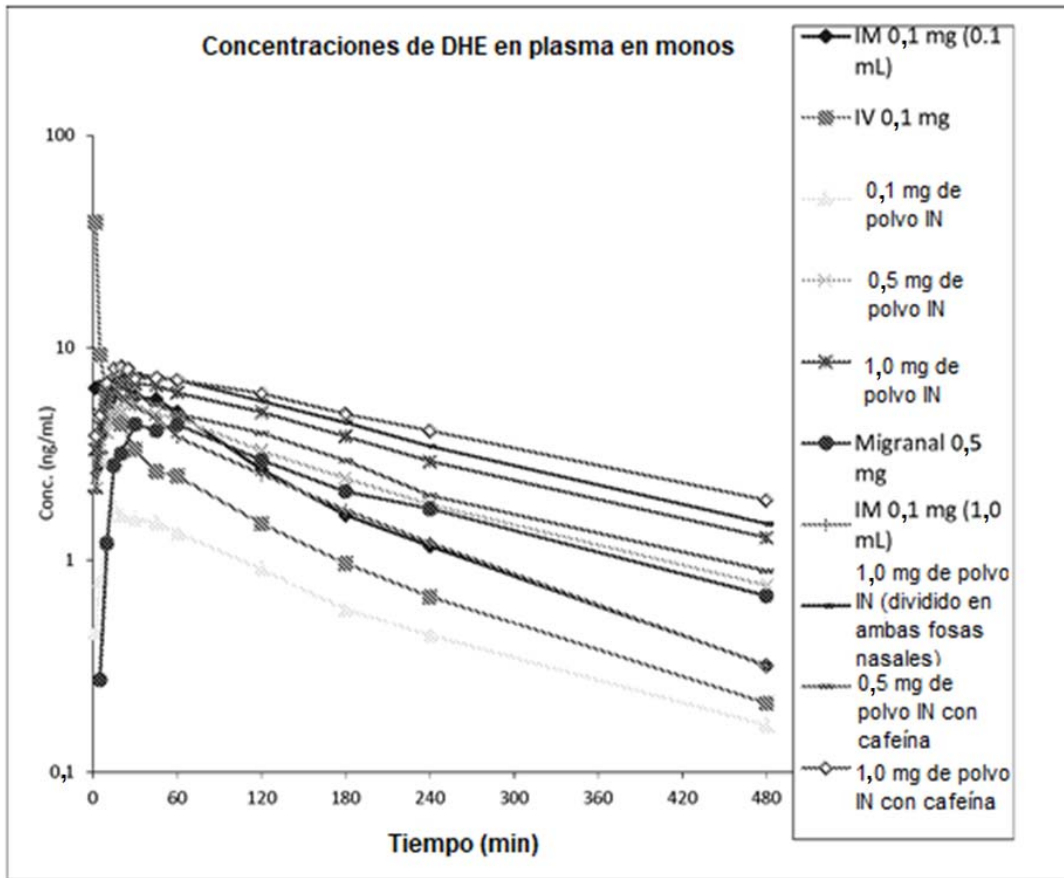


FIGURA 6