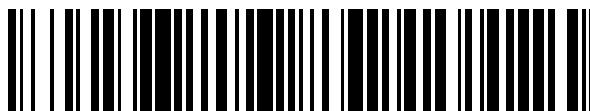


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 033**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/48** (2006.01)

**A61K 9/12** (2006.01)

**A61K 9/72** (2006.01)

**A61P 25/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2008 PCT/US2008/001829**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.08.2008 WO08097664**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2008 E 08725456 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 2120875**

54 Título: **Método de administración terapéutica de DHE para activar el alivio rápido de la migraña a la vez que se reduce al mínimo el perfil de los efectos secundarios**

30 Prioridad:

**11.02.2007 US 900850 P**

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

**23.11.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 691 033 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 ACTIVAR EL ALIVIO RÁPIDO DE LA MIGRAÑA A LA VEZ QUE SE REDUCE AL MÍNIMO EL PERFIL DE LOS EFECTOS SECUNDARIOS

5

**Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere al tratamiento de la migraña según lo definido en las reivindicaciones. En particular, la presente invención se refiere al tratamiento de la migraña y de los síntomas relacionados, a la vez que se reducen al mínimo los efectos secundarios, o efectos secundarios, asociados con la administración de medicamentos para el alivio de los síntomas de la migraña. Más específicamente, la invención se refiere a la dihidroergotamina (DHE) para su uso en métodos en los que se administra DHS a pacientes para el tratamiento de la migraña sin efectos secundarios.

**Antecedentes de la invención**

La migraña es la cefalea más común por la que los pacientes acuden al médico. Según el Estudio Americano sobre la Migraña II, aproximadamente 28 millones de personas en Estados Unidos de 12 de años de edad y edades superiores (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 corresponde a una persona que padece cefalea por cada cuatro hogares estadounidenses. El porcentaje de pacientes cuyas cefaleas se ajustan a la definición médica de migraña que están siendo diagnosticados ha aumentado en comparación con hace una década. La mayoría de todas las personas que padecen cefalea (53 por ciento) caracterizan su dolor como el causante de un impedimento serio o de la obligación de retirarse a descansar, en algunas ocasiones, durante días. En los últimos 10 años, no se han producido cambios relevantes en la forma en que los médicos abordan el tratamiento de la migraña. (Lipton RB *y col.*, *Headache* (2001) 41:638-645, 646-657).

Se ha desarrollado una norma de decisión clínica para la Identificación de la Migraña (ID Migraña) de tres artículos para el diagnóstico de la migraña. (Stewart W. F. *y col.*, *Neurology* 1994;44(6 supl. 4):S 17-23.) La migraña es un tipo de cefalea primaria que algunas personas padecen repetidamente en el tiempo. Las migrañas se diferencian del resto de las cefaleas en que se producen con síntomas tales como náuseas, vómitos o fotosensibilidad. En la mayoría de las personas, se siente un dolor punzante en un solo lado de la cabeza. Las migrañas se clasifican bien "con aura" o "sin aura". El aura es un grupo de síntomas neurológicos, normalmente trastornos visuales, que sirven de señal de advertencia. Los pacientes con auras normalmente ven un destello de luces brillantes coloreadas o parpadeantes poco antes de que comience el dolor de la cefalea. Sin embargo, la mayoría de las personas con migrañas no tienen dichas señales de advertencia.

Se han postulado múltiples agentes humorales como el principal factor en la migraña. Estos incluyen la serotonina, la histamina, las prostaglandinas, los factores plaquetarios, las endorfinas y los neuropéptidos vasoactivos. La etiología de la migraña ha sido estudiada por muchos investigadores. Las presentes investigaciones ya no apoyan por completo el mecanismo vasodilatador/vasoconstrictor de la cefalea vascular, es decir, la dilatación arterial causa dolor y la constricción equivale al alivio. Las investigaciones también han implicado una inflamación estéril, que posiblemente se produce en la *duramadre*, como el factor causante del dolor de la cefalea vascular. Un desencadenante conocido activa los axones trigéminos perivasculares, que liberan neuropéptidos vasoactivos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, etc.). Estos agentes producen la inflamación local, es decir, vasodilatación, extravasación plasmática, desgranulación de los mastocitos causante de la transmisión de impulsos al tronco encefálico y centros superiores que, a su vez, se registran como un dolor de cabeza. (Moskowitz, M. A. (1992) "Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine". *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 307-311).

El tratamiento de la migraña es profiláctico o sintomático. La medicación profiláctica se puede escoger para un paciente que tenga de dos a cuatro o más cefaleas al mes, si son lo suficientemente graves como para interferir en sus actividades cotidianas. Los beta-bloqueantes tales como el propranolol (INDERAL®) son los que se usan más comúnmente. Otros medicamentos usados con frecuencia incluyen antagonistas de la serotonina tales como maleato de metisergida (SANSERT®), bloqueantes de los canales del calcio (VERAPAMIL®), amitriptilina (ELAVIL®) y preparados de ergotamina con alcaloides de belladona y fenobarbital. Todos estos medicamentos tienen efectos secundarios significativos incluidos sedación, pérdida de energía y dinamismo, sequedad de la boca, estreñimiento, aumento de peso, y calambres y molestias gastrointestinales. Para el tratamiento sintomático, comúnmente se usa ergotamina con cafeína (CAFERGOT®). Otros medicamentos empleados para tratar la migraña incluyen el mucato de isometepteno (MIDRIN®), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE tales como MOTRIN®, NAPROXEN®, etc.), dihidroergotamina y los triptanos más novedosos, tales como sumatriptano (IMITREX®), etc. Cuando se usan narcóticos frecuentemente, tales como FIORINAL WITH CODEINE® (butalbital con codeína), se encuentran riesgos adicionales, que incluyen las altas posibilidades de que se produzcan cefaleas de rebote y dependencia.

La administración de agonistas de la serotonina está muy establecida para el tratamiento de la migraña. Los agonistas de la 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<sub>1D/1B</sub>. En menor grado, también se usan alcaloides de cornezuelo tales como el

tartrato de ergotamina (denominado en la presente memoria ergotamina) y el mesilato de dihidroergotamina (también denominado dihidroergotamina o DHE) para una variedad de estados patológicos, entre los que se incluyen, aunque no de forma limitativa, el tratamiento de la migraña aguda.

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

La dihidroergotamina (DHE) se identificó como un tratamiento eficaz para la migraña hace casi cincuenta años (Raskin, *Neurology* 36:995 997 (1986); Silberstein, y col., *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 por aerosol del tartrato de ergotamina, también denominado ergotamina, para la inhalación pulmonar, hay pocas enseñanzas, si es que las hay, relacionadas con la administración de DHE por inhalación pulmonar. La administración de DHE del mismo modo que el tartrato de ergotamina no se realiza fácilmente, porque la DHE es muy difícil de estabilizar en cualquiera de las formulaciones anteriores. La DHE (D.H.E. 45@-Novartis) se ha administrado mediante inyección intramuscular o intravenosa (IV) durante más de 50 años (Belgrade, y col., *Neurology* 39:590 592 (1989); Winner, *Headache* 33:471 475 (1993)). La DHE (MIGRANAL@-Novartis) se lleva administrando por vía nasal durante 10 años. La DHE también es eficaz cuando se administra por vía subcutánea (Klapper, y col., *Headache* 32:21 23 (1992); Winner, y col., *Arch. Neurol.* 53:180 184 (1996); y Becker, y col., *Headache* 36:144 148 (1996)). Sin embargo, su administración se ha asociado con un perfil de efectos secundarios no deseables: se ha informado de náuseas, vómitos, opresión torácica y efectos cardiovasculares relacionados tales como inestabilidad de la presión arterial y constricción arterial, con su uso.

Aunque es eficaz en el tratamiento de la migraña, la administración de DHE suele ir acompañada de efectos secundarios tales como náuseas, vómitos y dolor torácico (Winner, y col., *Arch. Neurol.* 53:180 184 (1996)). Otros efectos secundarios observados a partir de la experiencia posterior a la comercialización en pacientes que reciben inyección de D.H.E. 45@ (mesilato de dihidroergotamina), USP, incluyen vasoespasmos, parestesia, hipertensión, mareos, ansiedad, disnea, cefalea, sofocos, diarrea, erupción cutánea, aumento de la sudoración, valvulopatía cardíaca, y fibrosis pleural y retroperitoneal observadas tras un uso a largo plazo de la dihidroergotamina. Al menos un efecto secundario, las náuseas, se produce con mayor frecuencia tras la administración intravenosa en comparación con la administración intramuscular o intranasal. Cuando se administra por vía subcutánea 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, y col., *Arch. Neurol.* 53: 80 184 (1996)). Los algoritmos de tratamiento aceptados en la actualidad para el uso por inyección o IV de la DHE (véase la Figura 6) requieren la administración de un antiemético antes de o simultáneamente a la administración de DHE para prevenir las náuseas. Los pacientes con enfermedad cardiovascular conocida no pueden recibir el tratamiento de DHE.

50 A pesar de estos efectos secundarios no deseables, la DHE se sigue considerando el “criterio de referencia” para el tratamiento de la migraña grave, la cefalea en racimos, la cefalea diaria crónica. La DHE tiene una acción de mayor duración que el sumatriptano, por lo que las tasas de reaparición de las cefaleas son inferiores con su uso. (Winner P, y col. “A double blind study of subcutaneous dihydroergotamine versus subcutaneous sumatriptan in the treatment of acute migraine”. *Arch Neurol* (1996) 53:180-184.) Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de DHE de manera oportuna, sin generar los efectos secundarios asociados tradicionalmente a su administración.

### Resumen de la invención

60 En la presente memoria, se describe un compuesto para usar en un método para tratar rápidamente una enfermedad o afección en un individuo, en donde el compuesto que (a) se une a uno o más primeros receptores, en donde la unión del compuesto a los primeros receptores alivia la enfermedad o afección y (b) que se une a uno o más segundos receptores, en donde la unión del compuesto a los segundos receptores produce un efecto secundario, comprendiendo el método: administrar al individuo una cantidad del compuesto a una velocidad suficiente para desarrollar un nivel de concentración en plasma circulante del compuesto de modo que el compuesto actúe como agonista contra el primer receptor y

proporcione alivio de la enfermedad o afección, en donde el nivel de concentración en plasma circulante del compuesto permanece por debajo de un nivel necesario para unirse al segundo receptor causando un efecto secundario.

5 La invención proporciona un compuesto que es dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, para usar en un método de tratamiento de la migraña en un individuo humano, en donde el tratamiento comprende administrar por inhalación pulmonar mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco, nebulizador, vaporizador, inhalador presurizado de dosis medida, inhalador presurizado de dosis medida activado mediante inspiración, de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña; y estando la dosis en una formulación  
10 sólida, líquida o en aerosol adaptada para ser administrada por dicho dispositivo para administrar la dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de la dihidroergotamina sea inferior al 20 % tras la administración.

15 En una realización, el  $T_{m\acute{a}x}$  de la dihidroergotamina es de entre 15 minutos tras la administración.

En una realización, la dosis total del compuesto varía de 0,5 mg a 5,0 mg, preferiblemente, de 1,0 mg a 2,0 mg.

20 En una realización, la dihidroergotamina, o la sal, el hidrato, el polimorfo o el par de iones de la misma, se administra a una dosis unitaria inferior a 3,0 mg.

25 En una realización, el dispositivo es un dispositivo inhalador que comprende una o más dosis unitarias de una formulación de dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, en donde cada dosis unitaria se administra a una velocidad de modo que la  $C_{m\acute{a}x}$  sea inferior a 10.000 pg/ml y el  $T_{m\acute{a}x}$  sea inferior a 20 minutos tras la administración.

En una realización, el compuesto comprende mesilato de dihidroergotamina.

30 En una realización, el método comprende la administración del compuesto mediante un dispositivo que comprende un inhalador presurizado de dosis medida activado por inspiración. En otra realización, el método comprende la administración del compuesto mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco.

35 En una realización, la formulación se administra al individuo por medio de un inhalador de dosis medida activado por inspiración, en donde la dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, se administra a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma de dihidroergotamina ( $C_{m\acute{a}x}$ ) sea inferior a 10.000 pg/ml, y el tiempo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) tras la administración, en el que se alcanza la concentración máxima en plasma, sea inferior a 20 minutos tras la administración, y en donde la formulación se administra sin administrar un antiemético.

40 La invención también proporciona el uso de un compuesto que es dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña en un individuo humano; en donde el tratamiento comprende la administración por inhalación pulmonar mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco, nebulizador, vaporizador; inhalador presurizado de dosis medida o inhalador presurizado de dosis medida activado por inspiración, de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque  
45 de migraña; y estando la dosis en una formulación sólida, líquida o en aerosol adaptada para ser administrada por dicho dispositivo para administrar la dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina sea inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de la dihidroergotamina sea inferior al 20 % tras la administración.

50 La invención se dirige a la DHE para usar en un método para el tratamiento rápido de la migraña, a la vez que reduce al mínimo los efectos secundarios, comprendiendo el método: amortiguar la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y retrasar ligeramente el máximo, por ejemplo, para evitar la saturación de los receptores dopaminérgicos o adrenérgicos, a la vez que se obtiene suficiente unión a los receptores de serotonina para aliviar los síntomas de la migraña en un plazo de tiempo que permita una resolución rápida de los síntomas de la migraña.  
55

La invención permite administrar la DHE o las sales, los hidratos, los polimorfos y los pares iónicos de la misma, a un paciente que lo necesita, en una cantidad de DHE suficiente para reducir un síntoma de la migraña en un período de 2 ciclos, sin inducir efectos secundarios.

60 La invención es útil para proporcionar una cantidad de DHE a un individuo, suficiente para desarrollar un nivel de concentración en plasma circulante de DHE eficaz para que la DHE actúe como un agonista contra un receptor de la serotonina relacionado con el alivio de los síntomas de la migraña, aunque insuficiente para la unión activa a un receptor adrenérgico o dopaminérgico relacionado con las náuseas y otros efectos secundarios.

65 En algunas realizaciones, la DHE muestra una reducción (<50 %) o ausencia (<20 %) de la unión activa a receptores dopaminérgicos tales como D<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, la DHE muestra ausencia (<20 %) de unión

activa a los receptores de 5-HT<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, la DHE muestra una reducción (<60 %) o ausencia (<20 %) de unión activa a los receptores adrenérgicos.

5 Según la invención, la C<sub>máx</sub> de DHE es de o inferior a 15.000 pg/ml, o inferior a 10.000 pg/ml, o inferior a 7.500 pg/ml en el plasma circulante, el T<sub>máx</sub> de la DHE es inferior a 20 minutos, y lo más preferiblemente, de 15 minutos en el plasma circulante.

10 Según un aspecto de la invención, la C<sub>máx</sub> de la DHE administrada de acuerdo con la invención está al menos 5 veces, 10 veces o 15 veces reducida con respecto a la C<sub>máx</sub> de la DHE administrada mediante administración intravenosa directa o de bolo directo.

15 Según un aspecto de la invención, el T<sub>máx</sub> de la DHE administrada de acuerdo con la invención está al menos 1 minuto retardada con respecto al T<sub>máx</sub> de la DHE administrada mediante administración intravenosa directa, y el ABC (o área bajo la curva de la concentración del fármaco en la circulación sistémica frente al tiempo) del fármaco administrado mediante el método de la invención está dentro del 75 % de la dosis administrada por IV comparable.

20 Según un aspecto de la invención, la formulación de DHE se administra a un individuo mediante un inhalador de dosis medida activado por inspiración, en donde la DHE se administra a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma (C<sub>máx</sub>) es inferior a la concentración de 10.000 pg/ml en plasma circulante en seres humanos, y el tiempo (T<sub>máx</sub>) tras la administración en el que se alcanza la concentración máxima en plasma, es inferior a 20 minutos tras la administración, y además, en donde la formulación de DHE se administra sin administrar una formulación de antieméticos al individuo.

25 Según la invención, la administración de DHE para alcanzar la C<sub>máx</sub> y el T<sub>máx</sub>, como se ha descrito anteriormente, produce un alivio al menos parcial de un síndrome de la migraña, incluidos, aunque no de forma limitativa, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en el plazo de 30 minutos, y un alivio sostenido durante 24 horas, pero no produce náuseas inducidas por fármacos, efectos secundarios cardiovasculares ni otros efectos adversos.

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

35 La administración según la invención produce concentraciones máximas en plasma de los metabolitos activos principales, incluidos, aunque no de forma limitativa, la 8-hidroxi-dihidroergotamina, de al menos 40.000 pg/ml a la C<sub>máx</sub>. En algunas realizaciones, la C<sub>máx</sub> de los metabolitos principales es preferiblemente inferior a 1.000 pg/ml, más preferiblemente inferior a 500 pg/ml, y lo más preferiblemente inferior a 200 pg/ml en el plasma circulante. En algunas realizaciones, el T<sub>máx</sub> de los metabolitos principales es preferiblemente inferior a 90 minutos, y lo más preferiblemente de 60 minutos en el plasma circulante.

40 En un aspecto de la invención, se puede llevar a cabo la administración a la circulación sistémica de una dosis unitaria inferior a 3,0 mg de DHE, o sales, hidratos, polimorfos y pares de iones de la misma. En una realización preferida, se administra una dosis unitaria de 1,0 mg.

45 La invención también se refiere a formulaciones de DHE adecuadas que logran el perfil de administración deseado cuando se administran a un individuo.

Según la invención, se puede administrar una formulación de DHE mediante administración intrapulmonar.

50 El método de administración es por inhalación pulmonar mediante el uso de aerosoles desde inhaladores de polvo seco, nebulizadores, vaporizadores o inhaladores presurizados de dosis medida (IDMp). En una realización preferida, se usa un IDMp, tal como un inhalador de dosis medida activado por inspiración (por ejemplo, el inhalador TEMPO™ de Map Pharmaceuticals, Mountain View, California) para administrar DHE.

55 La descripción también se refiere a kits que comprenden formulaciones de DHE e instrucciones de uso de las mismas. En una realización de la descripción, se incluye un dispositivo inhalador. En una realización de dicho 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 IDMp tal como un inhalador de dosis medida activado por inspiración (inhalador TEMPO™).

60 La descripción se refiere además a un dispositivo inhalador que comprende una o más dosis unitarias de una formulación de DHE en donde cada dosis unitaria se administra a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma (C<sub>máx</sub>) es inferior a la concentración de 10.000 pg/ml en plasma circulante en seres humanos, y el tiempo (T<sub>máx</sub>) tras la administración, en el que se alcanza la concentración máxima en plasma es inferior a 30 minutos tras la administración.

65

La presente invención y otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de la invención, y de las figuras y realizaciones anexas.

### Breve descripción de los dibujos

- 5 La FIG. 1 muestra el porcentaje de sujetos que experimentan un alivio del dolor con la DHE frente al placebo.
- La FIG. 2 muestra perfiles farmacocinéticos para lograr el alivio del dolor con los mínimos efectos secundarios.
- 10 La FIG. 3 muestra el perfil de unión al receptor de radioligandos para los subtipos de receptores serotoninérgicos basándose en la dosis y en la vía de administración. Menos del 20 % se clasificó como unión inactiva. “(h)” representa los subtipos de receptores humanos clonados.
- 15 La FIG. 4 muestra el perfil de unión a receptores de radioligandos para los subtipos de receptores adrenérgicos y dopaminérgicos, basándose en la dosis y en la vía de administración. Menos del 20 % se clasificó como unión inactiva. “(h)” representa los subtipos de receptores humanos clonados y “NS” indica una unión no específica.
- La FIG. 5 muestra el agonismo selectivo hacia los receptores de 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> a diversas concentraciones de DHE.
- 20 La FIG. 6 muestra los algoritmos de tratamiento actualmente aceptados para la administración por inyección o IV de DHE.
- La FIG. 7 muestra la media geométrica de las concentraciones de 8'OH-DHE a lo largo del tiempo tras la administración de DHE por inhalación y vía intravenosa (IV).

### 25 Descripción detallada de la invención

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

- 30 En la presente memoria, se describen la DHE o sales, hidratos, profármacos de polimorfos, pares de iones y metabolitos de la misma, para usar en un método de tratamiento de la migraña, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad de DHE suficiente para reducir un síntoma de la migraña en un período de horas especificado, sin inducir efectos secundarios.

- 35 La reducción de un síntoma de la migraña en un período de horas especificado puede incluir proporcionar un alivio parcial de al menos uno de los síntomas de la migraña, incluidos, aunque no de forma limitativa, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en un período de 30, 60, 90, 120 o 180 minutos. La reducción de un síntoma de la migraña puede comprender además proporcionar un alivio sostenido durante 6, 12, 18, 24 ó 36 horas.

- 40 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 el dolor) en el momento de la administración de la DHE, a una puntuación de ≤ 1 a 30, 60, 90, 120 ó 180 minutos tras la administración. Sin embargo, el alivio del dolor (o de otros síntomas graves) requiere una reducción de la puntuación de ese síntoma con respecto a un resultado inicial >0 (puntuación de >1 para el dolor) a 0 en el punto de tiempo en cuestión.

- 45 La reducción de un síntoma de la migraña sin inducir efectos secundarios puede incluir la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de DHE, que no produzcan náuseas inducidas por fármacos, vómitos, opresión torácica y efectos cardiovasculares relacionados tales como inestabilidad de la presión sanguínea y constricción arterial, o cualquier otro efecto adverso conocido que esté asociado con el tratamiento de las migrañas con DHE.

- 50 La invención permite proporcionar una cantidad de DHE a un individuo suficiente para desarrollar un nivel de concentración en plasma circulante de DHE eficaz para que la DHE actúe como un agonista contra un receptor de la serotonina relacionado con el alivio de los síntomas de la migraña, en donde la C<sub>máx</sub> se alcanza en un período de tiempo (T<sub>máx</sub>) suficiente para proporcionar el alivio parcial de al menos uno de los síndromes de la migraña, incluidos, aunque no de forma limitativa, dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia, en un período de 30, 60, 90, 120 o 180 minutos, o proporcionar un alivio sostenido durante 6, 12, 18, 24 ó 36 horas.

- 55 Además, la C<sub>máx</sub> alcanzada en un período de tiempo (T<sub>máx</sub>) según la presente invención es insuficiente para la unión activa de DHE a un receptor adrenérgico o dopaminérgico y para causar náuseas y otros efectos secundarios.

- 60 Cuando la unión de DHE a un receptor adrenérgico o dopaminérgico es insuficiente para provocar náuseas y otros efectos secundarios, la DHE muestra una reducción (inferior al 50 %) o ausencia de unión (20 % o inferior) a receptores dopaminérgicos tales como D<sub>2</sub>; y la DHE muestra una reducción (inferior al 60 %) o ausencia de unión (20 % o inferior) a los receptores adrenérgicos.

65

En una realización, la DHE se administra a una velocidad de modo que la  $C_{m\acute{a}x}$  sea inferior a una concentración de 5.000 o 10.000 pg/ml en plasma circulante en seres humanos, y el tiempo tras la administración en el que se alcanza la concentración máxima en plasma ( $T_{m\acute{a}x}$ ) ocurre en el plazo de 10, 15 ó 20 minutos después de la administración.

5 Según la invención, la administración produce concentraciones máximas en plasma de los metabolitos activos principales, incluida, aunque no de forma limitativa, la 8-hidroxi-dihidroergotamina, inferiores a 5.000, 10.000, 20.000, 30.000, 40.000, 50.000, 60.000, 100.000 o 200.000 pg/ml a la  $C_{m\acute{a}x}$ . El  $T_{m\acute{a}x}$  de los metabolitos principales es inferior a 30, 45, 60, 90 o 120 minutos después de la administración.

10 Según un aspecto, la  $C_{m\acute{a}x}$  de la DHE administrada mediante un método de la invención se reduce al menos 5 veces, 10 veces o 15 veces con respecto a la  $C_{m\acute{a}x}$  de la DHE administrada mediante administración intravenosa directa.

Según un aspecto de la invención, el  $T_{m\acute{a}x}$  de la DHE administrada mediante un método de la invención está al menos 1, 2, 5, 10 o 15 minutos retardada con respecto al  $T_{m\acute{a}x}$  de la DHE administrada mediante administración intravenosa directa, y el ABC (o área bajo la curva de la concentración del fármaco en la circulación sistémica frente al tiempo) del fármaco administrado mediante el método de la invención está dentro del 75 % de la dosis administrada por IV comparable.

15 En un aspecto de la invención, se administra una dosis unitaria que comprende aproximadamente 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 o 5,0 mg de DHE, o sales, hidratos, profármacos de polimorfos, pares de iones y metabolitos de la misma.

20 Se describen viales, botes, ampollas, envases o parches envasados que comprenden una o más dosis unitarias de DHE.

En la presente memoria, se describen formulaciones sólidas, líquidas o en aerosol de DHE adecuadas que, cuando se administran a un mamífero en condiciones apropiadas, logran el perfil de administración deseado definido por los valores de ABC,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$  indicados anteriormente.

De forma típica, la formulación de DHE se distribuirá bien a clínicas o médicos, o a los pacientes descritos en la descripción, en un kit de administración, y la descripción describe dicho kit para el tratamiento de la migraña. Dichos kits comprenden uno o más de un dispositivo de administración (por ejemplo, jeringas y agujas, inhaladores, etc.) y una pluralidad de dosis unitarias, o un depósito o DMA reserva configurados 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 de forma adicional un vehículo o diluyente, una caja e instrucciones para el empleo del 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 IDMp tal como un inhalador de dosis medida activado mediante inspiración (inhalador TEMPO™).

Dihidroergotamina (DHE) para el tratamiento de la migraña

40 La dihidroergotamina (DHE) es un alcaloide del cornezuelo semisintético que se lleva usando en el tratamiento de la migraña desde 1946. Debido a las similitudes estructurales con moléculas fisiológicas, la DHE tiene una farmacología muy variable (Tabla 1), mediada por los efectos sobre los receptores de aminas biogénicas - en concreto, subtipos de serotonina (5-HT), subtipos adrenérgicos ( $\alpha$  y  $\beta$ ) y subtipos dopaminérgicos (D)).

45 La dihidroergotamina se usa ampliamente para tratar la migraña en racimos, la migraña pediátrica, el estado migrañoso y la cefalea diaria crónica, antiguamente denominada migraña “transformada”. En la actualidad, la DHE se administra por vía oral y e intranasal (MIGRANAL®- Novartis, documentos US5942251, EP0865789A3 y BE1006872A). Sin embargo, la DHE casi siempre se administra por inyección intramuscular/subcutánea o por inyección intravenosa (D.H.E. 45®- Novartis) en un entorno clínico. (Raskin N. H., *Neurol Clin.* Noviembre de 1990; 8(4):857-65).

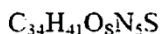
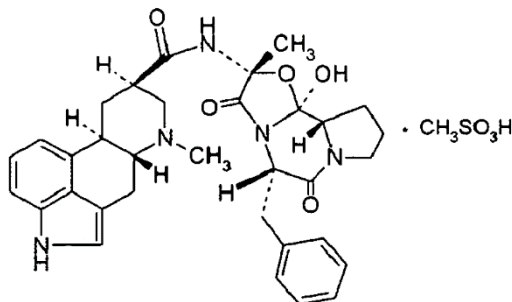
50 La dihidroergotamina se une con una alta afinidad a los receptores de 5-HT<sub>1D $\alpha$</sub>  y 5-HT<sub>1D $\beta$</sub> . También se une con una alta afinidad a los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, receptores de noradrenalina  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha_1$  y receptores de dopamina D<sub>2L</sub> y D<sub>3</sub>.

55 La actividad terapéutica de la dihidroergotamina en la migraña se atribuye, en general, al efecto agonista hacia los receptores de 5-HT<sub>1D</sub>. Se han propuesto dos teorías actuales para explicar la eficacia de los agonistas de receptores de 5-HT<sub>1D</sub> en la migraña. Una teoría sugiere que la activación de los receptores de 5-HT<sub>1D</sub> ubicados en los vasos sanguíneos intracraneales, incluidos los de la anastomosis arteriovenosa, conduce a la vasoconstricción, que se correlaciona con el alivio de la migraña. La hipótesis alternativa sugiere que la activación de los receptores de 5-HT<sub>1D</sub> en las terminaciones nerviosas sensoriales del sistema trigémino produce la inhibición de la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Además, la dihidroergotamina posee propiedades oxióticas.

60 Los alcaloides del cornezuelo son menos selectivos que los triptanos cuando se unen a los receptores de 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, noradrenalina  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  y  $\alpha$ , dopamina D<sub>2L</sub> y D<sub>3</sub>. En la terapia de la migraña aguda, se cree que la DHE media en sus efectos a través de los receptores de 5-HT<sub>1B</sub> (constricción de los vasos sanguíneos extracerebrales intracraneales) y de los receptores de 5-HT<sub>1D</sub> (inhibición de la neurotransmisión del trigémino).

Se sabe que la DHE se une específicamente a los receptores, como se muestra en la Tabla 1. La Tabla 1 muestra las afinidades de DHE (medidas como  $Cl_{50}$ ) por los receptores de aminas biogénicas específicos. Se observa una potente actividad en los receptores de 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> y una actividad de unión a receptores ampliamente variable para la DHE. (Silberstein, S. D., McCrory, D. C. "Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy". *Headache* (2003) 43:144-166).

A continuación, se muestra la estructura química de la DHE:



Subtipo de receptor de serotonina	Afinidad $Cl_{50}$ (nM)	Subtipo de receptor adrenérgico	Afinidad $Cl_{50}$ (nM)	Subtipo de receptor dopaminérgico	Afinidad $Cl_{50}$ (nM)
1A	0,4	$\alpha$ 1a	6,6	D2	1,2
1B	0,7	$\alpha$ 1b	8,3	D3	6,4
1D	0,5	$\alpha$ 2a	1,9	D4	8,7
1E	1.100	$\alpha$ 2b	3,3		
1F	180	$\alpha$ 2c	1,4		
2A	9				
2C	1,3	$\beta$ 1	3.100		
3	3.700	$\beta$ 2	2.700		
5	60	$\beta$ 3	271		

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

Formulaciones y formas farmacéuticas

Se han realizado numerosos estudios en adultos para demostrar la eficacia y seguridad de la DHE intravenosa. El método actual de administración intravenosa de la DHE usando dosis intravenosas repetidas de DHE para tratar las migrañas graves fue introducido por Raskin (Raskin N. H. "Repetitive intravenous dihydroergotamine as therapy for intractable migraine". *Neurology* 1986; 36: 995-997). Se entiende que las referencias a la "administración intravenosa directa" realizadas en la memoria descriptiva se refieren a la administración IV directa de la DHE según el procedimiento expuesto en Raskin (*Neurology* 36: 995-997 (1986)).

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

Existen numerosas citas recientes de formulaciones de tartrato de ergotamina para la administración por inhalación (documentos US6488648, US6451287, US6395300, US6395299, US6390291, US 6315122, US6179118, US6119853, US6406681) y, en concreto, en formulaciones para inhalador de dosis medida (IDM) 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.

5 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 acuosa en aerosol de tartrato de ergotamina para la administración pulmonar (documento US5813597).

10 La descripción también se dirige a una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene DHE en una cantidad de modo que una o más dosis unitarias sean eficaces en el tratamiento sintomático de la migraña cuando se administra a un paciente. La composición puede contener excipientes. Para retardar la velocidad 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, las formulaciones pueden prepararse usando métodos que son convencionales en la materia (véase, por ejemplo, Remington: "The Science and Practice of Pharmacy", 15 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)). En general, los pacientes reciben una dosificación total de entre 0,1 y 10,0 mg, preferiblemente de 0,5 a 5,0 mg, o más preferiblemente de 1,0 a 2,0 mg por cada ataque de migraña. La dosis de la formulación de DHE administrada a un individuo (tal como un ser humano) variará con la composición y el método de administración en particular, de modo que se logre el perfil de unión a receptores de aminas biogénicas necesario que se requiere para tratar la migraña sin desencadenar efectos secundarios o efectos adversos.

20 La expresión "forma farmacéutica unitaria" se refiere a una unidad físicamente diferenciada 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 farmacéuticas unitarias pueden almacenarse en un envase adecuado en 25 dosificaciones unitarias únicas o múltiples, y también pueden esterilizarse y sellarse de forma adicional.

También se proporcionan artículos de fabricación que comprenden las composiciones descritas en la presente memoria en envases adecuados. Los envases adecuados para las composiciones descritas en la presente memoria se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, viales (tal como viales sellados), botes con válvulas dosificadoras, recipientes, ampollas, botellas, frascos, envases flexibles (por ejemplo, Mylar sellado o bolsas de plástico), y similares. Estos artículos de fabricación pueden estar además esterilizados y/o sellados.

35 Las composiciones pueden comprender además ingredientes 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.

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

40 Los conservantes adecuados para su uso en una solución incluyen polyquaternium-1, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, cloruro de bencetonio y similares. De forma típica (pero no necesariamente) dichos conservantes se emplean a un nivel del 0,001 % al 1,0 % en peso.

45 Los 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 preferiblemente, entre aproximadamente pH 7 y pH 7,5.

50 Son agentes de tonicidad adecuados el dextrano 40, dextrano 70, dextrosa, glicerina, cloruro potásico, propilenglicol, cloruro sódico y similares, de modo que el cloruro sódico equivalente de la solución oftálmica está en el intervalo de 0,9 más o menos 0,2 %.

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

#### 60 Modos de administración

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse a un individuo (tal como un ser humano) por varias vías, que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intrapulmonar, oral, inhalación, intravesicular, intramuscular, intratraqueal, subcutánea, intraocular, intratecal, transmucosa y transdérmica. En una realización de la descripción, se pueden administrar nanopartículas (que incluyen nanopartículas de proteínas o carbohidratos, formuladas junto con un fármaco) de los compuestos por cualquier

vía aceptable, incluidas, aunque no de forma limitativa, la vía oral, intramuscular, transdérmica, intravenosa, a través de un inhalador o de otros sistemas de administración transmitida por el aire y similares.

5 Cuando se prepara la composición para inyección, en particular, para la administración intravenosa, la fase continua comprende preferiblemente una solución acuosa de modificadores de la tonicidad, tamponada a un intervalo de pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 8,5. El pH también puede ser inferior a 7 o inferior a 6. En algunas realizaciones, el pH de la composición no es inferior a aproximadamente 6, incluyendo, por ejemplo, no inferior a aproximadamente cualquiera de 6,5, 7 u 8 (tal como aproximadamente 7,5 u 8).

10 Según la invención, la DHE se administra mediante terapia de inhalación. Muchos estudios preclínicos y clínicos con compuestos inhalados han demostrado que se puede lograr la eficacia tanto dentro de los pulmones como sistémicamente. Además, existen muchas ventajas asociadas con la administración pulmonar, incluidas el inicio rápido, la comodidad de la autoadministración por parte del paciente, el potencial de reducción de los efectos secundarios del fármaco, la facilidad de administración por inhalación, la eliminación de agujas y similares.

15 Los aerosoles de inhalación de inhaladores de polvo seco, nebulizadores, vaporizadores e inhaladores de dosis medida presurizados incluyen, de forma típica, excipientes o disolventes para aumentar la estabilidad o la capacidad de administración de estos fármacos en forma de aerosol. Además, el tamaño de partículas de los aerosoles de fármacos puede controlarse para proporcionar las características de absorción coincidentes con la invención. De forma típica, los tamaños de partículas se controlan para tener los tamaños deseados conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando se usan inhaladores de polvo seco (DPI), las partículas de fármaco se generan a partir del fármaco a granel mediante procesos de erosión tales como molienda, micronización, trituración, o mediante procesos de precipitación multifásica tales como secado por pulverización, precipitación en solución, extracción/precipitación supercrítica o liofilización para producir polvos que puedan dispersarse en el propulsor, obteniéndose un tamaño de partículas aceptable para la administración a los pulmones. Dado que las formulaciones en polvo seco tienden a la agregación y a la baja fluidez, lo que puede provocar una reducción de la eficacia, se requiere una meticulosa atención durante la molienda, la mezcla, el flujo de polvo, el relleno e incluso la administración para garantizar que los aerosoles en polvo seco se administren de forma fiable y tengan la distribución del tamaño de partículas apropiada para la administración a los pulmones.

20 Los nebulizadores generan un aerosol a partir de un líquido, algunos mediante el fraccionamiento de un chorro de líquido y otros mediante la vibración ultrasónica del líquido con o sin una boquilla. Las formulaciones líquidas se preparan y almacenan en condiciones asépticas o estériles, ya que pueden albergar microorganismos. Se contempla el uso de conservantes y envasado de dosis unitarias. De forma adicional, se usan disolventes, detergentes y otros agentes para estabilizar la formulación farmacológica.

25 Los inhaladores de dosis medida presurizados o IDMp, son una clase adicional de dispositivos dispensadores de aerosol. Los IDMp envasan el compuesto en un bote bajo presión con una mezcla de disolvente y propulsor, normalmente clorofluorocarburos (CFC) o hidrofluoroalcanos (HFA). Al dispensarse, se expulsa un chorro de la mezcla 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 desde la boquilla, parte del fármaco puede impactar balísticamente sobre la lengua, boca y garganta, y no llegar nunca al pulmón.

30 Aunque la administración en aerosol de tartrato de ergotamina para inhalación pulmonar se conoce ampliamente, la administración de DHE por inhalación pulmonar casi no se ha usado, ya que la DHE es muy difícil de estabilizar en formulaciones adecuadas para la administración pulmonar. Para mantener la potencia y actividad, la DHE debe formularse en una solución, un polvo o una suspensión que pueda estabilizarse sin excipientes o con excipientes que no sean tóxicos para los pulmones. Dado que la DHE es sumamente sensible y se degradará tras la exposición a luz, oxígeno, calor y en presencia de muchos compuestos químicos comúnmente usados en las formulaciones medicinales, la estabilización no es fácil de conseguir. Las actuales formulaciones para la administración de DHE por pulverizaciones nasales acuosas o por inyección requieren agentes quelantes o complejantes, tales como dextrano o ciclodextrinas, para estabilizar la DHE en solución. Para conservar la solución DHE de la degradación, se sella en viales de vidrio oscuro difíciles de usar que deben abrirse con un abridor complejo y transferirse al inyector o aplicador de pulverización inmediatamente antes de su uso. Solo ha sido recientemente, cuando se han descrito formulaciones estables para la administración pulmonar de DHE en la solicitud de patente de EE. UU. n.º de serie 10/572.012 y el documento WO2005/025506A2.

35 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 pulverización nasal. En una realización, la DHE se usa en forma de 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 la administración por inhalación y producen partículas respirables del tamaño deseado en una sola etapa.

40 En una realización preferida, la dosificación inhalada se lleva a cabo con un inhalador activado por inspiración tal como el inhalador Tempo™ (Map Pharmaceuticals, Inc., Mountain View, California). El inhalador Tempo™ es un inhalador de dosis medida presurizado (IDMp) que hace frente a las limitaciones de los inhaladores de IDMp

convencionales: la dosificación no uniforme y la ineficacia de la administración del fármaco. El inhalador Tempo proporciona un accionamiento por inspiración, potenciando la observancia del tratamiento por parte del paciente, y una uniformidad eficaz y fiable de una dosis a otra que es independiente del caudal de inhalación. Logra estas ventajas combinando características patentadas tales como el disparador sincronizado con la inspiración y la cámara de control de flujo y el contador/bloqueador de la dosis en un pequeño dispositivo de fácil uso. Estos elementos de control aerodinámicos avanzados solo son accionados por la respiración del paciente, evitando la cara electrónica de consumo eléctrico, produciendo una plataforma asequible, fiable y desechable.

#### Medición de la eficacia de la administración de DHE

La presente invención enseña la DHE para usar en un método de tratamiento de la migraña que reduce al mínimo o elimina los efectos secundarios mientras que, al mismo tiempo, consigue un perfil de dosificación suficiente para proporcionar el alivio rápido y eficaz de los cuatro síntomas principales del síndrome de la migraña: dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia. En los ensayos clínicos realizados por los inventores, se observó un fenómeno inesperado. Al administrarse DHE de la manera mencionada anteriormente, se evitó inesperadamente un "máximo" muy alto en la concentración máxima en plasma, se pudieron reducir al mínimo o eliminarse por completo los efectos secundarios de náuseas, opresión torácica o dolor, aumentos de la presión arterial y vómitos, sin dejar de conseguir el rápido alivio de los síntomas de la migraña.

Es posible evaluar la eficacia de una pauta de tratamiento para la migraña, basándose en criterios de valoración primarios y secundarios. El criterio de valoración primario de la eficacia puede 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: la respuesta sin dolor en puntos de tiempo anteriores a 2 horas después de la dosis; la no progresión de la cefalea; y el impacto en las actividades normales.

Los cuatro síntomas de la migraña -- dolor, náuseas, fonofobia y fotofobia -- se puntúan en cada punto 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", 1ª ed. Cephalalgia 1991; 11:1-12):

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

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 medio hasta la mejora de la cefalea (un punto por debajo de la intensidad original), hasta la cefalea leve y hasta estar sin cefalea. Un tratamiento eficaz para la migraña reduciría un síntoma de cefalea a leve o nula en de 1,5 a 2 horas.

El alivio de cualquiera de los cuatro síntomas requiere una disminución desde una puntuación de >0 en el momento en que se informa del inicio de ataque de migraña (puntuación de >1 para el dolor), hasta una puntuación de ≤ 1 en el punto de tiempo en cuestión. Sin embargo, el alivio del dolor (o de otros síntomas) requiere una reducción de la puntuación de ese síntoma con respecto a un resultado inicial >0 (puntuación de >1 para el dolor) a 0 en el punto de tiempo en cuestión.

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

- 0 = no afectada en absoluto
- 1 = ligeramente afectada
- 2 = moderadamente afectada
- 3 = grave o completamente afectada.

Existe una pregunta más (¿Qué tal funciona la medicación de estudio?) en ciertos puntos de tiempo para evaluar la "eficacia global" de la medicación de estudio usando una escala de clasificación de 7 puntos:

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

#### Mecanismos de acción

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 el deseo de quedar ligados a teoría alguna, se supone que se puede obtener un método de tratamiento de la migraña con DHE sin desencadenar efectos secundarios mediante el control de la concentración  $C_{m\acute{a}x}$  para reducir al mínimo la unión a receptores dopaminérgicos y adrenérgicos, evitando así los efectos secundarios, a la vez que se logra suficiente unión a receptores de serotonina para que sea eficaz en el tratamiento de los síntomas de la migraña.

Los datos clínicos (Tabla 2) muestran que la dihidroergotamina inhalada reduce la incidencia de las náuseas en comparación con la administración intravenosa (8 % frente al 63 %, respectivamente). Se sabe que los receptores de 5-HT<sub>3</sub> están relacionados con las náuseas. Los antagonistas en estos receptores, tales como el ondansetrón y el granisetron, previenen las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. Sin embargo, puede descartarse un posible papel agonista de la DHE hacia los receptores de 5-HT<sub>3</sub> por la unión inactiva (<20 %) para todas las vías de administración de la DHE investigadas (Figura 3). Los posteriores ensayos funcionales también confirmaron la falta de actividad agonista o antagonista hacia los receptores de 5-HT<sub>3</sub>.

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

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

Se han propuesto tanto mecanismos neuronales como vasculares como la base de las acciones de 5-HT en la migraña. La teoría vasodilatadora de la migraña sugiere que la dilatación arterial extracraneal durante un ataque está relacionada con el dolor producido por la migraña. En la teoría sobre la migraña de la inflamación neurogénica de la duramadre, la inflamación de la membrana de la duramadre que rodea el cerebro se debe a la liberación de neuropéptidos de las terminaciones nerviosas sensoriales primarias. La sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el NO desempeñan todos en papel en la cascada inflamatoria de la duramadre. Se sospecha que el NO desempeña un papel 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 las elevadas cantidades y/o afinidad de una enzima en la cascada de reacciones desencadenada por el NO (Olesen y col., *Trends Pharmacol. Sci.* 1994;15:149-153).

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

Los antagonistas del receptor de D<sub>2</sub>, es decir, la metoclopramida y la domperidona, son terapias eficaces contra las náuseas. La DHE a niveles de  $C_{m\acute{a}x}$  de dosis IV presenta el 50 % de unión a receptores en los ensayos de D<sub>2</sub> (Figura 5) y, por tanto, puede producir las náuseas y los mareos clínicamente informados, mediados a través de la actividad agonista. Por el contrario, no se ha informado sobre la afinidad de unión tras la dosificación inhalada. Además de los datos informados aquí, la DHE también tiene actividad de unión mínima a los receptores muscarínicos (M), y, por tanto, se descartan las náuseas mediadas por el receptor de la zona M que desencadena quimiorreceptores. (McCarthy, B. G., Peroutka, S. J., "Comparative neuropharmacology of dihydroergotamine and sumatriptan (GR43175)". *Headache* 1989; 29:420-422).

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

Ejemplos

Sin entrar en otros detalles, se cree que el experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su máxima extensión. Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos, y no limitantes del resto de la descripción en ningún sentido.

Ejemplo 1: Perfil farmacocinético de la DHE que se requiere para lograr el alivio de dolor

La Figura 1 muestra el rápido alivio del dolor (en el plazo de 10 minutos) obtenido a través de la administración de DHE mediante un método que consigue los dos perfiles de concentración máxima en plasma 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 la administración inhalada de DHE. Se estableció la hipótesis de que esta diferencia de máximos en plasma (de al menos “10” veces) se asociaba al reducido perfil de efectos secundarios, a pesar de las menores diferencias 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, la 8'-OH-dihidroergotamina, tras la administración intravenosa y por inhalación de DHE. Se observó un mayor máximo en plasma en la 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 máxima en plasma de 8-hidroxi-dihidroergotamina inferior a 1.000 pg/ml, preferiblemente inferior a 500 pg/ml, más preferiblemente inferior a 200 pg/ml a la C<sub>máx</sub> en el plasma circulante. La administración inhalable también da lugar a que el T<sub>máx</sub> 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 inferiores ligeramente retardados están asociados a efectos secundarios reducidos al mínimo. Los efectos secundarios generados por estos perfiles de administración se muestran en la Tabla 2. Las dos curvas inferiores, 0,88 mg y 0,44 mg de DHE de la Figura 2, alcanzaron eficacia terapéutica en el plazo de 30 minutos, pero solo generaron efectos secundarios minoritarios 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 el entorno clínico actual - produjo efectos secundarios significativos, incluidos las náuseas y los vómitos. Se suponía que la menor C<sub>máx</sub> o diferencia de concentración máxima en plasma observada, que fue aproximadamente 10 veces inferior a la de IV, estaba asociada con el perfil de efectos secundarios diferencial observado, mientras que las diferencias menores en el 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 mediante la administración por inhalación, pero también pudieron lograrse mediante bomba de infusión, vías nasal o transdérmica iontoforética, u otras vías o administraciones, que se crearon para dar un ligero retardo similar para alcanzar concentraciones máximas en plasma y una disminución similar de concentraciones máximas, mientras que se alcanzaban ABC similares.

	1 mg de DHE IV, n = 16 (%)	0,88 mg de DHE inhalado, n = 12 (%)
<b>Sistema nervioso</b>		
Mareos	7 (44) 7r	1 (8)
Parestesia	5 (31) 5r	0
<b>Sistema gastrointestinal</b>		
Náuseas	10 (63) 10r	1 (8)
Vómitos	2 (13) 2r	0
<b>Trastornos generales</b>		
Sensación de calor	3 (19) 3r	0
<i>r = considerado por el investigador relacionado con el fármaco en estudio</i>		

Tabla 2: Efectos secundarios asociados con los perfiles farmacocinéticos de la Figura 2

Ejemplo 2: Unión a receptores a las concentraciones C<sub>máx</sub>.

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). Se hizo evidente una mayor incidencia de efectos adversos tras la dosificación IV. Para investigar las diferencias en los efectos adversos mediados farmacológicamente entre el mesilato de dihidroergotamina (DHE) (1) intravenoso y (2) inhalado, se determinó la unión al receptor de aminas biogénicas (serotonina (5-HT), adrenérgico, dopaminérgico) del mesilato de dihidroergotamina *in vitro*, basándose en las concentraciones correspondientes a los niveles de C<sub>máx</sub> 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 receptores diferente alcanzando así la eficacia, pero evitando efectos secundarios, se realizó una investigación clínica sobre la unión a receptores a las concentraciones  $C_{m\acute{a}x}$ .

Se determinaron las concentraciones de DHE máximas en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) a partir de muestras de plasma (LC-MS/MS) tras la administración intravenosa (1 mg) por infusión durante 3 minutos, y a partir de muestras de plasma (LC-MS/MS) tras la dosificación inhalada (dosis de 0,88 mg y 0,44 mg), administrándose la dosis mediante múltiples accionamientos 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 de partículas finas administrada por el accionador. Los datos de  $C_{m\acute{a}x}$  observados se presentan en la Figura 2 para la DHE. También se adoptó un enfoque similar con el metabolito primario, 8'-OH-DHE.

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

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

Tabla 3. Concentraciones equivalentes a las concentraciones máximas en plasma investigadas para la unión a receptores.

Ejemplo 3: Unión a receptores de la serotonina, adrenérgicos y dopaminérgicos por la DHE a concentraciones equivalentes a las concentraciones máximas en plasma

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

La eficacia contra las migrañas de la DHE se debe a la actividad agonista hacia los receptores de 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub>. La Figura 3 muestra los datos de unión a receptores hacia diversos subtipos de receptores serotoninérgicos, indicando una mayor respuesta hacia varios subtipos para la administración intravenosa a la  $C_{m\acute{a}x}$ . La notación "(h)" representa los subtipos de receptores humanos clonados. Se observaron tendencias similares para los subtipos adrenérgico y dopaminérgico. La unión a estos receptores se demuestra con el 100 % de unión hacia 5-HT<sub>1B</sub> tras tanto 1 mg de dosificación intravenosa como 0,88 mg de dosificación inhalada. (Figura 3). Tras la inhalación, sin embargo, la evidente unión a receptores de 5-HT<sub>1D</sub> es inferior a la IV. La larga duración de la DHE en circulación más allá de la  $C_{m\acute{a}x}$  probablemente se debe a la 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 máxima a receptores no es completamente necesaria para la duración de la respuesta clínica.

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

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

De igual manera, la reducida unión adrenérgica mostrada en la Figura 4 se correspondió con una menor vasoconstricción y una presión arterial reducida o aumentos cardiovasculares en los pacientes. Aunque la unión a los receptores adrenérgicos y dopaminérgicos fue menor a las concentraciones equivalentes a los picos máximos en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) resultantes del novedoso método de administración, la unión lograda por estos métodos de administración hacia los receptores de serotonina, en concreto, hacia 5HT<sub>1a/d</sub>, fue lo suficientemente eficaz para el tratamiento de la migraña. (Figura 3).

Los agonistas de receptores del subtipo 5-HT<sub>1B</sub> son conocidos por ser útiles en el tratamiento de la migraña y de los síntomas asociados. Los receptores de 5-HT<sub>2B</sub> son conocidos por desempeñar un papel desencadenante en la aparición de la migraña. La Figura 5 muestra agonismo selectivo hacia los receptores de 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2B</sub> tras el alto control de la concentración (5 µM), IV a  $C_{m\acute{a}x}$  (77,6 nM), 4 inhalaciones a la  $C_{m\acute{a}x}$  (6,25 nM) y a una concentración notablemente

reducida (0,25 nM). Mientras que el agonismo de 5-HT<sub>1B</sub> se mantiene a través de todas las concentraciones, lo que indica una alta potencia, el agonismo está ausente para la DHE inhalada por vía oral en los receptores de 5-HT<sub>2B</sub>.

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

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

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

15 Se seleccionó una mezcla de dos propulsores de HFA inertes y no inflamables como parte del desarrollo de la formulación para el producto farmacéutico HFA 134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano) y HFA 227ea (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano). El producto acabado contenía una mezcla de propulsores de 70:30 de HFA 227 ea:HFA 134a, que se hizo coincidir con la densidad de cristales de DHE con el fin de potenciar la estabilidad física de la suspensión del IDMp. La suspensión resultante no se sedimentó ni formó una crema (que pudiera hacer precipitar una aglomeración irreversible), sino que se produjo en forma de un sistema libremente floculado en suspensión, que se dispersa fácilmente al agitarse. Se considera que los sistemas libremente fluctuados proporcionan una estabilidad óptima para los botes de los IDMp. Como resultado de las propiedades de formulación, la formulación no contenía etanol ni ningún tensioactivo/agente estabilizante.

20 La formulación de DHE se administró a pacientes usando TEMPO™, un novedoso inhalador de dosis medida activado mediante inspiración. TEMPO™ supera la variabilidad asociada con los inhaladores de dosis medidas presurizados (IDMp) convencionales, y logra una administración constante del fármaco a la periferia del pulmón en la que puede absorberse sistémicamente. Para ello, el TEMPO™ incorpora cuatro nuevas características: 1) disparador síncrono de la respiración - puede ajustarse para diferentes fármacos y poblaciones diana con el fin de administrar el fármaco en una parte específica del ciclo de inspiración; 2) control de pluma - un chorro de impacto para desacelerar la pluma del aerosol dentro del accionador; 3) cámara vorticial - que consiste en una pared porosa, que proporciona un colchón de aire para mantener la pluma de aerosol ralentizada suspendida, y entradas de aire en la pared posterior que conducen la pluma de aerosol ralentizada a un patrón vorticial, manteniendo el aerosol en suspensión y permitiendo que se reduzca el tamaño de partículas a medida que se evapora el propulsor de HFA; y 4) contador de dosis - determinará las dosis que quedan y evitará que se administre más de la dosis máxima prevista desde un bote cualquiera. Se ha demostrado que las características 2 y 3 ralentizan espectacularmente la deposición y mejoran la deposición en el pulmón de la dosis emitida (DE), estimulando la fracción de partículas finas (FPF).

40

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que es dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, para usar en un método de tratamiento de la migraña en un individuo humano;  
 5 en donde el tratamiento comprende administrar por inhalación pulmonar mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco, un nebulizador, un vaporizador, un inhalador presurizado de dosis medida o un inhalador presurizado de dosis medida activado por inspiración, de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña;  
 10 y estando la dosis en una formulación sólida, líquida o en aerosol adaptada para ser administrada por dicho dispositivo para administrar la dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina es inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina es inferior a 20 minutos después de la administración.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde el  $T_{m\acute{a}x}$  de la dihidroergotamina está en el plazo de 15 minutos después de la administración.
3. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis total varía de 0,5 mg a 5,0 mg.  
 20
4. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde la dihidroergotamina, la sal, el hidrato, el polimorfo o el par de iones de la misma se administra en una dosis unitaria inferior a 3,0 mg.
5. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde la dosis total varía de 1,0 mg a 2,0 mg.  
 25
6. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde el dispositivo es un dispositivo inhalador que comprende una o más dosis unitarias de una formulación de dihidroergotamina, o de una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, en donde cada dosis unitaria se administra a una velocidad de modo que la  $C_{m\acute{a}x}$  es inferior a 10.000 pg/ml y el  $T_{m\acute{a}x}$  es inferior a 20 minutos después de la administración.  
 30
7. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, que comprende mesilato de dihidroergotamina.  
 35
8. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde el método comprende la administración del compuesto mediante un dispositivo que comprende un inhalador presurizado de dosis medida activado por inspiración.
- 40 9. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde el método comprende la administración del compuesto mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco.
10. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso según la reivindicación 1, en donde la formulación se administra al individuo mediante un inhalador de dosis medida activado por inspiración, en donde la dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma se administra a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma de dihidroergotamina ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es inferior a 10.000 pg/ml de concentración y el tiempo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) tras la administración, en el que se alcanza la máxima concentración en plasma, es inferior a 20 minutos después de la administración, y en donde la formulación se administra sin administrar un antiemético.  
 45
- 50 11. Uso de un compuesto que es dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña en un individuo humano; en donde el tratamiento comprende administrar por inhalación pulmonar mediante un dispositivo que comprende un inhalador de polvo seco, un nebulizador, un vaporizador, un inhalador presurizado de dosis medida o un inhalador presurizado de dosis medida activado por inspiración, de una dosis total de dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, de 0,1 a 10 mg por ataque de migraña;  
 55 y estando la dosis en una formulación sólida, líquida o en aerosol adaptada para ser administrada por dicho dispositivo para administrar dihidroergotamina, o una sal, un hidrato, un polimorfo o un par de iones de la misma, a una velocidad de modo que la concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina es inferior a 15.000 pg/ml y el tiempo hasta la  $C_{m\acute{a}x}$  ( $T_{m\acute{a}x}$ ) de dihidroergotamina es inferior a 20 minutos después de la administración.  
 60



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

Figura 1

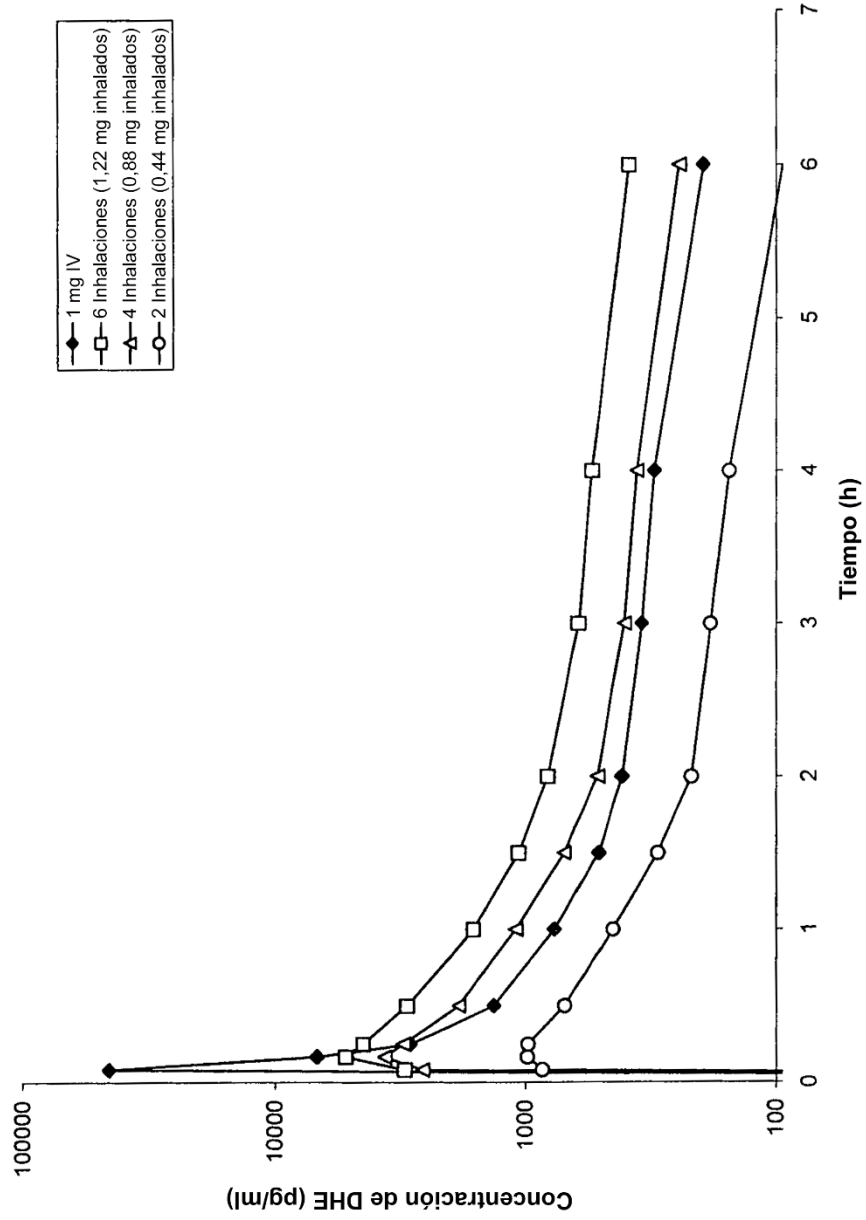


Figura 2

Figura 3

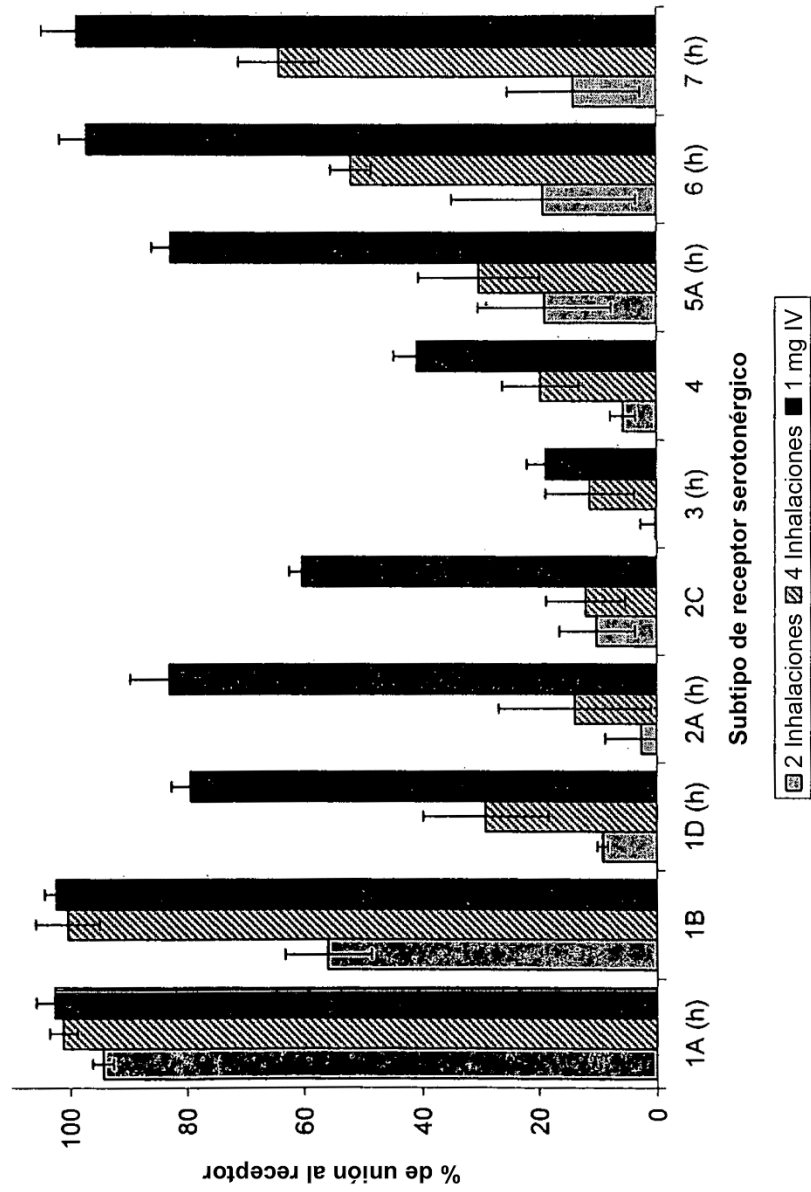


Figura 4

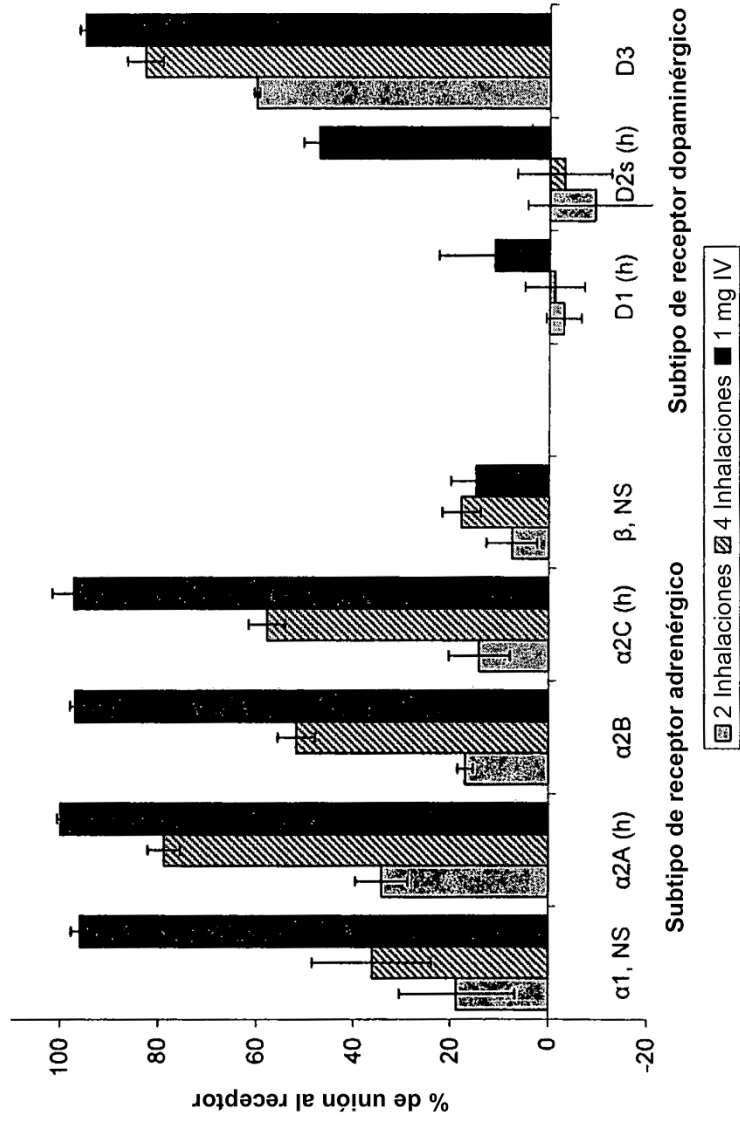
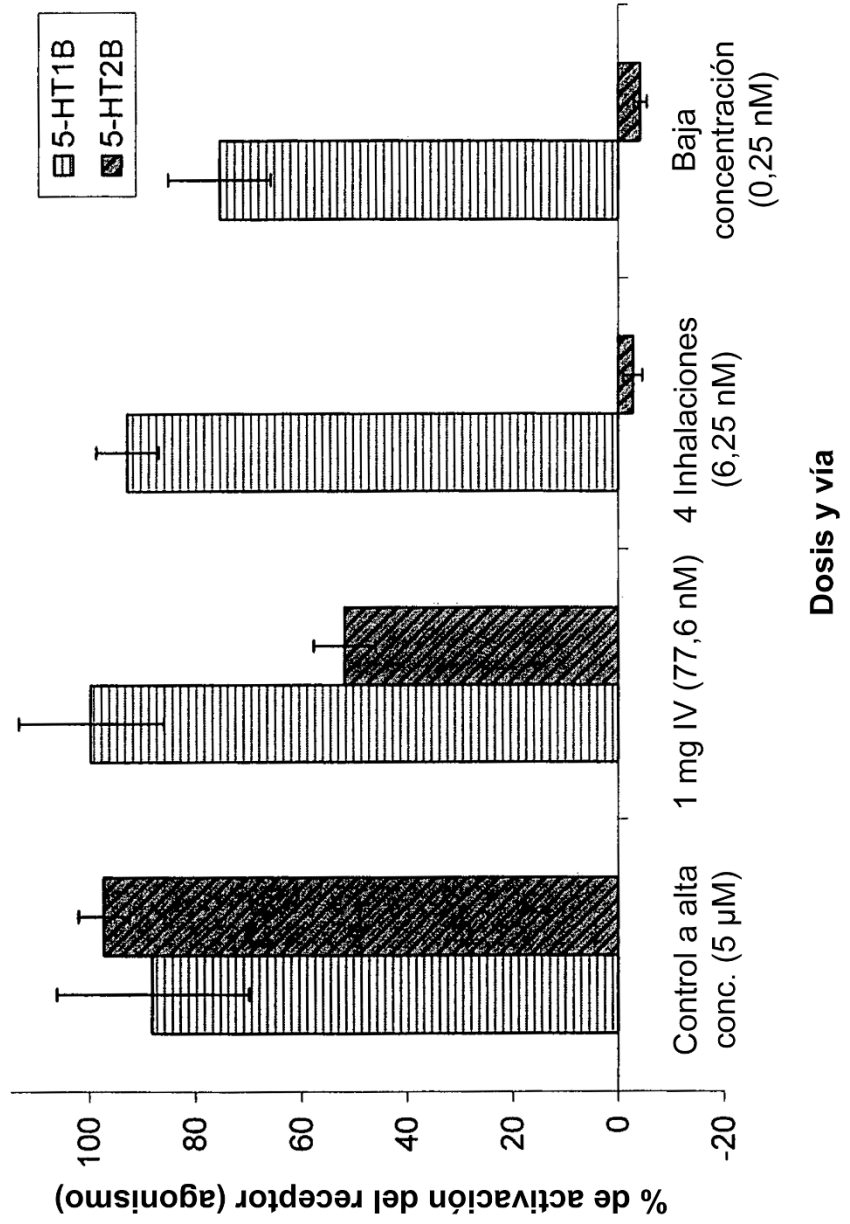
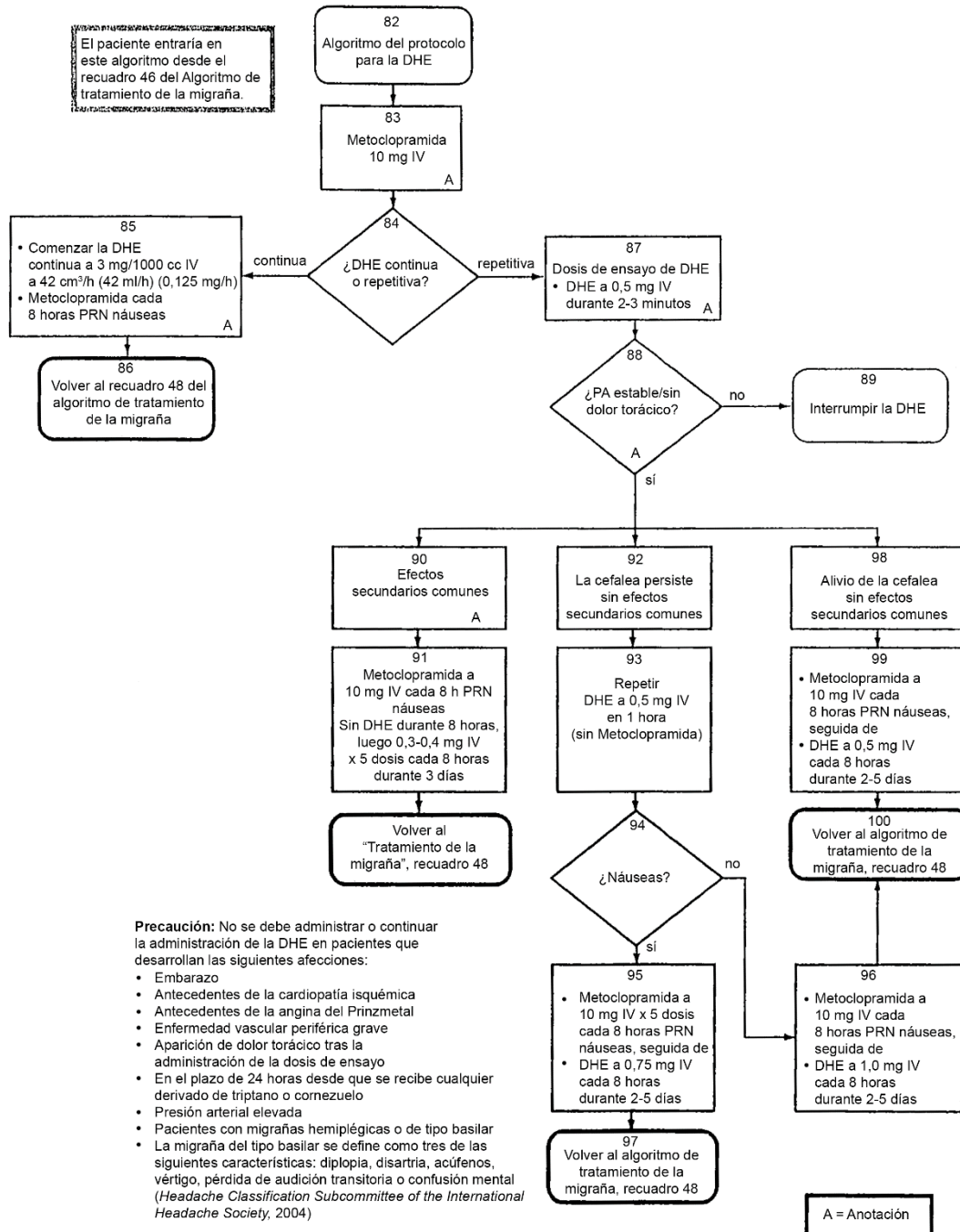


Figura 5



Fuente: Instituto para la mejora de los sistemas clínicos (ICSI). Diagnóstico y tratamiento de la cefalea. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); Enero de 2006. Pág. 70.

### Diagnóstico y tratamiento de la cefalea Algoritmo para DHE (mesilato de dihidroergotamina)



Reservados todos los derechos de autor por Institute for Clinical Systems Improvement, Inc.

Figura 6

Figura 7  
Media geométrica de las concentraciones de 8'OH-DHE

