

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 282**

51 Int. Cl.:

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2020** **PCT/US2020/027008**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2020** **WO20214452**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2020** **E 20722147 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023** **EP 3955933**

54 Título: **Tratamiento de la migraña**

30 Prioridad:

15.04.2019 US 201962833994 P

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

12.06.2024

73 Titular/es:

VISTAGEN THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
343 Allerton Avenue
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

MONTI, LOUIS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 972 282 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

Tratamiento de la migraña

5 Campo técnico

Esta invención se refiere al tratamiento de la migraña.

Antecedentes técnicos

10 Migraña

De acuerdo con Burstein *et al.*, "Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology", J. Neuroscience, vol. 35(17), págs. 6619-6629 (2015), la migraña es un trastorno de cefalea recurrente que afecta aproximadamente al 15 % de la población durante los periodos de formación y más productivos de sus vidas, entre los 22 y los 55 años. Con frecuencia comienza en la niñez, particularmente alrededor de la pubertad y afecta más a las mujeres que a los hombres (proporción de 3:1 entre mujeres y hombres). Tiende a ser hereditaria y, como tal, se considera un trastorno genético. De acuerdo con el Manual Merck, Versión para profesionales, en línea, <https://www.merckmanuals.com/professional/neurologic-disorders/headache/migraine>, la evidencia basada en la evaluación de los veteranos de los conflictos de Irak y Afganistán sugiere que la migraña puede desarrollarse con frecuencia después de un traumatismo craneoencefálico leve.

En algunos casos, la jaqueca comienza sin signos de advertencia y termina con el sueño. En otros casos, la jaqueca puede estar precedida por una fase premonitoria o prodrómica que puede comenzar hasta 3 días antes del inicio de la jaqueca, permitiendo a los pacientes predecir el inicio de una jaqueca mucho antes de que suceda. Los síntomas premonitorios comunes involucran al hipotálamo, el tronco encefálico, el sistema límbico y ciertas áreas corticales, e incluyen fatiga; euforia; depresión; irritabilidad/ira; antojos de alimentos; estreñimiento; rigidez en el cuello; aumento de los bostezos; y/o sensibilidad anormal a la luz, el sonido y los olores. La jaqueca también puede estar precedida por una fase de aura (observada en aproximadamente el 25 % de los pacientes con migraña) que incluye una variedad de síntomas neurológicos focales mediados corticalmente que aparecen justo antes y/o durante la fase de cefalea. Los síntomas del aura de la migraña se desarrollan gradualmente, presentan fases excitatorias e inhibitorias y se resuelven por completo. Los síntomas positivos (ganancia de función) y negativos (pérdida de función) pueden presentarse como luces centelleantes y escotomas cuando afectan la corteza visual; parestesia y entumecimiento de la cara y las manos cuando afectan la corteza somatosensorial; temblor y debilidad muscular unilateral cuando afectan la corteza motora o los ganglios basales; y dificultad para decir palabras (afasia) cuando afectan el área del habla.

La jaqueca suele ser unilateral, pulsante, se agrava con la actividad física rutinaria y puede durar desde unas horas hasta unos días. A medida que avanza la jaqueca, puede ir acompañada de una diversidad de síntomas autonómicos (náuseas, vómitos, congestión nasal/sinusal, rinorrea, lagrimeo, ptosis, bostezos, micción frecuente y diarrea), síntomas afectivos (depresión e irritabilidad), síntomas cognitivos (déficit de atención, dificultad para encontrar palabras, amnesia transitoria y capacidad reducida para navegar en entornos familiares) y síntomas sensoriales (fotofobia, fonofobia, osmofobia, sensibilidad muscular y alodinia cutánea).

Los niveles fluctuantes de estrógeno son un potente desencadenante de la migraña. Muchas mujeres presentan migraña durante la menarquia, ataques intensos durante la menstruación (migraña menstrual) y ataques que empeoran durante la menopausia. Para la mayoría de las mujeres, las migrañas disminuyen durante el embarazo, pero a veces empeoran durante el primer o segundo trimestre; a menudo empeoran después del parto, cuando los niveles de estrógeno disminuyen rápidamente. Los anticonceptivos orales y otras terapias hormonales ocasionalmente desencadenan o empeoran la migraña y se han asociado con accidentes cerebrovasculares en mujeres que padecen migraña con aura.

Los pacientes con migraña episódica (ME), cefaleas no más de catorce días al mes, pueden desarrollar migraña crónica. La migraña crónica (MC) se diagnostica en pacientes que, en promedio, tienen al menos quince días de cefalea al mes, con cefaleas en al menos ocho de esos días con características de migraña, durante al menos tres meses. Este trastorno de cefalea solía denominarse cefalea combinada o mixta porque tenía características tanto de migraña como de cefalea tensional. Estas cefaleas de MC a menudo se desarrollan en pacientes que abusan de medicamentos para el tratamiento agudo de las cefaleas de ME.

Basándose en el conocimiento actual, las regiones del cerebro relacionadas con la modulación y el procesamiento del dolor incluyen la corteza prefrontal, la corteza cingulada, la corteza insular, el tálamo, los ganglios basales, el cerebelo y la sustancia gris periacueductal. Estudios recientes de imágenes por resonancia magnética (IRM) de alta resolución informan sobre la activación y el aumento de la conectividad funcional del hipotálamo y la amígdala en etapas muy tempranas de los episodios de migraña y proponen al hipotálamo como el sitio de generación de los ataques de migraña. Denuelle *et al.*, "Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks", Headache, vol. 47(1), págs. 1418-1426 (2007), informan sobre un estudio de tomografía por imágenes de positrones (TEP) utilizando H₂¹⁵O de cada siete pacientes con migraña, estudiados durante un ataque de migraña espontáneo, después del alivio de la

cefalea con sumatriptán y durante un intervalo sin ataques de 15 a 60 días después del ataque medido; y se vio una activación significativa en el mesencéfalo, la protuberancia y el hipotálamo durante la cefalea, que persisten después del alivio de la cefalea. Chen *et al.*, "Altered functional connectivity of amygdala underlying the neuromechanism of migraine pathogenesis", *J. Headache Pain*, vol. 18(7), DOI 10.1186/s 10194-017-0722-5 (2017), informan de estudios de resonancia magnética, incluyendo imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) en controles normales (CN) y pacientes con ME y MC; y observaron una mayor conectividad funcional de la amígdala izquierda en la ME y una disminución de la conectividad funcional de la amígdala derecha en la MC en relación con CN, y una mayor conectividad funcional de la amígdala bilateral en la MC en relación con la ME. Concluyeron que la conectividad funcional alterada de la amígdala demostró que la red de dolor neurolímbico contribuye a la patogénesis de la ME y a la cronificación de la MC. Lee *et al.*, "Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study", *J. Headache Pain*, vol. 20(29), DOI 10.1186/s10194-019-0986-z (2019), informan de un estudio de resonancia magnética funcional de pacientes con ME y MC; y concluyen que los pacientes con MC tienen una conectividad funcional más fuerte en la matriz del dolor que los pacientes con ME, que la matriz del dolor está funcionalmente correlacionada con el hipotálamo y el núcleo del rafe dorsal, y que la alteración funcional de la matriz del dolor puede desempeñar un papel en la cronificación de la migraña. May *et al.*, "Hypothalamic regulation of headache and migraine", *Cephalalgia*, vol. 39(13), págs. 1710-1719 (2019), analizan trabajos recientes en el campo y "revisan la evidencia clínica y neurocientífica que coloca al hipotálamo en el centro de la atención científica cuando se analiza la generación de ataques".

Para algunos pacientes, la migraña es una molestia tolerable y poco frecuente. Para otras, es un trastorno devastador que provoca frecuentes períodos de incapacidad, pérdida de productividad y una calidad de vida gravemente perjudicada.

El tratamiento farmacológico de la migraña

El tratamiento de la migraña puede incluir una terapia preventiva dirigida a reducir la frecuencia y/o la gravedad de los ataques de migraña (es decir, inhibir la aparición de la migraña, o de uno o más de sus síntomas, o hacer que las migrañas o los síntomas sean menos intensos cuando se produce un ataque de migraña), y terapia aguda utilizada para interrumpir un ataque de migraña (inhibir la migraña o sus síntomas, y aliviar o paliar la migraña o sus síntomas, cuando se produce un ataque de migraña).

De acuerdo con Kahrman *et al.*, "Migraine and Tension-Type Headache", *Semin. Neurol.*, vol. 38(6), págs. 608-618 (2018), los tratamientos agudos para la migraña se pueden separar en tres clases principales: (1) los analgésicos no específicos (p. ej., paracetamol), (2) analgésicos específicos para la migraña (p. ej., triptanos y cornezuelos del centeno) y (3) tratamiento complementario para otros síntomas asociados (p. ej., antieméticos).

La American Headache Society considera que paracetamol, ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco se "establecen como eficaces para el tratamiento de la migraña aguda" y el ketorolaco como "probablemente eficaz"; y considera que los antieméticos metoclopramida y proclorperazina son "probablemente eficaces". Considera que los triptanos y cornezuelos del centeno se "establecen como eficaces", aunque los triptanos han reemplazado en gran medida a los cornezuelos del centeno debido al perfil de efectos secundarios más problemático y la menor conveniencia de los cornezuelos del centeno; pero los triptanos también pueden provocar vasoconstricción y están contraindicados en personas con enfermedades vasculares como la arteriopatía coronaria, el accidente cerebrovascular isquémico, la arteriopatía periférica y la enfermedad de Raynaud. Finalmente, considera que el butalbital y los opiáceos son "posiblemente eficaces", aunque no se recomiendan para uso rutinario debido al riesgo de dependencia y abuso (véase por ejemplo, Michael J. Marmura *et al.*; *Headache* 2015; 55:3-20).

De acuerdo con "Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults", *Neurology*, vol. 78(17), págs. 1337-1345 (2012), la American Academy of Neurology and American Headache Society considera que los antiepilépticos divalproex sódico, valproato sódico y topiramato tienen "eficacia establecida" como terapia preventiva de la migraña, pero los valproatos pueden provocar una serie de efectos secundarios que incluyen alopecia, molestias digestivas, disfunción hepática, trombocitopenia, temblor y aumento de peso, y está contraindicados en mujeres embarazadas debido al riesgo de teratogenicidad, mientras que el topiramato puede provocar pérdida de peso y efectos adversos en el sistema nervioso central. También se considera que los betabloqueantes metoprolol, propranolol y timolol tienen "eficacia establecida", pero solo se deben utilizar betabloqueantes sin actividad simpaticomimética intrínseca y todos deben evitarse en pacientes con bradicardia, hipotensión, diabetes o asma. Otros betabloqueantes, atenolol y nadolol, se consideran "probablemente eficaces". Los antidepresivos amitriptilina y venlafaxina también se consideran "probablemente eficaces", pero la amitriptilina tiene efectos anticolinérgicos y provoca aumento de peso. También se han probado muchos otros medicamentos de la misma y diferente clase, pero se consideraron "posiblemente eficaces", carecían de datos adecuados, o incluso "se estableció que no eran eficaces" (lamotrigina), "probablemente no eficaces" (clomipramina) o "posiblemente no eficaces" (varios compuestos).

La onabotulinumtoxina A (BOTOX® de Allergan) ha sido aprobada por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la migraña crónica. Un único tratamiento consiste en inyecciones de 0,1 ml (5 unidades) de onabotulinumtoxina A en 31 sitios diferentes en las zonas superficiales de siete áreas musculares diferentes de la cabeza y el cuello. Un curso

inicial de tratamiento implica dos tratamientos con doce semanas de diferencia y se recomienda un nuevo tratamiento cada doce semanas. De acuerdo con las directrices de práctica de la American Academy of Neurology, "Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache", *Neurology*, vol. 86(19), págs. 1818-1826 (2016), la onabotulinumtoxina A "debe ofrecerse como una opción de tratamiento a pacientes con migraña crónica para aumentar la cantidad de días sin cefalea" y "debe considerarse para reducir el impacto de la cefalea en la calidad de vida relacionada con la salud", pero no debe ofrecerse como tratamiento para la migraña episódica.

Como se divulga en la "AHS Consensus Statement: The American Headache Society Position Statement on Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice", *Headache*, vol. 59(1), págs. 1-18 (2019), las opciones preventivas emergentes incluyen anticuerpos monoclonales humanizados contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), con tres agentes aprobados por la FDA de EE.UU.: erenumab (dirigido al receptor del PRGC) y fremanezumab y galcanezumab (dirigidos al ligando del PRGC). Los tres agentes se administran mediante inyección subcutánea cada cuatro semanas y fremanezumab también se puede administrar mediante inyección subcutánea trimestralmente, utilizando tres administraciones de la dosis cada cuatro semanas.

Sin perjuicio de los presentes agentes, todavía existe la necesidad de una terapia eficaz y tolerable para la migraña.

Receptores quimiosensoriales nasales y ferinas

En la mayoría de las especies, incluyendo seres humanos, las células neuroepiteliales en el revestimiento mucoso del receso nasal dorsal y del tabique nasal, incluido el órgano vomeronasal ("OVN", un órgano quimiosensorial bilateral que se encuentra en la mayoría de los vertebrados, incluidos los humanos) tienen receptores quimiosensoriales asociados con la detección de olores y feromonas (véase en general Muller-Schwarze y Silverstein, "Chemical Signals", Plenum Press, Nueva York (1980); Monti-Bloch *et al.*, "Effect of putative pheromones on the electrical activity of the human vomeronasal organ and olfactory epithelium", *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 39(4), págs. 573-582, 1991); Monti-Bloch *et al.*, "The Human Vomeronasal System: A Review", *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, vol. 855, págs. 373-389 (1998)). Los axones de las células neuroepiteliales de los receptores quimiosensoriales nasales, incluyendo el OVN, tienen entrada oligosináptica directa hacia el hipotálamo y a la amígdala límbica del cerebro, mientras que los procesos distales (microvellosidades) tienen receptores quimiosensoriales (Stensaas *et al.*, "Ultrastructure of the human vomeronasal organ", *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 39(4), pág. 553-560 (1991)).

Las supuestas feromonas humanas suministradas al área del tabique nasal se unen a receptores quimiosensoriales locales y desencadenan señales nerviosas que llegan al cerebro induciendo cambios fisiológicos y de comportamiento (Grosser *et al.*, "Behavioral and electrophysiological effects of androstadienone, a human pheromone", *Psychoneuroendocrinology*, vol. 25, págs. 289-299 (2000)). Los análogos sintéticos de feromonas humanas llamados ferinas (sustancias inodoras que se unen a los receptores quimiosensoriales nasales, incluidos los receptores en el VNO) pueden inducir fuertes efectos fisiológicos, farmacológicos y de comportamiento cuando se transportan por el aire a estos receptores a través de las fosas nasales. Esta información está respaldada por varios estudios en voluntarios humanos utilizando RMI y TEP, que muestra que las ferinas activan selectivamente las áreas del cerebro (hipotálamo, sistema límbico, circunvolución del cíngulo, tálamo anterior y corteza prefrontal) donde se integran sus efectos fisiológicos, farmacológicos y conductuales. Los estudios con varias ferinas han demostrado que, dado que los compuestos actúan directamente sobre los receptores quimiosensoriales nasales que están conectados al cerebro mediante circuitos neuronales cortos, la administración de los compuestos provoca un efecto sobre los marcadores fisiológicos (p. ej., respuestas del sistema nervioso autónomo y EEG) en cuestión de segundos a menos de un minuto, y un efecto sobre el comportamiento y en los marcadores de metabolitos neurotransmisores y endocrinos en aproximadamente 10 a 15 minutos.

16 α ,17 α -Epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona

La patente de los EE.UU. N.º 6057439, "Steroids as neurochemical stimulators of the VNO to alleviate symptoms of PMS and anxiety", describe el uso de una serie de ferinas esteroides para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual ("TDPM", también conocido como "síndrome premenstrual" o "SPM") y ansiedad mediante administración al órgano vomeronasal de un individuo que padece esos síntomas. La 16 α ,17 α -Epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se describe en la patente, donde se denomina 16 α ,17 α -epoxiestr-4-en-10 β -ol-3-ona. La patente divulga la síntesis del compuesto y reivindica el compuesto y las composiciones farmacéuticas que lo contienen para aliviar los síntomas del TDPM. La patente de los EE.UU. N.º 6331534, "Steroids as neurochemical stimulators of the VNO to alleviate pain", describe los mismos esteroides para aliviar el dolor mediante administración vomeronasal. La patente de los EE.UU. N.º 8431559, "Treatment of hot flashes", describe una síntesis de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona y el uso de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para aliviar los sofocos mediante administración vomeronasal.

Sumario de la invención

En un primer aspecto, esta invención es el tratamiento de la migraña (tratamiento de individuos que sufren de migraña) mediante la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona.

En otros aspectos, esta invención incluye, por lo tanto:

la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para o para su uso en, el tratamiento de la migraña mediante administración nasal; y formulaciones y dispositivos farmacéuticos que contienen 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para el tratamiento de la migraña mediante administración nasal; la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona tiene una utilidad particular en el tratamiento de la migraña (tratamiento de individuos que padecen migraña); y se espera que tenga las siguientes ventajas sobre los tratamientos convencionales:

- (1) facilidad de administración conservando al mismo tiempo la capacidad para uso agudo;
- (2) rápido inicio del efecto, debido al suministro local directo del compuesto a los receptores quimiosensoriales nasales y la acción en consecuencia. Los agentes antiplaquetarios orales actuales, como otros agentes orales en general, pueden demorar 30 minutos o más para lograr la efectividad terapéutica;
- y
- (3) ausencia de efectos adversos nasales locales y ausencia de efectos sistémicos o toxicidad, debido a la ruta de administración local, el efecto sobre los receptores quimiosensoriales periféricos (nasales) y la ausencia demostrada de biodisponibilidad sistémica, y el efecto sobre el sistema nervioso central mediante la activación de circuitos neuronales cortos (oligosinápticos).

Las realizaciones preferidas de esta invención se caracterizan por la memoria descriptiva y por las características de las reivindicaciones 1 a 15 de esta solicitud, tal como se presentó.

Descripción detallada

Definiciones

La migraña y su tratamiento se describen en las subsecciones tituladas "Migraña" y "El tratamiento farmacológico de la migraña" de los antecedentes de la técnica.

"Que comprende" o "que contiene" y sus variantes gramaticales son palabras de inclusión y no de limitación y pretenden especificar la presencia de componentes, grupos, etapas y similares indicados, pero no excluir la presencia o adición de otros componentes, grupos, etapas y similares. Por tanto, "que comprende" no significa "que consiste en", "que consiste sustancialmente en" o "que consiste solamente en"; y, por ejemplo, una formulación "que comprende" un compuesto debe contener ese compuesto, pero también puede contener otros principios activos y/o excipientes.

"Administración nasal" es la administración a receptores quimiosensoriales nasales humanos, incluidos los receptores del OVN. En un contexto clínico, esto se puede lograr mediante el uso de una sonda diseñada específicamente para administrar la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona prácticamente solo al OVN (la sonda de este tipo también diseñada para medir el efecto sobre el tejido vomeronasal, se describe en Monti-Bloch, Patente de los EE.UU. N.º 5303703, "Combined neuroepithelial sample delivery electrode device and methods of using same"). Más habitualmente, sin embargo, la administración nasal comprende la administración a los conductos nasales de una manera que se dirige deseablemente la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona generalmente hacia los receptores quimiosensoriales nasales, incluidos los receptores del OVN, tal como mediante el uso de tecnología de aerosol nasal convencional utilizada habitualmente para el suministro nasal de esteroides para alergias y asma.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona que, cuando se administra a los receptores quimiosensoriales nasales de un individuo que sufre de migraña, es suficiente para lograr el tratamiento de la migraña, pero la cantidad es insuficiente para tener un efecto sistémico sobre la migraña por absorción en la circulación. El "tratamiento" o "tratar" el trastorno de migraña incluye uno o más de:

- (1) inhibir la aparición de migraña, o de un síntoma de la misma;
- (2) aliviar la migraña, o un síntoma de la misma, cuando aparece, y
- (3) paliar los síntomas de la migraña.

16 α ,17 α -Epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona y su preparación

La preparación de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se describe en la patente de EE.UU. N.º 6057439; y una preparación a partir del esteroide estrona disponible en el mercado fácilmente, 3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, se describe en la patente de los EE.UU. N.º 8431559.

Un experto en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa habilidad y las patentes de los EE.UU. N.º 6057439 y 8431559, en la preparación de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona.

Formulación y administración

La 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona puede administrarse por vía nasal mediante cualquier vía adecuada. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, aplicaciones tópicas (p. ej., de un gel o crema nasal), aerosol nasal, aerosol nasal en polvo, aerosol y similares. Las formulaciones farmacéuticas generalmente serán formulaciones diseñadas para administrar el fármaco a través de membranas mucosas. Pueden encontrarse formulaciones adecuadas para cada uno de estos métodos de administración, por ejemplo, en Gennaro, ed., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20 ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, Pensilvania, (2003). Las formulaciones típicas preferidas serán soluciones acuosas para aerosol nasal y contendrán 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona y agua, normalmente, también contendrá uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para aumentar la solubilidad acuosa de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona, tales como alcoholes y glicoles (por ejemplo, etanol y propilenglicol) y tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno (20 sorbitán))), y también pueden contener uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como tampones, conservantes (antioxidantes, agentes quelantes, etc.), tonificantes, potenciadores de la viscosidad (dextranos, ciclodextrinas, polivinilpirrolidonas, polietilenglicoles, etc.), y similares, tales como los conocidos para soluciones acuosas para aerosol nasal. Los dispositivos de suministro adecuados para estas formulaciones son las bombas de aerosol nasal de dosis medidas de uso común para el suministro nasal de esteroides para alergias y asma. Varios fabricantes producen bombas de este tipo, por ejemplo, Aptar. Los volúmenes de líquido deben ser tales que la formulación se suministre eficientemente sin exceder el volumen de retención nasal, y que un exceso fluya de vuelta a los senos nasales o gotee desde la nariz, y se ha considerado que 100 μ l es un volumen conveniente, aunque también serán satisfactorios volúmenes mayores o menores (se ha probado satisfactoriamente un volumen de 50 μ l). De manera deseable, las formulaciones de solución acuosa y los dispositivos de suministro utilizados para suministrarlas se elegirán para lograr la máxima retención de la formulación pulverizada dentro de los conductos nasales, por ejemplo, eligiéndolas de manera que el tamaño medio de las gotitas pulverizadas esté entre aproximadamente 30 y 50 micrómetros. Para formulaciones en polvo, generalmente se considera adecuado un tamaño de partícula de entre aproximadamente 50 y 100 micrómetros.

Las formulaciones de solución acuosa ilustrativas incluyen las dos formulaciones analizadas en el Ejemplo 4 a continuación. Otra formulación ilustrativa es la siguiente:

Componente	Cantidad	Grado
16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona	16 μ g/ml	NCF
etanol	2 % v/v	USP
propilenglicol	3 % v/v	USP
polisorbato 80	0,5 % p/v	USP
cloruro de benzalconio 50 %	0,001 % v/v	USP
agua estéril para inyección (API)	hasta 100 %	USP

Un experto en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa habilidad y esta divulgación, para preparar formulaciones y sistemas de suministro adecuados de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para administración nasal.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona, cuando se administra en una formulación de aerosol nasal del tipo anterior, es de aproximadamente 0,8 a 19,2 μ g por administración, preferentemente de 1,6 a 9,6 μ g por administración, por ejemplo, aproximadamente 1,6 μ g, 3,2 μ g o 6,4 μ g por administración. Para una concentración de 16 mg/l (16 ppm) de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en la formulación, cada administración de 1,6 μ g equivaldría, por tanto, a 100 μ l de la formulación, convenientemente una única administración de 100 μ l en una fosa nasal, cada administración de 3,2 μ g serían 200 μ l de la formulación, convenientemente una única administración de 100 μ l a cada fosa nasal; y cada administración de 6,4 μ g serían 400 μ l de la formulación, convenientemente dos administraciones de 100 μ l a cada fosa nasal. Se espera que no más de un pequeño porcentaje de esta dosis llegue realmente a los receptores quimiosensoriales nasales y al OVN, de modo que las cantidades terapéuticamente eficaces cuando se administran esencialmente solo a los receptores quimiosensoriales nasales serán quizás 20 veces menores. Un experto en la materia no tendrá ninguna dificultad, considerando esa habilidad y esta divulgación, para determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para otras formulaciones. Estas dosis, tanto nasal como vomeronasal directa/a los receptores quimiosensoriales nasales, están muy por debajo de cualquier nivel que provocaría un efecto sistémico distinto de aquellos mediados a través de los receptores quimiosensoriales nasales, incluidos los receptores del OVN.

La respuesta farmacológica inicial a la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona tiene lugar muy rápidamente, normalmente, entre segundos y un minuto después de la administración. Una respuesta farmacológica más completa se produce un poco más lentamente; pero se espera un efecto sobre la migraña (o sobre

uno o más síntomas de la migraña) en un plazo de 5 a 15 minutos. Debido al rápido inicio del efecto y la seguridad de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona administrada por vía nasal, se espera que el compuesto pueda administrarse según sea necesario, por ejemplo, inmediatamente cuando un individuo siente el inicio de un episodio de migraña (como un pródromo o un aura), para inhibir preventivamente el episodio de migraña, o cuando el individuo percibe un síntoma verdadero de un episodio de migraña (tales como cefalea u otros síntomas descritos en la subsección titulada "Migraña" de los antecedentes de la técnica) para aliviar y paliar los síntomas de ese episodio. Se espera que el compuesto pueda administrarse más de una vez, tal como durante un período de algunos días, si se administra por primera vez cuando se produce un pródromo para continuar previniendo o minimizando la migraña o un síntoma de la misma, mediante administración programada a lo largo del día, tal como de 2 a 6 veces/día, por ejemplo, de 3 a 5 veces/día, tal como 4 veces/día. Esta administración programada puede realizarse en un programa uniforme, por ejemplo, a las 8 a. m., al mediodía, a las 4 p. m. y a las 8 p. m. (para la administración 4 veces al día), o en un programa no uniforme donde se selecciona la administración para maximizarla en el momento en que la aparición esperada de síntomas de migraña es más frecuente o más intensa, ya sea en la población con síntomas de migraña o en el individuo tratado. Por lo tanto, por ejemplo, la administración podría ser a las 9 a.m., 3 p. m., 5 p. m. y 8 p. m. (nuevamente 4 veces al día) para maximizar la administración en el momento en que la aparición esperada de los síntomas sea más frecuente. Por supuesto, incluso si se utiliza la administración programada, es posible administrar el compuesto según sea necesario si aún se experimentan síntomas. Sin embargo, debido a su rápida acción, se contempla que no será necesario su uso crónico: el tratamiento puede interrumpirse cuando el individuo ya no siente un síntoma de migraña o el riesgo de sufrir una migraña, y reanudarse cuando sea necesario.

También, debido al rápido inicio del efecto de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona administrada por vía nasal, se espera que el compuesto pueda administrarse como complemento de la terapia antiatacaca convencional (p. ej., oral o inyectable). Por ejemplo, puede usarse como medicamento de "rescate" en personas que pueden aún sufrir un episodio de un síntoma de migraña incluso mientras reciben terapia antiatacaca convencional, para aliviar y paliar los síntomas de ese episodio según sea necesario.

Por lo tanto, la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona administrada por vía nasal se puede utilizar de forma aguda o intermitente, y sola o en combinación con la terapia antiatacaca convencional, en el tratamiento de la migraña.

Ejemplo 1: Estudios electrofisiológicos con 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona

La 16 α ,17 α -Epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona indujo corrientes internas en neuronas quimiosensoriales nasales humanas aisladas y despolarización electrotónica de la mucosa quimiosensorial del tabique nasal: el primer evento en quimiotransducción en receptores periféricos. La amplitud de esta respuesta aumentó dependiendo de la concentración del compuesto, con una respuesta máxima en 10⁻⁷ a 10⁻⁶ M. *In vitro*, no hubo actividad agonista o antagonista sobre los receptores de glucocorticoides, estrógenos, andrógenos, progestina, tampoco había ninguna afinidad por los receptores de indolamina, monoaminas, canales iónicos, receptores, péptidos, opiodes, neurotransmisor glutamato, hormonas esteroides o receptores de glucocorticoides, lo que sugiere que el compuesto ejerce sus efectos a través de receptores específicos que son diferentes de los otros sitios de unión descritos.

Ejemplo 2: Estudios preclínicos con 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona

Los estudios de toxicidad aguda y de dosis múltiples (28 días) en ratas, ratones, conejos y perros con dosis únicas (hasta 100 μ g/rata, 400 μ g/conejo, 600 μ g/perro) y repetidas (hasta 50 μ g/rata/día, 300 μ g/perro/día) en dosis nasales y únicas (hasta 2,5 mg/kg en ratas, ratones, conejos) y dosis intravenosas repetidas (hasta 2,5 mg/kg/día en ratas y conejos) de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona demostraron que el compuesto era bien tolerado en todas las especies que se sometieron a prueba, sin muertes ni signos clínicos adversos o efectos observados sobre los parámetros de laboratorio o patología.

Las pruebas de genotoxicidad no revelaron evidencia de potencial mutagénico o clastogénico del compuesto cuando se examinaron en el ensayo de mutación inversa de Ames y la prueba de micronúcleos en médula ósea *in vivo*. Los estudios de toxicidad reproductiva en conejas preñadas no revelaron efectos adversos sobre los parámetros maternos o de la camada atribuibles al compuesto en dosis intravenosas de hasta 2,5 mg/kg/día administradas durante el período de organogénesis. Los estudios farmacocinéticos preclínicos con el compuesto demostraron una exposición sistémica muy baja cuando el compuesto se administró mediante dosis nasales repetidas o únicas y crecientes hasta 100 μ g/rata, 400 μ g/conejo, 600 μ g/perro. Cuando se administraron a ratas, conejos o perros en dosis intravenosas únicas repetidas de hasta 2,5 mg/kg, las concentraciones plasmáticas del compuesto generalmente fueron proporcionales a la dosis y disminuyeron rápidamente.

Ejemplo 3: Estudios preliminares en seres humanos con 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona (predictivo de eficacia)

Los descubrimientos preliminares mostraron que la administración nasal de cantidades de microgramos de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona a voluntarios humanos de ambos sexos indujo una activación dependiente de la concentración del electrograma registrado en la superficie de la mucosa quimiosensorial nasal. La dosis media efectiva de este efecto fue de 0,087 μ g. El electrograma inducido durante la administración nasal de 1,6 μ g de 16 α ,17 α -epoxi-

10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona fue seguido rápidamente (latencia de 5-10 segundos) por una modulación de la actividad de reflejos integrada en el sistema límbico, el hipotálamo y la corteza cerebral. Hubo un aumento significativo de la amplitud de la profundidad del ciclo inspiratorio de la respiración y una disminución de la frecuencia respiratoria dentro del intervalo fisiológico, un aumento de la amplitud de la conductancia de la piel medida como actividad electrodérmica o reflejo dermolímbico de la superficie de la palma del cuarto y quinto dedo, una disminución del tono del músculo esquelético (relajación) medida a partir del electromiograma registrado transdérmicamente desde los músculos del mentón, y disminución de la temperatura central del cuerpo registrada desde el canal auditivo externo. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca.

Los efectos de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona sobre los parámetros fisiológicos se explican a continuación:

(a) la disminución de la frecuencia respiratoria y el aumento de la profundidad de la respiración son el resultado de una disminución de la resistencia de las vías respiratorias inducida por la dilatación bronquiolar. La 16 α ,17 α -Epxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona disminuyó el tono del sistema parasimpático, lo que dio como resultado un aumento de la actividad simpática y la estimulación de receptores adrenérgicos β_2 en el músculo liso de los bronquiolos que indujeron la broncodilatación;

(b) el aumento de la amplitud de la conductancia de la piel es el resultado del aumento de las secreciones de la piel, que se producen por preponderancia del tono del sistema nervioso simpático (o disminución del tono parasimpático);

(c) la disminución de la temperatura corporal se explica por una mayor actividad del hipotálamo posterior (adrenérgico) y una disminución del tono parasimpático (hipotálamo anterior). Este efecto también se demostró en mujeres menopáusicas como una disminución en la cantidad, la gravedad y la molestia de los sofocos después de la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona; y (d) se indujo una disminución del tono muscular o la relajación a través de las conexiones neurales eferentes límbicas-hipotalámicas con las áreas corticales.

Ejemplo 4: Estudios clínicos en seres humanos con 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona (predictivo de eficacia y seguridad)

En un grupo de 14 mujeres en edad reproductiva, la administración nasal de un aerosol nasal que contenía 0,5 μ g de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona por administración (administración mediante una bomba de aerosol nasal Aptar de 50 μ l de una solución acuosa de 10 μ g/ml de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona con 2 % de propilenglicol y 2 % de etanol), en comparación con el vehículo solo, indujo disminuciones estadísticamente significativas en la frecuencia respiratoria, el tono del músculo esquelético, el reflejo cutáneo galvánico y la temperatura corporal central; así como un aumento no estadísticamente significativo de la frecuencia cardíaca.

En otro estudio, también en mujeres en edad reproductiva, el suministro nasal de un aerosol nasal que contenía 1,6 μ g de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona (una administración por fosa nasal mediante una bomba de aerosol nasal Aptar de 50 μ l de una solución acuosa de 16 μ g/ml de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona con 2 % de propilenglicol y 2 % de etanol) indujo una rápida disminución (latencia de 0,5 a 4 minutos) en la temperatura corporal central de $1 \pm 0,23$ °C que persistió durante $9 \pm 2,5$ minutos. También cambió el tono del sistema simpatoadrenérgico (según lo evaluado midiendo la arritmia sinusal fisiológica) dentro de los 5 minutos posteriores a la administración, y el efecto persistió durante 15 a 20 minutos.

En una prueba aleatorizada, con doble enmascaramiento, controlada con placebo en mujeres diagnosticadas con TDPM, la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona indujo mejoras significativas en la salud hipotalámica (fatiga, irritabilidad, antojo de alimentos), sistema límbico (cambios de humor, depresión, falta de interés) y síntomas conductuales corticales (cefalea, tensión). Estas mejoras aparecieron dentro de los 30 minutos posteriores a la administración nasal de dosis única de la formulación y persistieron durante aproximadamente 5 horas. Debido al excelente perfil de seguridad de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona y la ausencia de exposición sistémica demostrada en un estudio de biodisponibilidad farmacocinética, la medicación se repitió hasta 6 veces al día. No se informaron eventos adversos graves y los efectos secundarios fueron mínimos y similares a los de la administración del placebo.

Por tanto, la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona a partir del inicio de los síntomas conductuales del TDPM (similar a los pródomos de la migraña) activa los circuitos neuronales en las áreas límbicas-hipotalámicas del cerebro que mejoran el funcionamiento conductual (cambios de humor, irritabilidad, tensión, estrés). Esto previene el aumento del tono del sistema parasimpático y la liberación de moléculas vasoactivas y nociceptivas de los vasos meníngeos, dando como resultado la desactivación de la vía trigeminovascular.

Estos efectos, incluyendo especialmente una disminución de la tensión del músculo esquelético, una disminución de la frecuencia de eventos del reflejo cutáneo galvánico y una disminución de la fatiga, la cefalea, la tensión, la depresión, la irritabilidad/la ira, la anhedonia y los antojos de comida, son predictivos de la eficacia y seguridad de la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en el tratamiento de la migraña.

Ejemplo 5: Estudios clínicos en seres humanos con 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en pacientes con migraña (que demuestran la eficacia y seguridad)

- 5 En un estudio exploratorio con enmascaramiento simple, un sujeto de control y dos sujetos con migraña crónica (diagnosticada de acuerdo con la *International Classification of Headache Disorders*, 3.^a edición) con antecedentes de ataques de migraña regulares que duran normalmente, de uno a tres días, participaron en dos sesiones de estudio idénticas con una semana de diferencia, y a los sujetos con migraña se les indicó que participaran durante el primer día de un ataque de migraña. Cada sujeto recibió una evaluación inicial utilizando la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), una escala de calificación administrada por un facultativo desarrollada para cuantificar la gravedad de la
- 10 sintomatología de ansiedad y la Escala de calificación de depresión de Hamilton (HAM-D), una escala de calificación administrada por un facultativo desarrollada para cuantificar la gravedad de la depresión; y se le pidió que evaluara su dolor de migraña utilizando una escala de referencia visual (ERV) de 6 puntos, siendo 0 = sin dolor, 1 = dolor leve, 2 = dolor moderado, 3 = dolor intenso, 4 = muy intenso, 5 = el dolor más intenso imaginable. A continuación, cada sujeto fue tratado con una única administración nasal de una formulación de placebo durante la primera sesión del estudio,
- 15 y con una única administración nasal de 6,4 μ g de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona durante la segunda sesión de estudio. Después de 15 minutos, a cada sujeto se le pidió que volviera a evaluar su nivel de dolor y se le realizó una IRMf en estado de reposo. A continuación, fueron reevaluados con las escalas de HAM-A y HAM-D. El estudio prevé contar con un total de 30 sujetos.
- 20 El sujeto de control fue una mujer de 35 años que no sufría de migraña, ansiedad ni depresión; los dos sujetos con migraña eran una mujer de 38 años (con antecedentes de 14 años de migraña, 19 días/mes de cefalea de los cuales 9 días/mes eran intensos, migraña con aura, ansiedad y depresión) y un hombre de 41 años (con antecedentes de 5 años de migraña, 13 días/mes de cefalea de los cuales 4 días/mes eran intensos y depresión).
- 25 Los tres sujetos toleraron la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona nasal y no se informaron efectos secundarios o efectos adversos. Aunque ambos sujetos con migraña mostraron ansiedad y depresión leves al ingresar, la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona nasal mejoró significativamente las puntuaciones de ansiedad ($p < 0,01$) y hubo una tendencia de mejora en las puntuaciones de depresión en ambos sujetos, pero no alcanzó a ser significativa estadísticamente. La 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona nasal produjo una mejora significativa en las
- 30 puntuaciones de intensidad de la cefalea en los sujetos con migraña evaluados mediante la ERV, con una disminución media de 2,5 respecto al placebo ($p < 0,01$). Los pacientes con migraña mostraron una mejora en la conectividad funcional de las áreas del cerebro estudiadas: en relación con el placebo, la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona nasal disminuyó la conectividad funcional del hipotálamo con la circunvolución orbitaria anterior, la circunvolución orbitaria medial derecha y la protuberancia, aumentó la conectividad funcional de la amígdala con el lóbulo occipital anterior y el lóbulo occipital medio derecho, disminuyó la conectividad funcional del tálamo derecho con la corteza orbitofrontal izquierda, el lóbulo parietal superior, la corteza insular izquierda y la corteza motora primaria izquierda, y aumentó la conectividad funcional con la corteza somatosensorial izquierda; lo que representa una tendencia hacia los valores del sujeto de control saludable.
- 35
- 40 Estos efectos, incluyendo especialmente la disminución del dolor, la ansiedad y la depresión, de la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona demuestran la eficacia y seguridad de la administración nasal de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona en el tratamiento de la migraña.

REIVINDICACIONES

1. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso en el tratamiento de un individuo que sufre de migraña mediante administración nasal.
- 5 2. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la administración nasal incluye la administración vomeronasal.
- 10 3. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el individuo es un hombre.
4. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el individuo es una mujer.
- 15 5. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra al inicio de un síntoma de migraña.
- 20 6. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra al inicio de un pródromo o aura de migraña.
7. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra al inicio de un pródromo de migraña.
- 25 8. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra al inicio de un aura.
9. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra según un programa durante el día.
- 30 10. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra de 2 a 6 veces por día, tal como de 3 a 5 veces por día, por ejemplo, 4 veces por día.
- 35 11. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, donde la administración de la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se elige para maximizar la administración en el momento en que la aparición esperada de síntomas de migraña es más frecuente o más intensa en la población con síntomas de migraña, o en el individuo que está siendo tratado.
- 40 12. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona se administra en una formulación farmacéutica.
13. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la formulación farmacéutica es un aerosol nasal, tal como una solución acuosa de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona.
- 45 14. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el contenido de 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona del aerosol nasal es de 0,8 μ g a 19,2 μ g por administración, tal como de 1,6 μ g a 9,6 μ g por administración, por ejemplo, 1,6 μ g, 3,2 μ g o 6,4 μ g por administración.
- 50 15. 16 α ,17 α -epoxi-10 β -hidroxiestr-4-en-3-ona para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la migraña se asocia con un traumatismo craneoencefálico previo.