

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 082**

51 Int. Cl.:

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 31/48 (2006.01)

A61K 9/72 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 11191794 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2425820**

54 Título: **Método de administración terapéutica de DHE para permitir el rápido alivio de migraña mientras que se minimiza el perfil de efectos secundarios**

30 Prioridad:

11.02.2007 US 900850 P

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

17.06.2015

73 Titular/es:

**MAP PHARMACEUTICALS INC (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

**COOK, ROBERT O.;
SHREWSBURY, STEPHEN B.;
RAMADAN, NABIH y
ARMER, THOMAS A.**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 538 082 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

Método de administración terapéutica de DHE para permitir el rápido alivio de migraña mientras que se minimiza el perfil de efectos secundarios

5

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere al tratamiento de migraña. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de migraña y síntomas relacionados, mientras que se minimizan los efectos secundarios, o efectos adversos, asociados a la administración de medicaciones que alivian síntomas de la migraña. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen dihidroergotamina (DHE) para su uso en métodos en los que estas composiciones farmacéuticas se administran a pacientes para el tratamiento de jaquecas sin efectos secundarios.

15 **Antecedentes de la invención**

La migraña es la cefalea más común que hace que los pacientes consulten a un médico. Según el Estudio Americano de Migraña II, aproximadamente 28 millones de personas en los Estados Unidos de 12 de años de edad y mayores (aproximadamente el 13 por ciento de la población) padecen cefaleas que se ajustan a la definición médica de migraña establecida por la Sociedad Internacional de la Cefalea. Esto se corresponde con un jaquecoso en cada cuatro hogares americanos. El porcentaje de pacientes cuyas cefaleas se ajusta a la definición médica de migraña que están siendo diagnosticados ha aumentado en comparación con hace una década. La mayoría de todos los jaquecosos (53 por ciento) caracterizan su dolor como el causante de tanto grave alteración como que les obliga a retirarse a sus camas algunas veces durante días. No ha habido cambios espectaculares en la forma en la que los médicos abordan el tratamiento de la migraña en los últimos 10 años (Lipton RB et al., Headache, (2001) 41:638-645, 646-657).

Se ha desarrollado una regla de decisión clínica de Identificación de Migraña (ID Migraña) de tres puntos para el diagnóstico de migraña (Stewart WF et al., Neurology 1994; 44(6 suppl 4):S17-23.) Una migraña es un tipo de cefalea primaria que algunas personas tienen repetidamente con el tiempo. Las migrañas son diferentes de otras cefaleas debido a que se producen con síntomas tales como náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz. En la mayoría de las personas, se siente un dolor pulsátil solo en un lado de la cabeza. Las migrañas se clasifican como tanto "con aura" como "sin aura". Un aura es un grupo de síntomas neurológicos, normalmente trastornos visuales, que sirven de señal de aviso. Los pacientes que tienen auras normalmente ven un destello de luces brillantemente coloreadas o parpadeantes poco antes de empezar el dolor por cefalea. Sin embargo, la mayoría de las personas con migrañas no tienen tales señales de aviso.

Se han propuesto múltiples agentes humorales como el principal factor en migraña. Éstos incluyen serotonina, histamina, prostaglandinas, factores de plaquetas, endorfinas y neuropéptidos vasoactivos. La etiología de la migraña se ha estudiado por muchos investigadores. La presente investigación ya no soporta completamente el mecanismo vasodilatador/vasoconstrictor de la cefalea vascular, es decir, la dilatación arterial produce dolor y la constricción es igual al alivio. La investigación también ha implicado ahora una inflamación estéril, que posiblemente se produce en la duramadre, como el factor causante del dolor de cabeza vascular. Un desencadenante conocido activa axones trigéminos perivasculares, que liberan neuropéptidos vasoactivos (sustancia P, péptido relacionado con el gen calcitonina, etc.). Estos agentes producen la inflamación local, es decir, vasodilatación, extravasación de plasma, desgranulación de mastocitos que produce transmisión de impulsos al tronco encefálico y centros mayores que a su vez se registran como dolor de cabeza (Moskowitz, M.A. (1992) Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. Trends Pharmacol. Sci. 13, 307-311).

La terapia de la migraña es tanto profiláctica como sintomática. Puede seleccionarse medicación profiláctica para un paciente que tiene dos a cuatro o más cefaleas por mes, si son suficientemente graves para interferir con las actividades diarias. Los beta-bloqueantes tales como propranolol (INDERAL[®]) son los más comúnmente usados. Otras medicaciones frecuentemente usadas incluyen antagonistas de la serotonina tales como maleato de metisergida (SANSERT[®]), bloqueantes de los canales de calcio (VERAPAMIL[®]), amitriptilina (ELAVIL[®]) y preparaciones de ergotamina con alcaloides de belladona y fenobarbital. Todas estas medicaciones tienen efectos secundarios significativos que incluyen sedación, pérdida de energía y dinamismo, sequedad de boca, estreñimiento, aumento de peso y calambres y molestias gastrointestinales. Para el tratamiento sintomático, comúnmente se usa ergotamina con cafeína (CAFERGOT[®]). Otras medicaciones empleadas para tratar migraña incluyen mucato de isometepteno (MIDRIN[®]), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE tales como MOTRIN[®], NAPROXEN[®], etc.), dihidroergotamina y los triptanos más nuevos, tales como sumatriptano (IMITREX[®]), etc. Cuando se usan frecuentemente narcóticos, tales como FIORINAL WITH CODEINE[®] (butalbital con codeína), se encuentran riesgos adicionales, que incluyen las considerables posibilidades de cefaleas de rebote y habituación.

La administración de agonistas de serotonina está muy establecida para el tratamiento de la jaqueca. Los agonistas de serotonina más ampliamente usados son los triptanos, incluyendo sumatriptano, zolmitriptano, naratriptano, rizatriptano, eletriptano, frovatriptano y almotriptano. Estos compuestos se unen específicamente a los receptores de

la serotonina 5-HT_{1D/1B}. A un menor grado, los alcaloides del cornezuelo tales como tartrato de ergotamina (denominado en el presente documento ergotamina) y el mesilato de dihidroergotamina (también denominado dihidroergotamina o DHE) también se usan para una variedad de estados de enfermedad, que incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de migraña aguda.

La ergotamina y DHE tienen muy baja biodisponibilidad rectal, oral, sublingual e intranasal (solo del 2 % al 10 % de la dosis administrada llega a la circulación sistémica). Estas vías de administración también producen una aparición relativamente lenta de eficacia terapéutica, que oscila de 45 minutos para administración intranasal a 2 horas para oral o sublingual. La administración IV tiene alta biodisponibilidad y aparición de eficacia terapéutica, normalmente mucho menos de 30 minutos. Sin embargo, las inyecciones son dolorosas, producen inflamación local, reducen el cumplimiento y, debido a que la administración por IV requiere una costosa supervisión clínica, sería muy deseable administrar los alcaloides del cornezuelo por inhalación pulmonar. La inhalación pulmonar de los alcaloides del cornezuelo minimizaría el metabolismo antes de que los fármacos pudieran llegar a la circulación debido a que hay un rápido transporte del epitelio alveolar a la circulación capilar y debido a la relativa ausencia de mecanismos para el metabolismo en los pulmones. Se ha demostrado que la administración pulmonar produce hasta el 92 % de biodisponibilidad en el caso de tartrato de ergotamina. La administración por inhalación pulmonar también evitaría la intolerancia gastrointestinal típica de las medicaciones para la migraña y minimizaría el sabor no deseable experimentado con la administración nasal y sublingual debido al amargor de los alcaloides del cornezuelo. La inhalación pulmonar minimizaría la reticencia a administrar tratamiento asociado a la invasividad de la inyección y el coste de la supervisión clínica. La inhalación pulmonar también permitiría el rápido alivio de los síntomas de la migraña, ya que administraría el fármaco a la circulación sistémica tan rápido como un bolo IV, menos de 30 minutos, sin la naturaleza invasiva de la inyección.

La dihidroergotamina (DHE) se identificó como un tratamiento eficaz para migraña hace casi cincuenta años (Raskin, *Neurology* 36:995 997 (1986); Silberstein, et al., *Headache* 30:334 339 (1990); Saadah, *Headache* 32:18 20 (1992); y Winner, *Headache* 33:471 475 (1993)). A pesar de las numerosas referencias que describen la administración de aerosol de tartrato de ergotamina, también denominado ergotamina, para la inhalación pulmonar, hay algunas enseñanzas, si las hay, relacionadas con la administración de DHE mediante inhalación pulmonar. La administración de DHE del mismo modo que el tartrato de ergotamina no se realiza fácilmente debido a que la DHE es muy difícil de estabilizar en cualquiera de las formulaciones anteriores. La DHE (D.H.E. 45[®]-Novartis) se ha administrado por inyección intramuscular o intravenosa (IV) durante más de 50 años (Belgrade, et al., *Neurology* 39:590 592 (1989); Winner, *Headache* 33:471 475 (1993)). La DHE (MIGRANAL[®] - Novartis) se ha administrado por administración nasal durante 10 años. La DHE también es eficaz cuando se administra subcutáneamente (Klapper, et al., *Headache* 32:21 23 (1992); Winner, et al., *Arch. Neurol.* 53:180 184 (1996); y Becker, et al., *Headache* 36:144 148 (1996)). Sin embargo, su administración se ha asociado a un perfil de efectos secundarios no deseable: se ha informado de náuseas, vómitos, opresión torácica y efectos cardiovasculares relacionados tales como inestabilidad de la tensión arterial y constricción arterial, con su uso.

Aunque es eficaz en el tratamiento de migraña, la administración de DHE va frecuentemente acompañada de efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y dolor de pecho (Winner, et al., *Arch. Neurol.* 53:180 184 (1996)). Otros efectos secundarios observados de la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que reciben inyección de D.H.E. 45[®] (mesilato de dihidroergotamina), USP, incluyen vasoespasmo, parestesia, hipertensión, mareos, ansiedad, disnea, cefalea, sofoco, diarrea, urticaria, aumento de la sudoración, valvulopatía cardíaca y fibrosis pleural y retroperitoneal observadas después del uso a largo plazo de dihidroergotamina. Al menos un efecto secundario, náuseas, se produce más frecuentemente después de la administración intravenosa que después de la administración intramuscular o intranasal. Cuando se administra subcutáneamente a una concentración de solo 1,5 mM, se ha informado que la DHE produce náuseas en casi el 16 % de los pacientes tratados (Winner, et al., *Arch. Neurol.* 53: 80 184 (1996)). Los algoritmos de tratamiento actualmente aceptados para inyección o uso IV de DHE (véase la Figura 6) requieren la administración de un antiemético antes de o simultáneo a la administración de DHE para prevenir náuseas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida no cumplen los requisitos para recibir tratamiento de DHE.

A pesar de estos efectos secundarios no deseables, la DHE se considera todavía el "estándar de oro" para el tratamiento de migraña grave, cefalea en brotes, cefalea diaria crónica. La DHE tiene una mayor duración de la acción que el sumatriptano, por lo que las tasas de reaparición de cefaleas son menores con su uso (Winner P, et al. A double blind study of subcutaneous dihydroergotamine versus subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine. *Arch Neurol* (1996) 53:180-184). Así, existe una necesidad de procedimientos para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de DHE de una manera oportuna, sin provocar los efectos secundarios tradicionalmente asociados a su administración.

Resumen de la invención

Se describe un método para el rápido tratamiento de una enfermedad o afección en un individuo con un compuesto que (a) se une a uno o más primeros receptores, en el que la unión del compuesto a los primeros receptores alivia la enfermedad o afección, y (b) se une a uno o más segundos receptores, en el que la unión del compuesto a los segundos receptores produce un efecto secundario, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad

del compuesto a una tasa suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante del compuesto tal que el compuesto actúe de agonista contra el primer receptor y proporcione alivio de la enfermedad o afección, en el que el nivel de concentración plasmática circulante del compuesto sigue por debajo de un nivel necesario para unirse al segundo receptor para producir un efecto secundario.

5 Se describe un método para el rápido tratamiento de migraña con DHE, mientras que se minimizan los efectos secundarios, comprendiendo el método: disminuir la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y retrasar ligeramente el máximo tal como para evitar saturar los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, mientras que se consigue unión suficiente a los receptores de serotonina para aliviar los síntomas de la migraña dentro de un periodo de tiempo que permite la rápida resolución de los síntomas de la migraña.

10 Se describe un método para administrar DHE o sales, hidratos, polimorfos, profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, a un paciente en necesidad de la misma, siendo la cantidad de DHE suficiente para reducir un síntoma de la migraña en el plazo de un periodo de 2 horas, sin inducir efectos secundarios.

15 Se describen métodos para proporcionar una cantidad de DHE a un individuo suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante de DHE eficaz para que la DHE actúe de agonista contra un receptor de la serotonina relacionado con aliviar un síntoma de la migraña, mientras que es insuficiente para la unión activa a un receptor adrenérgico o dopaminérgico relacionado con náuseas y otros efectos secundarios.

20 En algunas realizaciones, la DHE muestra unión activa reducida (<50 %) o ausencia (<20 %) de unión activa en los receptores dopaminérgicos tales como D_2 . En algunas realizaciones, la DHE muestra ausencia (<20 %) de unión activa a receptores de 5-HT₃. En algunas realizaciones, la DHE muestra unión activa reducida (<60 %) o ausencia (<20 %) de unión activa en receptores adrenérgicos.

25 La presente invención proporciona un compuesto que es dihidroergotamina o una sal, hidrato, polimorfo, o par de iones de la misma, para su uso en un método de tratamiento de migraña en un individuo humano; en el que el tratamiento comprende la administración por inhalación pulmonar por un dispositivo que comprende un inhalador de dosis medida presurizado de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña; y estando la dosis en una formulación de aerosol adaptada para administración por dicho dispositivo que administra la dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, en una dosis unitaria inferior a 3,0 mg a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 20 minutos después de la administración.

35 En algunas realizaciones, $C_{m\acute{a}x}$ de DHE es inferior a 15.000 pg/ml, o inferior a 10.000 pg/ml, o inferior a 7.500 pg/ml en el plasma circulante. En algunas realizaciones, $T_{m\acute{a}x}$ de DHE es preferentemente inferior a 15 minutos en el plasma circulante.

40 Según un aspecto de la invención, la $C_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por el uso de la invención es al menos 5 veces, 10 veces o 15 veces reducida de la $C_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa o en bolo lento.

45 Según un aspecto de la invención, el $T_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por el uso de la invención es al menos 1 minuto retrasado del $T_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa, y el ABC (o área de la curva de la concentración del fármaco en la circulación sistémica frente al tiempo) del fármaco administrado por el método de la invención está dentro del 75 % de la dosis administrada IV comparable.

50 Según un aspecto de la invención, la formulación de DHE es para administración a un individuo por un inhalador de dosis medida activado por la respiración, en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 20 minutos después de la administración, y adicionalmente en el que la formulación de DHE se administra sin administrar un antiemético al individuo.

55 Según el uso de la invención, la administración de DHE para lograr $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ como se ha descrito anteriormente produce al menos alivio parcial de un síndrome de migraña que incluye, pero no se limita a, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en el plazo de 30 minutos y alivio sostenido durante 24 horas, pero no produce náuseas inducidas por fármaco, efectos secundarios cardiovasculares u otros efectos adversos.

60 Según una realización, el alivio al menos parcial de un síndrome de migraña se mide por una disminución de una puntuación de IHS superior a "0" para un síntoma de la migraña en el momento de administración de DHE, a una puntuación de ≤ 1 30, 60, 90 ó 120 minutos tras la administración.

65 Según el uso de la invención, la administración produce concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos primarios, que incluyen, pero no se limitan a, 8-hidroxidihidroergotamina, al menos de 40.000 pg/ml a $C_{m\acute{a}x}$. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios es preferentemente inferior a 1.000 pg/ml, más

preferentemente inferior a 500 pg/ml, y lo más preferentemente inferior a 200 pg/ml en el plasma circulante. En algunas realizaciones, el $T_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios es preferentemente inferior a 90 minutos, y lo más preferentemente 60 minutos en el plasma circulante.

5 El uso de la invención es para un método que implica la administración a la circulación sistémica de una dosis unitaria inferior a 3,0 mg de DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma. En una realización preferida, se administra una dosis unitaria de 1,0 mg.

10 La invención también proporciona el uso de un compuesto que es dihidroergotamina o una sal, hidrato, polimorfo, o par de iones de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de migraña en un individuo humano;

en el que el tratamiento comprende la administración por inhalación pulmonar por un dispositivo que comprende un inhalador de dosis medida presurizado de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña;

15 y estando la dosis en una formulación de aerosol adaptada para administración por dicho dispositivo para administrar dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, en una dosis unitaria inferior a 3,0 mg a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de la dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 20 minutos después de la administración.

20 El método de administración es por inhalación pulmonar usando un inhalador de dosis medida presurizado (PMDI). En una realización más preferida, se usa un pMDI tal como un inhalador de dosis medida activado por la respiración (por ejemplo, inhalador TEMPO™ de Map Pharmaceuticals, Mountain View, California) para administrar DHE.

25 Se describen kits que comprenden formulaciones de DHE e instrucciones para el uso de la misma. En una realización preferida, se incluye un dispositivo inhalador. En una realización de este kit, el dispositivo inhalador se carga con una formulación de DHE. En otra realización, el kit comprende una o más dosis unitarias de la formulación de DHE. En una realización, el dispositivo inhalador es un pMDI tal como un inhalador de dosis medida activado por la respiración (inhalador TEMPO™).

30 Se describe un dispositivo inhalador que comprende una o más dosis unitarias de una formulación de DHE en el que cada dosis unitaria se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 30 minutos después de la administración.

35 La presente invención y otros objetivos, características y ventajas de la presente invención serán adicionalmente evidentes en la siguiente Descripción detallada de la invención y las figuras y realizaciones adjuntas.

Breve descripción de los dibujos

40 La FIG. 1 muestra el porcentaje de sujetos que obtienen alivio del dolor con DHE frente a placebo.

La FIG. 2 muestra perfiles farmacocinéticos para lograr el alivio del dolor con efectos secundarios mínimos.

La FIG. 3 muestra el perfil de unión de receptores de radioligando para subtipos de receptores serotoninérgicos basados en la dosis y vía de administración. Menos del 20 % se clasificó como unión inactiva. "(h)" representa subtipos de receptores humanos clonados.

45 La FIG. 4 muestra el perfil de unión de receptores de radioligando para subtipos de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos basándose en la dosis y vía de administración. Menos del 20 % se clasificó como unión inactiva. "(h)" representa subtipos de receptores humanos clonados y "NS" indica unión no específica.

La FIG. 5 muestra agonismo selectivo en receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{2B} a diversas concentraciones de DHE.

50 La FIG. 6 muestra algoritmos de tratamiento actualmente aceptados para inyección o administración IV de DHE.

La FIG. 7 muestra la media geométrica de concentraciones de 8'OH-DHE con el tiempo tras la administración de DHE por inhalación y vías intravenosas (IV).

Descripción detallada de la invención

55 El uso del término dihidroergotamina (DHE) según la invención comprende DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma.

60 La invención se refiere a DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, para su uso en un método de tratamiento de migraña, que comprende administrar a un paciente en necesidad de la misma una cantidad de DHE suficiente para reducir un síntoma de la migraña en el plazo de un periodo especificado, sin inducir efectos secundarios.

65 Reducir un síntoma de la migraña en el plazo de un periodo especificado puede implicar proporcionar alivio parcial de al menos un síndrome de migraña que incluye, pero no se limita a, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en el plazo de un periodo 30, 60, 90, 120 ó 180 minutos. La reducción de un síntoma de la migraña puede comprender

adicionalmente proporcionar alivio continuo durante 6, 12, 18, 24 ó 36 horas.

5 El alivio de cualquiera de los síntomas de la migraña se mide por una disminución de una puntuación de IHS superior a "0" (puntuación de >1 para dolor) en el momento de la administración de DHE, a una puntuación de ≤ 1 30, 60, 90, 120 ó 180 minutos tras la administración. Sin embargo, la libertad de dolor (u otros síntomas graves) requiere una reducción en la clasificación de ese síntoma desde un resultado inicial >0 (puntuación de >1 para dolor) hasta 0 en el momento de tiempo en cuestión.

10 Reducir un síntoma de la migraña sin inducir efectos secundarios puede implicar la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de DHE que no producen náuseas inducidas por fármaco, vómitos, opresión torácica y efectos cardiovasculares relacionados tales como inestabilidad de la tensión arterial y constricción arterial, o cualquier otro efecto adverso conocido por estar asociado al tratamiento de migraña con DHE.

15 El uso de la invención se refiere a proporcionar una cantidad de DHE a un individuo suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante de DHE eficaz para que DHE actúe de agonista contra un receptor de la serotonina relacionado con aliviar síntomas de la migraña, en el que la $C_{máx}$ se obtiene en el plazo de un periodo de tiempo ($T_{máx}$) suficiente para proporcionar alivio parcial de al menos un síndrome de migraña que incluye, pero no se limita a, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en el plazo de un periodo 30, 60, 90, 120 ó 180 minutos, o proporcionar alivio continuo durante 6, 12, 18, 24 ó 36 horas.

20 Además, la $C_{máx}$ obtenida en el plazo de un periodo de tiempo ($T_{máx}$) según el uso de la presente invención es insuficiente para la unión activa de DHE a un receptor adrenérgico o dopaminérgico y causar náuseas y otros efectos secundarios.

25 Cuando la unión de DHE a un receptor adrenérgico o dopaminérgico es insuficiente para causar náuseas y otros efectos secundarios, la DHE muestra unión reducida (inferior al 50 %) o ausencia (20 % o menos) de unión en receptores dopaminérgicos tales como D_2 ; y la DHE muestra unión reducida (inferior al 60 %) o ausencia (20 % o menos) de unión en receptores adrenérgicos.

30 Según la invención, la DHE es para su uso en un método en el que se administra a una tasa tal que la $C_{máx}$ sea inferior a 5.000 ó 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) se produzca en el plazo de 10, 15 ó 20 minutos después de la administración.

35 La administración produce concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos activos primarios, que incluyen, pero no se limitan a, 8-hidroxidihidroergotamina, a menos de 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 100.000 o 200.000 pg/ml a $C_{máx}$. El $T_{máx}$ de los metabolitos primarios es inferior a 30, 45, 60, 90 ó 120 minutos después de la administración.

40 Según un aspecto, la $C_{máx}$ de DHE administrada según el uso de la invención es al menos 5 veces, 10 veces o 15 veces reducida de la $C_{máx}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa.

45 Según un aspecto, el $T_{máx}$ de DHE administrada según el uso de la invención es al menos 1, 2, 5, 10 ó 15 minutos retrasado del $T_{máx}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa y el ABC (o área de la curva de la concentración del fármaco en la circulación sistémica frente al tiempo) del fármaco administrado por el uso de la invención está en el plazo del 75 % de la dosis administrada IV comparable.

50 En un aspecto del uso de la invención, el método implica la administración de una dosis unitaria que comprende aproximadamente 0,5, 1,0, 2,0 ó 3,0 mg de DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma.

Se describen viales envasados, frascos, ampollas o envases que comprende una o más dosis unitarias de DHE. Las dosis de DHE están envasadas de un modo adecuado para inhalación pulmonar.

55 Se describen formulaciones de aerosol adecuadas de DHE que, cuando se administran a un mamífero bajo condiciones apropiadas, logran el perfil de administración deseado definido por los valores de ABC, $C_{máx}$ y $T_{máx}$ enumerados anteriormente.

60 Normalmente, la formulación de DHE se distribuirá, tanto a las clínicas, a los médicos como a los pacientes, en un kit de administración. Tales kits comprenden uno o más de un dispositivo de administración (por ejemplo, inhaladores, etc.) y una pluralidad de dosificaciones unitarias o un depósito o almacenaje configurado para administrar múltiples dosis unitarias de la composición como se ha descrito anteriormente. En una realización, el dispositivo de administración se carga con una formulación de DHE. El kit puede comprender adicionalmente un vehículo o diluyente, un estuche e instrucciones para emplear el dispositivo de administración apropiado. En algunas realizaciones, se incluye un dispositivo inhalador. En una realización de este kit, el dispositivo inhalador se carga con un depósito que contiene la formulación de DHE. En otra realización, el kit comprende una o más dosis unitarias de

la formulación de DHE. El dispositivo inhalador es un pMDI tal como un inhalador de dosis medida activado por la respiración (inhalador TEMPO™).

Dihidroergotamina (DHE) para el tratamiento de migraña

La dihidroergotamina (DHE) es un alcaloide del cornezuelo semisintético que se ha usado en el tratamiento de la migraña ya desde 1946. Debido a las similitudes estructurales con moléculas fisiológicas, la DHE tiene farmacología de amplio intervalo (Tabla 1), mediada por efectos sobre receptores de aminas biogénicas - específicamente subtipos de serotonina (5-HT), subtipos adrenérgicos (α y β) y subtipos dopaminérgicos (D)).

La dihidroergotamina se usa ampliamente para tratar migraña en brotes, migraña pediátrica, estado migrañoso y cefalea diaria crónica, antiguamente denominada migraña "transformada". La DHE se administra actualmente por vía oral e intranasalmente (MIGRANAL®- Novartis, documentos US5942251, EP0865789A3 y BE1006872A). Sin embargo, la DHE se administra casi siempre por inyección intramuscular/subcutánea o mediante inyección intravenosa (D.H.E. 45®-Novartis) en un entorno clínico (Raskin NH, Neurol Clin. 1990 Nov; 8(4):857-65).

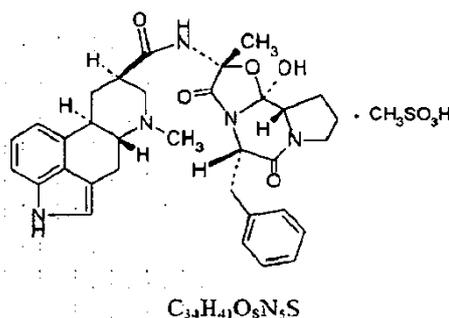
La dihidroergotamina se une con alta afinidad a receptores de 5-HT_{1D α} y 5-HT_{1D β} . También se une con alta afinidad a receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, receptores de noradrenalina α_{2A} , α_{2B} y α_1 y receptores de dopamina D_{2L} y D₃.

La actividad terapéutica de la dihidroergotamina en migraña se atribuye generalmente al efecto agonista en receptores de 5-HT_{1D}. Se han propuesto dos teorías actuales para explicar la eficacia de agonistas de receptores de 5-HT_{1D} en migraña. Una teoría sugiere que la activación de receptores de 5-HT_{1D} localizados sobre vasos sanguíneos intracraneales, que incluyen aquellos sobre anastomosis arteriovenosa, conduce a vasoconstricción, que se correlaciona con el alivio de jaqueca. La hipótesis alternativa sugiere que la activación de receptores de 5-HT_{1D} en las terminaciones nerviosas sensoriales del sistema trigémino produce la inhibición de la liberación de neuropéptidos pro-inflamatorios. Además, la dihidroergotamina posee propiedades oxitóxicas.

Los alcaloides del cornezuelo son menos selectivos que los triptanos cuando se unen a receptores de 5-HT_{1D}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, noradrenalina α_{2A} , α_{2B} y α , dopamina D_{2L} y D₃. En terapia de migraña aguda, se cree que la DHE media en sus efectos mediante receptores de 5-HT_{1B} (constricción de vasos sanguíneos extracerebrales intracraneales) y receptores de 5-HT_{1D} (inhibición de la neurotransmisión del trigémino).

La DHE es conocida por unirse específicamente a receptores como se muestra en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra afinidades de DHE (medida como Cl₅₀) para receptores de aminas biogénicas específicos. Se observa potente actividad en receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} y actividad de unión a receptor de amplio intervalo para DHE (Silberstein, S.D., McCrory, D.C. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. Headache (2003) 43:144-166).

La estructura química de la DHE se muestra a continuación:



Subtipo de receptor de la serotonina	Afinidad Cl ₅₀ (nM)	Subtipo de receptor adrenérgico	Afinidad Cl ₅₀ (nM)	Subtipo de receptor dopaminérgico	Afinidad Cl ₅₀ (nM)
1A	0,4	α 1a	6,6	D2	1,2
1B	0,7	α 1b	8,3	D3	6,4
1D	0,5	α 2a	1,9	D4	8,7
1E	1100	α 2b	3,3		
1F	180	α 2c	1,4		
2A	9				
2C	1,3	β 1	3100		

Subtipo de receptor de la serotonina	Afinidad Cl ₅₀ (nM)	Subtipo de receptor adrenérgico	Afinidad Cl ₅₀ (nM)	Subtipo de receptor dopaminérgico	Afinidad Cl ₅₀ (nM)
3	3700	β ₂	2700		
5	60	β ₃	271		

Tabla 1: Actividad de unión a receptores de mesilato de dihidroergotamina (DHE)

Formulaciones y formas de dosificación

5 Se han realizado varios estudios en adultos para demostrar la eficacia y seguridad de DHE intravenosa. El actual método de administración intravenosa de DHE usando dosis intravenosas repetidas de DHE para tratar migrañas graves se introdujo por Raskin (Raskin NH. Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine. Neurology 1986; 36: 995-997). Referencias a “administración intravenosa directa” en la memoria descriptiva se entiende que se refieren a administración IV directa de DHE según el procedimiento expuesto en Raskin (Neurology 36: 995-997 (1986)).

10 Recientemente, se han desarrollado formulaciones de DHE por sí misma y en combinación con analgésicos no esteroideos para autoinyectores intramusculares (documentos US 20030040537, US6077539, WO005781A3, EP1165044A2, CN1347313T y AU0038825A5). También se había formulado DHE en combinación con potentes analgésicos para el tratamiento por administración intranasal (documentos US5756483, EP0689438A1, AU6428894A1 y WO9422445A3). También se han desarrollado formulaciones de spray o de aerosol para la administración sublingual de DHE (documento US20030017994). Se ha administrado tartrato de ergotamina mediante inyección, rectalmente con supositorios y mediante inhalación con inhalador de dosis medida (MEDIHALER-ERGOTAMINE[®]; 3M Health Care, Northridge, California), pero lo más frecuentemente se administra comúnmente por vía oral o sublingualmente.

15 Hay numerosas citas recientes de formulaciones de tartrato de ergotamina para administración mediante inhalación (documentos US6488648, US6451287, US6395300, US6395299, US6390291, US6315122, US6179118, US6119853, US6406681) y específicamente en formulaciones para inhalador de dosis medida (MDI) basado en propulsor (documentos US5720940, US5683677, US5776434, US5776573, US6153173, US6309624, US6013245, US6200549, US6221339, US6236747, US6251368, US6306369, US6253762, US6149892, US6284287, US5744123, US5916540, US5955439, US5992306, US5849265, US5833950, US5817293, US6143277, US6131566, US5736124, US5696744). A finales de los años 80, 3M desarrolló, recibió la autorización para y comercializó una formulación para inhalación pulmonar de un tartrato de ergotamina (MEDIHALER-ERGOTAMINE[®]). Se retiró del mercado en los años 90 debido a dificultades con la inconsistente formulación.

20 También se han descrito polvos para inhalación en dispositivos para inhalación de polvo seco usando tartrato de ergotamina (documentos US6200293, US6120613, US6183782, US6129905, US6309623, US5619984, US4524769, US5740793, US5875766, US6098619, US6012454, US5972388, US5922306). También se ha descrito una formulación de tartrato de ergotamina en aerosol acuosa para administración pulmonar (documento US5813597).

25 La invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene DHE en una cantidad tal que una o más dosis unitarias sean eficaces en el tratamiento sintomático de jaqueca cuando se administran a un paciente. La composición puede contener excipientes. Con el fin de retardar la tasa de degradación oxidativa de la composición, pueden añadirse uno o más antioxidantes. Puede usarse cualquier sal de DHE, pero se prefiere la sal de mesilato. En todos los casos, pueden prepararse formulaciones usando métodos que son estándar en la materia (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)). En general, los pacientes reciben una dosificación total de entre 0,1 y 10,0 mg, preferentemente 0,5 a 5,0 mg, o más preferentemente 1,0 - 2,0 mg por ataque de migraña. La dosis de la formulación de DHE administrada a un individuo (tal como humano) variará con la composición particular y el método de administración, tal como para lograr el perfil de unión a receptor de aminas biogénicas necesario requerido para tratar migraña sin desencadenar efectos secundarios o efectos adversos.

30 El término “forma de dosificación unitaria” se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para un individuo, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado. Estas formas de dosificación unitaria pueden almacenarse en un envase adecuado en dosificaciones unitarias únicas o múltiples y también pueden esterilizarse y sellarse adicionalmente.

35 Se describen artículos de fabricación que comprenden las composiciones descritas en el presente documento en envase adecuado. Envases adecuados para las composiciones descritas en el presente documento se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, viales (tal como viales sellados), botes con válvulas dosificadoras, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envase flexible (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Estos artículos de fabricación pueden adicionalmente esterilizarse y/o sellarse.

60

Las composiciones pueden comprender además componentes adicionales, por ejemplo, conservantes, tampones, agentes de tonicidad, antioxidantes y estabilizadores, agentes humectantes o clarificantes no iónicos, agentes que aumentan la viscosidad, agentes potenciadores de la absorción y similares.

- 5 Agentes que potencian la absorción adecuados incluyen N-acetilcisteína, polietilenglicoles, cafeína, ciclodextrina, glicerol, alquilsacáridos, lípidos, lecitina, sulfóxido de dimetilo y similares.

10 Conservantes adecuados para su uso en una disolución incluyen policuaturnio-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, cloruro de bencetonio y similares. Normalmente (pero no necesariamente), tales conservantes se emplean a un nivel del 0,001 % al 1,0 % en peso.

15 Tampones adecuados incluyen ácido bórico, bicarbonato sódico y potásico, boratos de sodio y de potasio, carbonato de sodio y de potasio, acetato sódico, bifosfato de sodio y similares, en cantidades suficientes para mantener el pH a entre aproximadamente pH 6 y pH 8, y preferentemente, entre aproximadamente pH 7 y pH 7,5.

20 Antioxidantes y estabilizadores adecuados incluyen, por ejemplo, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfito de sodio, tiourea, cafeína, sales de cromoglicato y ciclodextrinas. Agentes humectantes y clarificantes adecuados incluyen polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 282 y tiloxapol. Agentes de aumentan la viscosidad adecuados incluyen, por ejemplo, dextrano 40, dextrano 70, gelatina, glicerina, hidroxietilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, lanolina, metilcelulosa, petrolato, polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y carboximetilcelulosa.

Modos de administración

25 Las composiciones descritas en el presente documento pueden administrarse a un individuo humano mediante una vía intrapulmonar. Pueden administrarse nanopartículas (incluyendo nanopartículas de proteína o de hidrato de carbono, co-formuladas con fármaco) de los compuestos inventivos por cualquier vía aceptable mediante un inhalador.

30 La DHE se administra usando terapia de inhalación. Muchos estudios preclínicos y clínicos con compuestos inhalados han demostrado que la eficacia puede lograrse tanto dentro de los pulmones como sistémicamente. Además, hay muchas ventajas asociadas a la administración pulmonar, que incluyen rápida aparición, la conveniencia de la auto-administración del paciente, la posibilidad de efectos secundarios del fármaco reducidos, facilidad de administración por inhalación, la eliminación de agujas y similares.

35 Los aerosoles de inhalación de inhaladores de dosis medidas presurizados normalmente incluyen excipientes o disolventes para aumentar la estabilidad o capacidad de administración de estos fármacos en una forma de aerosol. Adicionalmente, el tamaño de partícula de los aerosoles de fármaco puede controlarse para proporcionar las características de captación de acuerdo con los métodos de la invención. Normalmente, los tamaños de partícula están controlados para ser tamaños deseables conocidos por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, si se usó un inhalador de polvo seco (DPI), las partículas de fármaco se generan a partir del fármaco a granel por procesos de erosión tales como pulverización, micronización, molienda, o por procesos de precipitación multifásica tales como secado por pulverización, precipitación en disolución, extracción/precipitación supercrítica o liofilización para dar polvos que pueden dispersarse en el propulsor para obtener un tamaño de partícula aceptable para la administración a los pulmones. Como las formulaciones en polvo secas tienen tendencia a la agregación y baja fluidez que puede producir eficiencia reducida, se requiere una meticulosa atención durante la pulverización, mezcla, flujo de polvo, envasado e incluso administración para garantizar que los aerosoles en polvo seco se administren de forma fiable y tengan la distribución del tamaño de partícula apropiada para la administración a los pulmones.

50 Los inhaladores de dosis medidas presurizados, o pMDI, son una clase de dispositivos de dispensación de aerosol. Los pMDI envasan el compuesto en un bote bajo presión con una mezcla de disolvente y propulsor, normalmente clorofluorocarburos (CFC) o hidrofluoroalcanos (HFA). Tras dispensarse, un chorro de la mezcla se expulsa a través de una válvula y boquilla y el propulsor "se evapora" dejando un aerosol del compuesto. Debido a la expulsión de alta velocidad del aerosol de la boquilla, algo del fármaco puede impactar balísticamente sobre la lengua, boca y garganta y nunca llegar al pulmón.

60 Aunque la administración de aerosol de tartrato de ergotamina para inhalación pulmonar es ampliamente conocida, la administración de DHE mediante inhalación pulmonar se ha usado raramente, ya que la DHE es muy difícil de estabilizar en formulaciones adecuadas para administración pulmonar. Para mantener la potencia y actividad, la DHE debe formularse en una disolución, polvo o suspensión que pueda estabilizarse sin excipientes o con excipientes que no son tóxicos para los pulmones. Como la DHE es extremadamente sensible y se degradará tras la exposición a luz, oxígeno, calor y en presencia de muchos compuestos químicos comúnmente usados en formulaciones medicinales, la estabilización no se consigue fácilmente. Las actuales formulaciones para la administración de DHE por esprays nasales acuosos o mediante inyección requieren agentes quelantes o complejantes, tales como dextrano o ciclodextrinas, para estabilizar la DHE en disolución. Para preservar la disolución de DHE de la degradación se sella en viales de vidrio oscuro difíciles de usar que deben abrirse con un

complicado abridor y transferirse al inyector o aplicador de espray inmediatamente antes de uso. Solo las formulaciones recientemente estables para administración pulmonar de DHE se han descrito en la solicitud de EE.UU. nº de serie 10/572.012 y el documento WO2005/025506A2.

- 5 El documento WO2005/025506A2 describe formulaciones estables adecuadas de dihidroergotamina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, para administrar polvos secos y suspensiones de propulsor mediante inhalación de aerosol pulmonar o inhalación de espray nasal. En una realización, la DHE se usa como la sal de mesilato. El polvo de DHE se genera usando procesos de fluidos supercríticos que ofrecen ventajas significativas en la producción de partículas de DHE para administración por inhalación y producen partículas respirables del tamaño deseado en una única etapa.

10 En una realización preferida, la dosificación inhalada se lleva a cabo con un inhalador activado por la respiración tal como el inhalador Tempo™ (Map Pharmaceuticals, Inc., Mountain View, California). El inhalador Tempo™ es un inhalador de dosis medida presurizado (pMDI) que trata las limitaciones de los inhaladores de pMDI estándar: dosificación inconsistente e ineficiencia de la administración del fármaco. El inhalador Tempo proporciona activación por la respiración, potenciando el cumplimiento del paciente, y coherencia eficaz y fidedigna dosis a dosis que es independiente de la velocidad de flujo de inhalación. Logra estas ventajas combinando características patentadas tales como el disparador sincronizado por la respiración y la cámara de control de flujo y contador/bloqueador de la dosis en un pequeño dispositivo fácil de usar. Estos elementos de control aerodinámicos avanzados solo son accionados por la respiración del paciente, evitando la cara electrónica que consume electricidad, produciendo una plataforma asequible, fiable y desechable.

Eficiencia de medición de la administración de DHE

- 25 La presente invención enseña un método de administración de DHE que minimiza o elimina efectos secundarios mientras que al mismo tiempo logra un perfil de dosificación suficiente para proporcionar alivio eficaz y rápido de los cuatro síntomas primarios del síndrome de migraña: dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia. En ensayos clínicos realizados por los inventores, se observó un fenómeno inesperado. Cuando se administró DHE en el modo anteriormente mencionado, se evitó inesperadamente un "pico" muy alto en la concentración plasmática máxima, los efectos secundarios de náuseas, opresión torácica o dolor, aumentos de la tensión arterial, vómitos pudieron minimizarse o eliminarse completamente, mientras que todavía se consiguió el rápido alivio de los síntomas de la migraña.

35 Puede evaluarse la eficacia de una pauta de terapia para migraña basándose en criterios de valoración primarios y secundarios. Los criterios de valoración primarios de la eficacia pueden ser una tasa de respuesta sin dolor aproximadamente 2 horas después de la dosis. Los criterios de valoración secundarios de la eficacia examinan 3 áreas de interés: respuesta sin dolor en momentos de tiempo anteriores a 2 horas después de la dosis; no progresión de cefalea; e impacto sobre las actividades normales.

40 Los cuatro síntomas de la migraña -- dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia -- se puntúan en cada momento de tiempo en una escala de cuatro puntos desarrollada por la Sociedad Internacional de la Cefalea (IHS; International Headache Society Committee on Clinical Trials in Migraine. Guidelines for controlled clinical trials of drugs in migraine, 1st ed. Cephalalgia 1991; 11:1-12):

- 45 0 = ninguno
1 = síntoma leve, que no interfiere con las actividades diarias normales
2 = síntoma moderado, que causa alguna restricción a las actividades normales
3 = grave, que conduce a incapacidad para realizar actividades diarias normales

50 La intensidad del dolor de la cefalea se mide en la escala de gravedad de 4 puntos (0=sin dolor, 1=leve, 2=moderado, 3=grave). Se mide el tiempo promedio hasta la mejora de la cefalea (un punto por debajo de la intensidad original), a cefalea leve y a sin cefalea. Una terapia para la migraña eficaz reduciría un síntoma de cefalea a leve o sin en 1,5 a 2 horas.

55 El alivio de cualquiera de los cuatro síntomas requiere una disminución de una puntuación de >0 en el momento de informar de la aparición de ataque de migraña (puntuación de >1 para dolor), a una puntuación de ≤ 1 en el momento de tiempo en cuestión. Sin embargo, la libertad de dolor (u otro síntoma) requiere una reducción en la clasificación de ese síntoma desde un resultado inicial >0 (puntuación de > 1 para dolor) hasta 0 en el momento de tiempo en cuestión.

60 La incapacidad funcional (capacidad para realizar actividades diarias usuales) se mide con una escala de 4 puntos:

- 65 0 = en absoluto disminuida
1 = ligeramente disminuida
2 = moderadamente disminuida
3 = gravemente o completamente disminuida

Hay otra cuestión (¿Qué tal funciona su medicación del estudio?) en ciertos momentos de tiempo que se pregunta a los sujetos para evaluar la "eficacia global" de su medicación del estudio usando una escala categórica de 7 puntos:

- 5 0 = muchísimo mejor
 1 = mucho mejor
 2 = un poco mejor
 3 = sin cambio
 4 = un poco peor
 10 5 = mucho peor
 6 = muchísimo peor

Mecanismos de acción

15 La investigación de la unión a receptores a las concentraciones $C_{m\acute{a}x}$ descritas en detalle en los Ejemplos 2 y 3 proporcionó un fundamento para las diferencias observadas en el perfil de efectos adversos. Sin desear quedar ligado a teoría, se supone que puede lograrse un método para tratar migraña con DHE sin desencadenar efectos secundarios controlando la concentración $C_{m\acute{a}x}$ para minimizar la unión a receptores dopaminérgicos y adrenérgicos y así evitando los efectos secundarios, mientras que se logra suficiente unión a receptores de serotonina para que sea eficaz en el tratamiento de síntomas de la migraña.

20 Los datos clínicos (Tabla 2) muestran que la dihidroergotamina inhalada reduce la incidencia de náuseas en comparación con la administración intravenosa (8 % frente al 63 %, respectivamente). Los receptores de 5-HT₃ son conocidos por participar en las náuseas. Los antagonistas en estos receptores, tales como ondansetrón y granisetron, previenen las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Sin embargo, puede descartarse una posible función agonista de DHE en receptores de 5-HT₃ por unión inactiva (<20 %) para todas las vías de administración de DHE investigadas (Figura 3). Ensayos funcionales posteriores también confirmaron la ausencia de actividad de agonista o antagonista en receptores de 5-HT₃.

30 El perfil de efectos adversos probable de DHE es secundario a la actividad agonista en receptores de 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y dopamina D₂ (Silberstein, S.D., McCrory, D.C. Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy. *Headache* (2003) 43:144-166). Los niveles similares de unión a receptores de 5-HT_{1A} para todas las dosis y vías de administración descartan este receptor como la causa para el perfil de efectos adversos diferencial, en particular para mareos. De hecho, se cree que los receptores de 5-HT_{1A} desempeñan una función en la profilaxis de la migraña mediada por DHE (Hanoun, N., et al. Dihydroergotamine and its metabolite, 8-hydroxy-dihydroergotamine, as 5-HT_{1A} receptor agonists in the rat brain. *British Journal of Pharmacology* 2003; 139:424-434).

40 La DHE tiene acciones de excitación en receptores α -adrenérgicos vasculares y tiene actividad agonista en receptores de 5-HT_{2A} constrictores. Estas acciones son la base de los efectos vasoconstrictores periféricos, en particular sobre músculo liso de la arteria coronaria. Como tales, la DHE y los compuestos del cornezuelo relacionados están contraindicados en enfermedad vascular coronaria y periférica. Sin embargo, es notable que la actividad de unión a $C_{m\acute{a}x}$ fue menor para la mayor dosificación inhalada (14 %) frente a intravenosa (83 %) en receptores de 5-HT_{2A}. El efecto de otros subtipos serotoninérgicos y tipos adrenérgicos sobre el perfil de efectos adversos no es cierto. Sin embargo, la unión a $C_{m\acute{a}x}$ tras la administración intravenosa da unión significativamente mayor (Figuras 3-5) frente a $C_{m\acute{a}x}$ inhalada, que puede desempeñar una función en náuseas, en particular para el bloqueo adrenérgico.

50 Se han propuesto tanto mecanismos neuronales como vasculares como la base de acciones de 5-HT en migraña. La teoría vasodilatadora de la migraña sugiere que la dilatación arterial extracraneal durante un ataque está relacionada con el dolor por migraña. En la teoría de inflamación de la duramadre neurogénica de migraña, la inflamación de la membrana de la duramadre que rodea el cerebro es debida a la liberación de neuropéptidos de terminaciones nerviosas sensoriales primarias. La sustancia P, péptido relacionado con el gen calcitonina y NO desempeñan todos una función en la cascada inflamatoria de la duramadre. Se sospecha que NO desempeña una función clave en la migraña, ya que los donantes de NO producen una cefalea dependiente de la dosis con varias características migrañosas. Una causa de la migraña podría ser elevadas cantidades y/o afinidad de una enzima en la cascada desencadenada por NO de reacciones (Olesen et al., *Trends Pharmacol. Sci.* 1994; 15:149-153).

60 Se ha mostrado que los receptores de 5-HT_{2B} estimulan la producción de NO en líneas celulares (Manivet P., et al., PDZ-dependent activation of nitric-oxide synthases by the serotonin 2B receptor. *J. Biol. Chem.* 2000;275:9324-9331) y relajación de la arteria cerebral de cerdo (Schmuck et al., *Eur. J. Neurosci.* 1996;8:959-967). Así, se ha propuesto que los receptores de 5-HT_{2B} localizados sobre células endoteliales de vasos sanguíneos meníngeos desencadenan la jaqueca mediante la formación de NO. La larga semivida de DHE puede explicar la baja tasa de reaparición de cefaleas al menos parcialmente mediante la inhibición permanente de segundos mensajeros dependientes de 5-HT_{2B} vasculares (NO) mediante su principal metabolito activo 8'-OH-DHE. (Schaerlinger B., et al., *British Journal of Pharmacology* (2003) 140, 277-284).

65

Los antagonistas del receptor de D2, es decir, metoclopramida y domperidona, son terapias antieméticas eficaces. DHE a niveles de $C_{m\acute{a}x}$ de dosis IV presenta el 50 % de unión al receptor en ensayos de D2 (Figura 5) y, por tanto, puede producir las náuseas y mareos clínicamente informados, mediados mediante la actividad agonista. En cambio, no se informó afinidad de unión después de la dosificación inhalada. Además de los datos informados aquí, DHE también tiene actividad de unión mínima en los receptores muscarínicos (M), y así descarga las náuseas mediadas por el receptor de la zona M desencadenadora de quimiorreceptores (McCarthy, B.G., Peroutka, S.J., Comparative neuropharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan (GR 43175). Headache 1989; 29:420-422).

Los estudios de unión a receptor descritos en los Ejemplos 2 y 3 pueden explicar los resultados inesperados del novedoso método para tratar migraña rápidamente con DHE, mientras que se minimizan los efectos secundarios. El método disminuye la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y retrasa ligeramente el máximo de manera que se evita saturar los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, mientras que se logra unión suficiente a los receptores de serotonina para tener el efecto terapéutico deseado para tratar migraña.

15 Ejemplos

Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención a su grado más completo. Los siguientes ejemplos son ilustrativos solo, y no limitantes del resto de la divulgación de ningún modo en absoluto.

20 Ejemplo 1: Perfil farmacocinético de DHE requerida para lograr el alivio de dolor.

La Figura 1 muestra el rápido alivio de dolor (en el plazo de 10 minutos) logrado administrando DHE por un método que logra los dos perfiles de concentración plasmática máxima más bajos mostrados en la Figura 2.

La Figura 2 muestra perfiles en plasma de DHE para 1 mg de DHE administrada IV, en comparación con 6 inhalaciones (dosis de 1,22 mg de partículas inhaladas/finas), 4 inhalaciones (dosis de 0,88 mg de partículas inhaladas/finas) y 2 inhalaciones (dosis de 0,44 mg de partículas inhaladas/finas) de DHE, respectivamente. Se observó un gran máximo en plasma tras la administración IV de DHE, pero no con administración inhalada de DHE. Se supuso que esta diferencia de máximos en plasma (de al menos "10" veces) se asociaba al reducido perfil de efectos secundarios, a pesar de diferencias más pequeñas en el ABC entre 1 mg IV y 0,88 mg de DHE inhalada.

La Figura 7 muestra el perfil en plasma del metabolito primario de DHE, 8'-OH-dihidroergotamina, tras la administración intravenosa y por inhalación de DHE. Se observó un mayor máximo en plasma en 8'-OH-dihidroergotamina tras la administración de DHE IV, pero no con la administración inhalada de DHE. Esta diferencia del máximo en plasma también se supone que se asocia al reducido perfil de efectos secundarios. La administración inhalable produce una concentración plasmática máxima de 8-hidroxi-dihidroergotamina inferior a 1.000 pg/ml, preferentemente inferior a 500 pg/ml, más preferentemente inferior a 200 pg/ml a $C_{m\acute{a}x}$ en el plasma circulante. La administración inhalable también hace que el $T_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios (por ejemplo, 8'-OH-dihidroergotamina) sea inferior a 90 minutos en el plasma circulante.

Los inventores han descubierto que estos perfiles farmacocinéticos máximos menores ligeramente retrasados están asociados a efectos secundarios minimizados. Los efectos secundarios provocados por estos perfiles de administración se muestran en la Tabla 2. Las dos curvas inferiores, 0,88 mg y 0,44 mg de DHE en la Figura 2, alcanzaron eficacia terapéutica en el plazo de 30 minutos, pero solo provocaron efectos secundarios menores con la dosis de 0,88 mg, y no se observaron efectos secundarios con la dosis de 0,44 mg. La curva más alta, 1,0 mg de DHE IV - la pauta terapéutica típica puesta en práctica en las clínicas hoy en día - produjo efectos secundarios significativos que incluyen náuseas y vómitos. Se supuso que la menor $C_{m\acute{a}x}$ observada o diferencia de concentración plasmática máxima que fue aproximadamente 10 veces menor que la IV se asoció al perfil de efectos secundarios diferencial observado, mientras que las diferencias más pequeñas en ABC, diferencias de solo "1,2" veces, entre 1 mg IV y 0,88 mg inhalados permitieron la eficacia terapéutica. Los perfiles de administración mostrados en la Figura 2 se lograron en este caso por administración por inhalación, pero también pudieron lograrse por bomba de infusión, vías nasal, o transdérmica iontoforética u otras vías o administración, que se confeccionaron para dar un ligero retraso similar en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas y una disminución similar de concentraciones máximas, mientras que se alcanzaban ABC similares.

Tabla 2: Efectos secundarios asociados a los perfiles farmacocinéticos en la Figura 2

	1 mg de DHE IV, n=16 (%)	0,88 mg de DHE inhalada, n=12 (%)
Sistema nervioso		
Mareos	7 (44) 7r	1 (8)
Parestesia	5 (31) 5r	0
Sistema gastrointestinal		
Náuseas	10 (63) 10r	1 (8)

	1 mg de DHE IV, n=16 (%)	0,88 mg de DHE inhalada, n=12 (%)
Vómitos	2 (13) 2r	0
Trastornos generales		
Sentir calor	3 (19) 3r	0
<i>r = considerado por el investigador relacionado con el fármaco en estudio</i>		

Ejemplo 2: Unión del receptor a las concentraciones $C_{m\acute{a}x}$

Se informó de un perfil de efectos adversos diferencial en un estudio clínico comparando 1 mg de DHE administrada IV con DHE inhalada (Tabla 2). Fue evidente una mayor incidencia de efectos adversos tras la dosificación IV. Para investigar las diferencias de efectos adversos farmacológicamente mediados entre mesilato de dihidroergotamina (DHE) (1) intravenoso y (2) inhalado, se determinó la unión al receptor de aminas biogénicas (serotonina (5-HT), adrenérgica, dopaminérgica) de mesilato de dihidroergotamina *in vitro*, basándose en concentraciones correspondientes a los niveles de $C_{m\acute{a}x}$ informados tras la dosificación inhalada e intravenosa (IV) en un estudio clínico.

Para investigar el inesperado resultado de que los máximos inferiores de DHE pueden haber producido un perfil de unión a receptor diferente alcanzando así la eficacia, pero evitando efectos secundarios, se realizó una investigación clínica de unión a receptor a las concentraciones $C_{m\acute{a}x}$.

Se determinaron concentraciones de DHE plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) a partir de muestras de plasma (CL-EM/EM) tras la administración intravenosa (1 mg) por infusión durante 3 minutos, y a partir de muestras de plasma (CL-EM/EM) tras la dosificación inhalada (dosis de 0,88 mg y 0,44 mg), administrándose la dosis por múltiples actuaciones de un inhalador durante un periodo de 2-4 minutos. Las dosis inhaladas representan la dosis administrada sistémica esperada y se estimaron a partir de la dosis real administrada de la dosis de partículas finas. Los datos de $C_{m\acute{a}x}$ observados se presentan en la Figura 2 para DHE. También se tomó un enfoque similar con el metabolito primario, 8'-OH-DHE.

La Tabla 3 presenta concentraciones *in vitro* equivalentes a $C_{m\acute{a}x}$. Estas concentraciones se seleccionaron para las investigaciones de unión a receptor para tanto DHE como 8'-OH-DHE.

Tabla 3. Concentraciones equivalentes a concentraciones plasmáticas máximas investigadas para la unión a receptor.

Nivel de dosis	Mesilato de dihidroergotamina (pg/ml)	8'-OH-dihidroergotamina (pg/ml)
1 mg IV	53,215	378
0,88 mg inhalados	4,287	149
0,44 mg inhalados	1,345	58

Ejemplo 3: Unión a receptor de la serotonina, adrenérgico y dopaminérgico por DHE a concentraciones equivalentes a concentraciones plasmáticas máximas

Los ensayos de unión a receptores a radioligando muestran claramente que DHE presenta farmacología de amplio intervalo en múltiples sitios de receptor (Figuras 3-5). Para la mayoría de los receptores, DHE logra unión significativa a concentraciones equivalentes a la $C_{m\acute{a}x}$ IV mientras que la unión inhalada a cada dosis da un perfil diferente. En la mayoría de los casos, la unión se reduce cuando se usan métodos no IV para la administración.

La eficacia antimigrañosa de DHE es debida a la actividad agonista en receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}. La Figura 3 muestra datos de unión a receptores en diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, que indica mayor respuesta en varios subtipos para administración intravenosa a $C_{m\acute{a}x}$. La notación "(h)" representa subtipos de receptores humanos clonados. Se observaron tendencias similares para subtipos adrenérgicos y dopaminérgicos. La unión en estos receptores se demuestra con 100 % de unión en 5-HT_{1B} tras tanto 1 mg de dosificación intravenosa como 0,88 mg de inhalada (Figura 3). Tras la inhalación, sin embargo, la evidente unión en receptores de 5-HT_{1D} es inferior a la IV. La larga duración de DHE en circulación más allá de $C_{m\acute{a}x}$ es probablemente debida a eliminación bifásica (Wyss, P.A., Rosenthaler, J., Nuesch, E., Aellig, W.H. Pharmacokinetic investigation of oral and IV dihydroergotamine in healthy subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991;41:597-602). Estos resultados sugieren que la unión del receptor máxima no es completamente necesaria para la duración de la respuesta clínica.

Como se observa en las Figuras 3-5, el método IV de administración con la alta $C_{m\acute{a}x}$ que produjo efectos secundarios mostró una amplia unión en los receptores dopaminérgicos y adrenérgicos a concentraciones equivalentes a los picos en plasma máximos ($C_{m\acute{a}x}$) resultantes del método de administración IV. La Figura 4 muestra datos de unión a receptor en receptores adrenérgicos (panel izquierdo) y dopaminérgicos (panel derecho), que indica mayor respuesta en varios subtipos para administración intravenosa a $C_{m\acute{a}x}$. La notación "(h)" representa subtipos de receptores humanos clonados y "NS" indica unión no específica.

Los receptores dopaminérgicos D1 y D2 son principalmente responsables de las náuseas y vómitos.

Concentraciones equivalentes a los picos en plasma máximos ($C_{m\acute{a}x}$) resultantes del novedoso método de administración que disminuyeron y retrasaron el máximo, como se muestra en la Figura 2, redujeron significativamente la unión de receptores dopaminérgicos, específicamente en D2 y D1, como se muestra en la Figura 4, con el resultado definitivo de reducir náuseas y vómitos en los pacientes.

Similarmente, la reducida unión adrenérgica mostrada en la Figura 4 se correspondió con menos vasoconstricción y reducida tensión arterial o aumentos cardiovasculares en los pacientes. Aunque la unión a receptores en los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos fue menor a las concentraciones equivalentes a los picos en plasma máximos ($C_{m\acute{a}x}$) resultantes del novedoso método de administración, la unión lograda por estos métodos de administración en los receptores de serotonina, específicamente 5HT_{1a/d}, fue suficiente para ser eficaz para el tratamiento de migraña (Figura 3).

Agonistas de receptores del subtipo 5-HT_{1B} son conocidos por ser útiles en el tratamiento de migraña y síntomas asociados. Los receptores de 5-HT_{2B} son conocidos por desempeñar una función desencadenante en la aparición de migraña. La Figura 5 muestra agonismo selectivo en receptores de 5-HT_{1B} y 5-HT_{2B} tras control de alta concentración (5 μ m), IV a $C_{m\acute{a}x}$ (77,6 nM), 4 inhalaciones a $C_{m\acute{a}x}$ (6,25 nM) y a una concentración marcadamente reducida (0,25 nM). Mientras que el agonismo de 5-HT_{1B} se mantiene a través de todas las concentraciones, que indica alta potencia, el agonismo está ausente para DHE inhalada por vía oral en los receptores de 5-HT_{2B}.

Se observa que los tres métodos de administración alcanzan rápidos niveles en plasma en el plazo de 20 minutos, con concentraciones suficientes para unir los receptores de serotonina y efectuar el rápido tratamiento de migraña (Figura 2).

Ejemplo 4: Administración pulmonar de formulaciones de DHE usando un inhalador TEMPO™

Se genera polvo de DHE usando procesos de fluidos supercríticos que ofrecen ventajas significativas en la producción de partículas de DHE para administración por inhalación y producen partículas respirables del tamaño deseado en una única etapa (véase el documento WO2005/025506A2). Una propiedad del principio activo DHE procesado es que los cristales procesados por fluidos supercríticos tienen superficies sorprendentemente lisas con bajas energías superficiales y, por tanto, tienden a dispersarse eficazmente en sistemas basados en propulsor. Se eligió un tamaño de partícula controlado para los microcristales para garantizar que una fracción significativa de DHE se depositaría en el pulmón.

Se seleccionó una mezcla de dos propulsores de HFA inertes y no inflamables como parte del desarrollo de la formulación para el medicamento: HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFA 227ea (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano). El producto acabado contuvo una mezcla de propulsores de 70:30 de HFA 227ea:HFA 134a, que se hizo coincidir con la densidad de cristales de DHE con el fin de promover la estabilidad física de la suspensión de pMDI. La suspensión resultante no sedimentó o formó crema (que puede precipitar aglomeración irreversible) y en su lugar existió como un sistema libremente floculado en suspensión, que se dispersa fácilmente cuando se agita. Los sistemas libremente fluctuados son reconocidos por proporcionar estabilidad óptima para botes de pMDI. Como resultado de las propiedades de formulación, la formulación no contuvo etanol y ningún tensioactivo/agente estabilizante.

La formulación de DHE se administró a pacientes usando TEMPO™, un novedoso inhalador de dosis medida activado por la respiración. TEMPO™ vence la variabilidad asociada a inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI) estándar y logra una administración constante de fármaco a la periferia del pulmón en la que puede absorberse sistémicamente. Para hacer esto, TEMPO™ incorpora cuatro características novedosas: 1) disparador sincrónico de la respiración - puede ajustarse para diferentes fármacos y poblaciones objetivo para administrar el fármaco en una parte específica del ciclo inspiratorio, 2) control de pluma - un chorro de impacto para desacelerar la pluma del aerosol dentro del activador, 3) cámara de vórtice - que consiste en pared porosa, que proporciona un cojín de aire para mantener la pluma de aerosol ralentizada suspensa y entradas de aire en la pared posterior que conducen la pluma de aerosol ralentizada a un patrón de vórtice, manteniendo el aerosol en suspensión y permitiendo que se reduzca el tamaño de partícula a medida que se evapora el propulsor de HFA, y 4) contador de dosis - determinará las dosis que quedan y prevendrá que se administre más de la dosis máxima prevista de un bote cualquiera. Se ha mostrado que las características 2 y 3 ralentizan espectacularmente la deposición y mejoran la deposición en el pulmón de la dosis emitida (DE), promoviendo la fracción de partículas finas (FPF).

Aunque la anterior invención se ha descrito en algún detalle a modo de ilustración y ejemplo para los fines de claridad de entendimiento, será rápidamente evidente para aquellos expertos habituales en la materia en vista de las enseñanzas de la presente invención que pueden hacerse ciertos cambios y modificaciones a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Aspectos de la invención

- 5 1. Un método para el rápido tratamiento de migraña en un individuo con DHE o sales, hidratos, polimorfos, profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, mientras que se minimizan los efectos secundarios, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad de una formulación de DHE a una tasa suficiente para obtener alivio de un síntoma de la migraña, en el que la cantidad y tasa de administración de DHE produce una reducción significativa en un efecto secundario.
- 10 2. El método del aspecto 1, en el que la cantidad y tasa de administración de DHE es suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante de DHE tal que la DHE actúe de agonista contra un receptor de la serotonina y proporcione alivio de un síntoma de la migraña, y adicionalmente en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE sigue por debajo de un nivel necesario para la unión activa a un receptor adrenérgico o dopaminérgico o de serotonina constrictor arterial para producir un efecto secundario.
- 15 3. El método del aspecto 1, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en náuseas, vómitos, vasoespasmo, parestesia, hipertensión, mareos, ansiedad, disnea, cefalea, sofocos, diarrea, urticaria, aumento de la sudoración, valvulopatía cardíaca, fibrosis pleural y retroperitoneal, efecto cardiovascular adverso, inestabilidad de la tensión arterial y constricción arterial.
- 20 4. El método del aspecto 1, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en náuseas y vómitos.
- 25 5. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 50 % de un receptor dopaminérgico.
- 30 6. El método del aspecto 5, en el que el receptor dopaminérgico está seleccionado del grupo que consiste en D1 y D2.
- 30 7. El método del aspecto 5, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en náuseas y vómitos.
- 35 8. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 20 % de un receptor dopaminérgico.
- 35 9. El método del aspecto 8, en el que el receptor dopaminérgico está seleccionado del grupo que consiste en D1 y D2.
- 40 10. El método del aspecto 8, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en náuseas y vómitos.
- 40 11. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 20 % de receptores de 5-HT₃.
- 45 12. El método del aspecto 11, en el que el efecto secundario es náuseas.
- 50 13. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 20 % de un receptor de la serotonina constrictor arterial.
- 50 14. El método del aspecto 13, en el que el receptor de la serotonina constrictor arterial es el receptor de 5-HT_{2A}.
- 55 15. El método del aspecto 13, en el que el receptor de la serotonina constrictor arterial es el receptor de 5-HT_{2B}.
- 55 16. El método del aspecto 13, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en vasoconstricción y afecciones cardiovasculares.
- 60 17. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 60 % de receptores adrenérgicos.
- 60 18. El método del aspecto 17, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a menos del 20 % de receptores adrenérgicos.
- 65 19. El método del aspecto 17, en el que el efecto secundario está seleccionado del grupo que consiste en vasoconstricción, elevada tensión arterial y afecciones cardiovasculares.
- 65 20. El método del aspecto 2, en el que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se une activamente a un receptor de la serotonina seleccionado del grupo que consiste en 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}, a

un nivel suficiente para obtener alivio de un síntoma de la migraña.

- 5 21. El método del aspecto 1, en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 15.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 30 minutos después de la administración.
- 10 22. El método del aspecto 21, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de DHE es inferior a 10.000 pg/ml en el plasma circulante.
23. El método del aspecto 21, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de DHE es inferior a 7.500 pg/ml en el plasma circulante.
- 15 24. El método del aspecto 21, en el que la DHE se administra a una tasa tal que el $T_{m\acute{a}x}$ de DHE sea inferior a 20 minutos en el plasma circulante.
- 20 25. El método del aspecto 1, en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de DHE se reduzca al menos 10 veces de la $C_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa.
- 25 26. El método del aspecto 1, en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de DHE se retrase al menos al menos 1 minuto del $T_{m\acute{a}x}$ de DHE administrada por administración intravenosa directa.
- 30 27. El método del aspecto 24, en el que la administración de DHE para lograr los niveles de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ produce al menos alivio parcial de un síndrome de migraña seleccionado del grupo que consiste en dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en el que el alivio se logra en 30 minutos o menos, y adicionalmente en el que se reducen las náuseas inducidas por fármaco, efectos secundarios cardiovasculares u otros efectos adversos.
- 35 28. El método del aspecto 1, en el que el alivio de un síndrome de migraña se mide por una disminución de una puntuación de IHS superior a "0" para un síntoma de la migraña en el momento de administración de DHE, a una puntuación de ≤ 1 30, 60, 90 ó 120 minutos tras la administración.
- 40 29. El método del aspecto 1, en el que se administra una dosis unitaria inferior a 2,0 mg de DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma.
- 45 30. El método del aspecto 14, en el que se administra una dosis unitaria inferior a 2,0 mg de DHE o sales, hidratos, polimorfos profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, y un área de la curva de la concentración del fármaco en la circulación sistémica frente al tiempo (ABC) del fármaco administrado está dentro del 75 % de la dosis administrada intravenosa (IV) comparable.
- 50 31. El método del aspecto 1, en el que la administración produce una concentración plasmática máxima de un metabolito activo primario de DHE inferior a 1.000 pg/ml a $C_{m\acute{a}x}$.
- 55 32. El método del aspecto 31, en el que el metabolito activo primario de DHE es 8-hidroxi- dihidroergotamina.
- 60 33. El método del aspecto 31, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios es inferior a 500 pg/ml en el plasma circulante.
- 65 34. El método del aspecto 31, en el que la $C_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios es inferior a 200 pg/ml en el plasma circulante.
35. El método del aspecto 31, en el que el $T_{m\acute{a}x}$ de los metabolitos primarios es inferior a 90 minutos en el plasma circulante.
36. Una formulación que comprende DHE o sales, hidratos, polimorfos, profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, en la que dicha formulación es adecuada para administración según el método del aspecto 1.
37. La formulación del aspecto 36, en la que administración de la formulación de DHE en una cantidad suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante de DHE eficaz como agonista contra un receptor de la serotonina tal que se alivie un síntoma de la migraña no hace que el nivel de concentración plasmática circulante de DHE se una a un receptor adrenérgico o receptor dopaminérgico o receptor de la serotonina constrictor arterial a un nivel que produzca un efecto secundario.
38. El método del aspecto 1, en el que la formulación de DHE se administra por un modo seleccionado del grupo que consiste en: administración intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, sublingual, bucal, intranasal, inhalación oral, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, iontoforesis y transdérmica.

39. El método del aspecto 38, en el que la formulación de DHE se administra por inhalación pulmonar que comprende aerosoles, inhaladores de polvo seco, nebulizadores, vaporizadores o inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI).
- 5 40. El método del aspecto 38, en el que la formulación de DHE se administra por un inhalador de dosis medida activado por la respiración.
- 10 41. El método del aspecto 1, en el que la formulación de DHE se administra por un modo seleccionado del grupo que consiste en: administración intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, sublingual, bucal, intranasal, inhalación oral, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, iontoforesis y transdérmica, y adicionalmente en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 30 minutos después de la administración.
- 15 42. El método del aspecto 41, en el que la formulación de DHE se administra por inhalación pulmonar que comprende aerosoles, inhaladores de polvo seco, nebulizadores, vaporizadores o inhaladores de dosis medidas presurizados (pMDI).
- 20 43. El método del aspecto 42, en el que la formulación de DHE se administra por un inhalador de dosis medida activado por la respiración.
- 25 44. El método del aspecto 43, en el que la formulación de DHE se administra sin administrar un antiemético al individuo.
- 30 45. El método del aspecto 1, en el que la formulación de DHE se administra a un individuo por un inhalador de dosis medida activado por la respiración, en el que la DHE se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 20 minutos después de la administración, y adicionalmente en el que la formulación de DHE se administra sin administrar un antiemético al individuo.
- 35 46. Un kit que comprende una dosis unitaria de DHE o sales, hidratos, polimorfos, profármacos, pares de iones y metabolitos de la misma, en el que la dosis unitaria cuando se administra a un individuo humano es suficiente para obtener alivio de un síntoma de la migraña en condiciones en las que la cantidad y tasa de administración de DHE no produce un efecto secundario
- 40 47. El kit del aspecto 46, que comprende además un dispositivo inhalador.
48. El kit del aspecto 46, que comprende además un nebulizador.
49. El kit del aspecto 46, que comprende además un inhalador de dosis medida presurizado.
- 45 50. Un dispositivo inhalador que comprende una o más dosis unitarias de una formulación de DHE en el que cada dosis unitaria se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de la concentración en el plasma circulante en seres humanos y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 30 minutos después de la administración.
- 50 51. El dispositivo inhalador del aspecto 50, en el que la formulación de DHE se proporciona en un envase sellado.
- 55 52. Un método para el rápido tratamiento de una enfermedad o afección en un individuo con un compuesto que (a) se une a uno o más primeros receptores, en el que la unión del compuesto a los primeros receptores alivia la enfermedad o afección, y (b) se une a uno o más segundos receptores, en el que la unión del compuesto a los segundos receptores produce un efecto secundario, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad del compuesto a una tasa suficiente para desarrollar un nivel de concentración plasmática circulante del compuesto tal que el compuesto actúe de agonista contra el primer receptor y proporcione alivio de la enfermedad o afección, en el que el nivel de concentración plasmática circulante del compuesto sigue por debajo de un nivel necesario para unirse al segundo receptor para producir un efecto secundario.
- 60

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es dihidroergotamina o una sal, hidrato, polimorfo, o par de iones de la misma, para su uso en un método de tratamiento de migraña en un individuo humano;
- 5 en el que el tratamiento comprende la administración por inhalación pulmonar por un dispositivo que comprende un inhalador de dosis medida presurizado de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña;
- 10 y estando la dosis en una formulación de aerosol adaptada para administración por dicho dispositivo que administra la dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, en una dosis unitaria inferior a 3,0 mg a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 20 minutos después de la administración.
2. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que el $T_{m\acute{a}x}$ de dihidroergotamina está dentro de 15 minutos tras la administración.
- 15 3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis total oscila de 0,5 mg a 5,0 mg.
4. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que la dosis total oscila de 1,0 mg a 2,0 mg.
- 20 5. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, que comprende mesilato de dihidroergotamina.
6. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que el método comprende la administración del compuesto por un dispositivo que comprende un inhalador de dosis medida presurizado activado por la respiración.
- 25 7. El compuesto de la reivindicación 6 para su uso según la reivindicación 1, en el que el inhalador de dosis medida activado presurizado por la respiración comprende un disparador síncrono de la respiración, una característica de control de pluma, una cámara de vórtice y un contador de dosis y en que el propulsor usado en el inhalador es una mezcla de 70:30 de 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227ea): 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134a).
- 30 8. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en el que la formulación se administra al individuo por un inhalador de dosis medida activado por la respiración, en el que la dihidroergotamina o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, se administra a una tasa tal que la concentración plasmática máxima de dihidroergotamina ($C_{m\acute{a}x}$) sea inferior a 10.000 pg/ml de concentración y el tiempo ($T_{m\acute{a}x}$) tras la administración cuando se obtiene la concentración plasmática máxima sea inferior a 20 minutos después de la administración, y en el que la formulación se administra sin administrar un antiemético.
- 35 9. Uso de un compuesto que es dihidroergotamina o una sal, hidrato, polimorfo, o par de iones de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de migraña en un individuo humano;
- 40 en el que el tratamiento comprende la administración por inhalación pulmonar por un dispositivo que comprende un inhalador de dosis medida presurizado de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña;
- 45 y estando la dosis en una formulación de aerosol adaptada para administración por dicho dispositivo para administrar dihidroergotamina, o una sal, hidrato, polimorfo o par de iones de la misma, en una dosis unitaria inferior a 3,0 mg a una tasa tal que la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta $C_{m\acute{a}x}$ ($T_{m\acute{a}x}$) de dihidroergotamina sea inferior a 20 minutos después de la administración.
- 50

Momentos de tiempo de alivio del dolor	Placebo	DHE – 0,5 mg (valor de p frente a placebo)	DHE – 1,0 mg (valor de p frente a placebo)
10 minutos	0%	32% (0,019)	21% (0,068)
15 minutos	7%	46% (0,019)	21% (0,286)
30 minutos	14%	55% (0,022)	22% (0,577)
2 horas	33%	72% (0,019)	65% (0,071)
24 h ininterrumpidas	13%	43% (0,066)	44% (0,060)

Figura 1

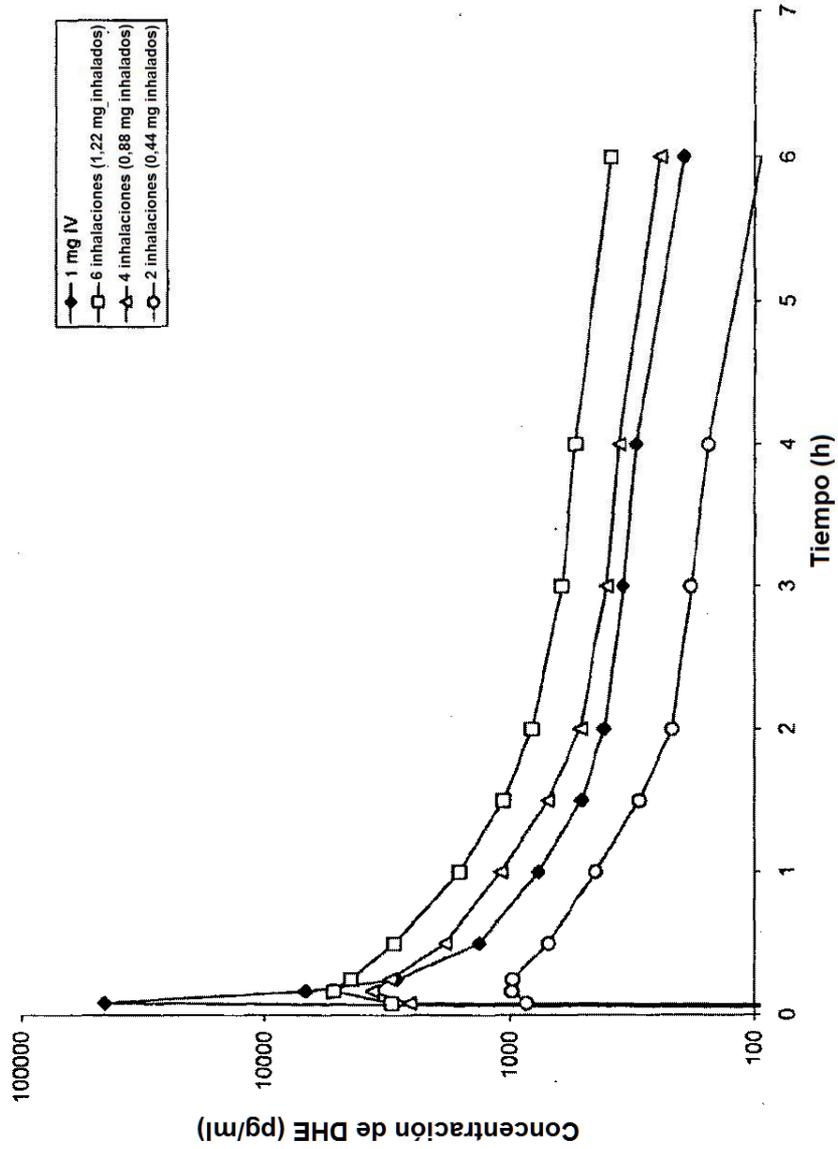


Figura 2

Figura 3

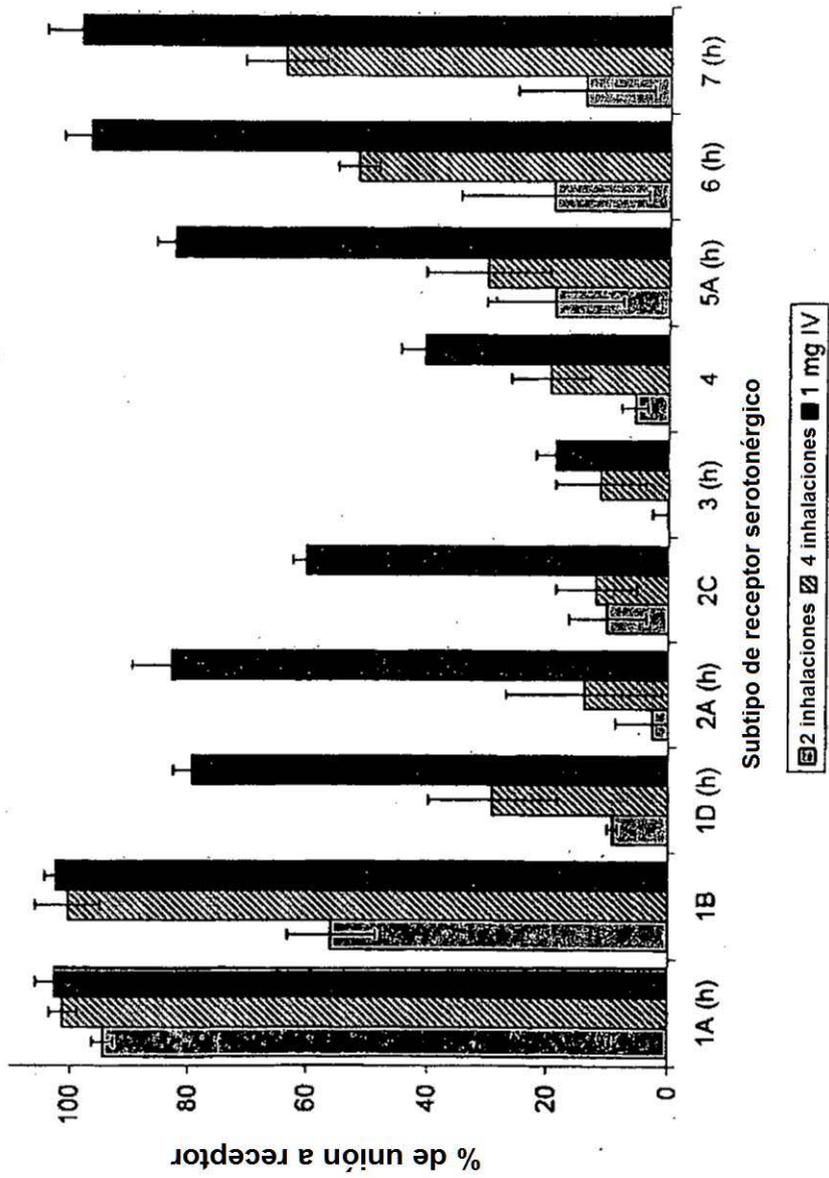


Figura 4

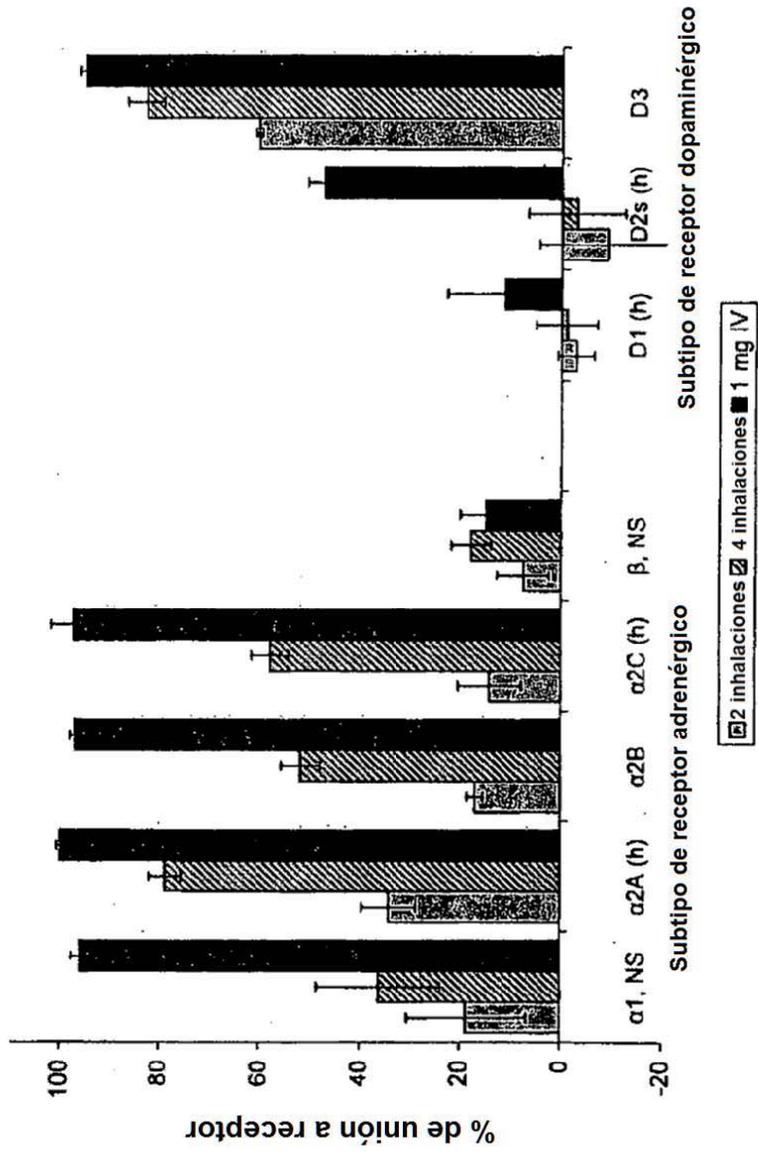
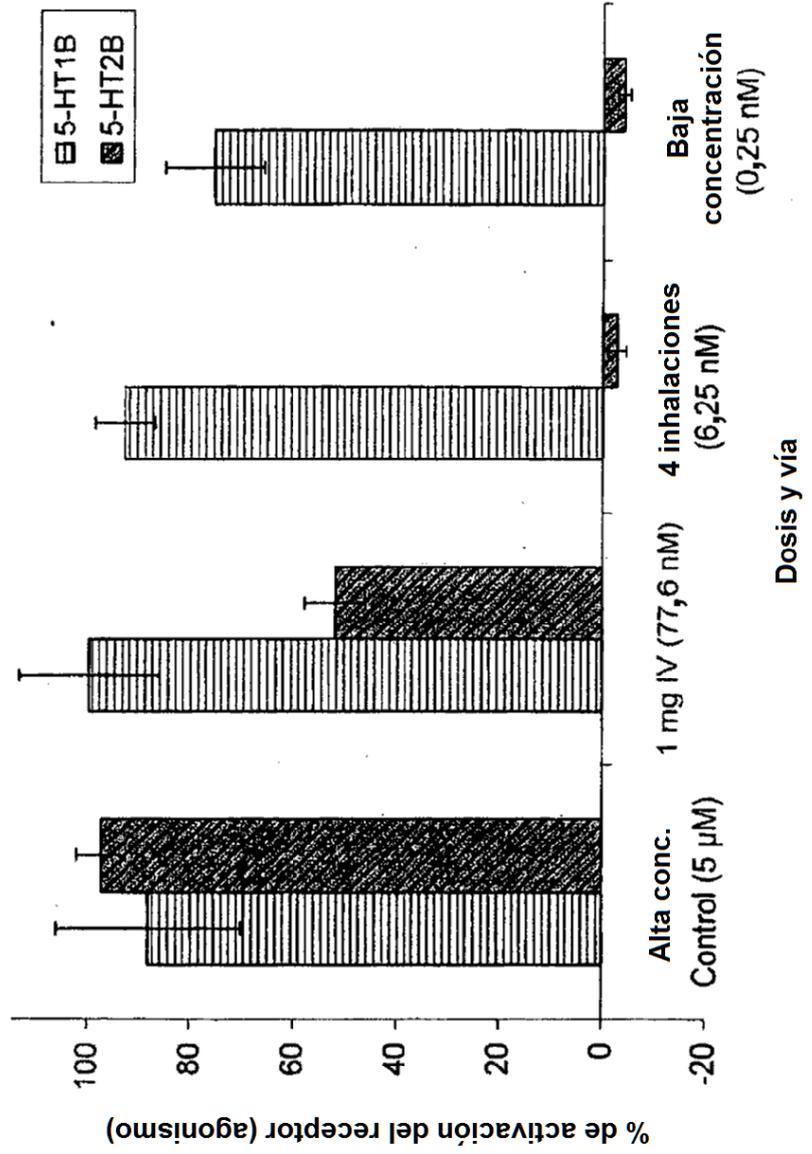
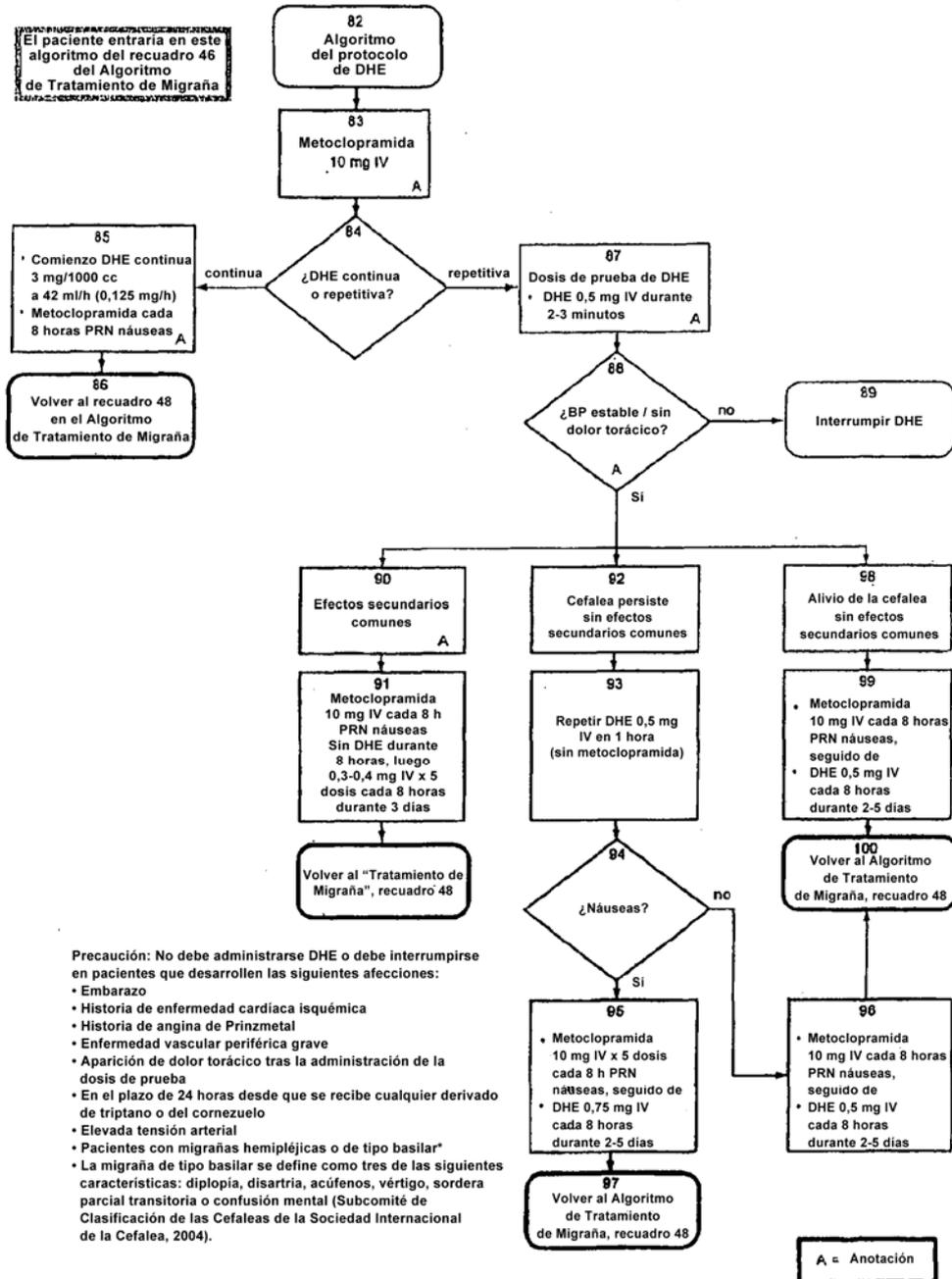


Figura 5



Fuente: Instituto para la Mejora de los Sistemas Clínicos (ICSI). Diagnosis and treatment of headache. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Jan. 70 p.

**Diagnóstico y tratamiento de cefalea
Algoritmo de DHE (mesilato de dihidroergotamina)**



Reservados todos los derechos de autor por el Instituto para la Mejora de los Sistemas Clínicos, Inc.

Figura 6

Figura 7
Concentraciones medias geométricas de 8'OH-DHE

