

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 446**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/57** (2006.01)

**A61K 47/69** (2007.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2013 PCT/US2013/022772**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13112605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2013 E 13740743 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2806877**

54 Título: **Formulaciones de esteroides neuroactivos que comprenden un complejo de alopregnanolona y sulfobutil éter beta-ciclodextrina**

30 Prioridad:

**23.01.2012 US 201261589740 P**

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

**05.05.2020**

73 Titular/es:

**SAGE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
215 First Street  
Cambridge, MA 02142, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, KIRAN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 758 446 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

Formulaciones de esteroides neuroactivos que comprenden un complejo de alopregnanolona y sulfobutil éter beta-ciclodextrina

5

Campo de la invención

La presente divulgación en general se refiere a formulaciones de esteroides neuroactivos, en particular alopregnanolona, para el tratamiento de lesiones y/o enfermedades del SNC. La invención se refiere a una composición farmacéutica acuosa formulada para la administración parenteral que comprende un complejo que comprende alopregnanolona y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina como se define en las reivindicaciones.

10

Antecedentes de la invención

Los trastornos relacionados con el sistema nervioso central (SNC) incluyen trastornos que afectan al cerebro o a la médula espinal o a ambos. Los trastornos relacionados con el SNC pueden incluir, por ejemplo, una lesión traumática, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico. Una lesión traumática del SNC se caracteriza por un impacto físico al sistema nervioso central, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico. El estado epiléptico (EE) es otro ejemplo de un trastorno relacionado con el SNC, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario, estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico parcial complejo.

15

20

El documento WO 2011/088503 se refiere a agentes anestésicos esteroides neuroactivos y a complejos de un agente anestésico esteroide neuroactivo con ciclodextrina. Zolkowska, *American Epilepsy Society: 2012 Annual Meeting Abstracts*, 1 de diciembre de 2012, se refiere a alopregnanolona 0,5 o 1,5 mg/ml en Captisol® al 6 % en solución salina al 0,9 %, para el tratamiento agudo de las convulsiones.

25

Sumario de la invención

Se definen realizaciones de la invención en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se desvela en el presente documento solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

30

La invención reivindicada proporciona una composición farmacéutica acuosa formulada para la administración parenteral que comprende un complejo que comprende alopregnanolona y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, en la que la alopregnanolona está a una concentración de 5 mg/ml y la sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina está a una concentración entre 25-400 mg/ml, en la que la formulación está tamponada a un pH de 6 y el tampón es un tampón de citrato.

35

La divulgación presenta, entre otras cosas, composiciones que comprenden un esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y opcionalmente una ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. La divulgación también presenta, entre otras cosas, una composición que se describe en el presente documento, por ejemplo, un esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y opcionalmente una ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, para su uso en métodos de tratamiento de un sujeto que tenga un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo refractario, estado epiléptico no convulsivo.

45

En un aspecto, la divulgación presenta una composición, comprendiendo la composición un complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, un esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y opcionalmente una ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, un complejo de  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

50

55

En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es CAPTISOL®. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina desvelada en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.874.418; 6.046.177; o 7.635.733.

60

En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona, y la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.

65

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1,5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 15 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 6 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 15 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 30 % de la ciclodextrina.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una

concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml; 5-15 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL® a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-



5 CAPTISOL®, en la que la composición comprende menos de 100 ppm de un fosfato, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente de degradación del fármaco, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 300 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

10 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

20 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende adicionalmente: menos de 20 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,5 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,25 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

25 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente de degradación del fármaco, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

35 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende adicionalmente: menos de 50 ppm de un fosfato; menos de 10 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,2 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 0,5 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,1 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en la que la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido al agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría U/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

45 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende adicionalmente: menos de 10 ppm de un fosfato; menos de 2 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,1 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 0,2 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,08 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en la que la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,1 U.A. debido al agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

60 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende adicionalmente: menos de 5 ppm de un fosfato; menos del 0,1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,05 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

65 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es una sulfo butil

éter  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es CAPTISOL®. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina desvelada en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.874.418; 6.046.177; y 7.635.733.

5 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona, y la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.

10 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1,5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 15 mg/ml.

35 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 6 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 15 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 30 %

de la ciclodextrina.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml; 5,5 mg/ml; 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL® a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por



como una composición acuosa con un pH de aproximadamente 6.

5 En un aspecto, la divulgación presenta un esteroide neuroactivo para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

10 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

15 En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un estado epiléptico, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

20 En una realización, la divulgación presenta alopregnanolona para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo refractario, estado epiléptico no convulsivo. En una realización, la divulgación presenta alopregnanolona para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un traumatismo craneoencefálico.

25 En un aspecto, la divulgación presenta un complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

30 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

35 En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es CAPTISOL®.

40 En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona, y la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.

45 En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un estado epiléptico, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

50 En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un traumatismo craneoencefálico. En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un estado epiléptico, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo. En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

55 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por

ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1,5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 15 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 6 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 15 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 30 % de la ciclodextrina.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-

- 300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.
- 15 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.
- 35 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL® a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.
- 55 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml;

2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

5  
10  
15  
20

En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 1,5 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 6 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 10 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 6 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 15 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 6 %.

25  
30  
35

En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 1,5 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 15 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 10 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 15 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 15 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 15 %.

40  
45  
50

En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 1,5 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 30 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 10 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 30 %. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 15 mg/ml, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración del 30 %.

55

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH entre 3-10, 4-9, 4-8, 4-7, 4-6, 4-5, 5-9, 5-8, 5-7, 5-6, 4,5-7,5 o 5,5-7,5. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH de aproximadamente 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5 o 9. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa con un pH de aproximadamente 6.

60

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra por vía intravenosa. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra por vía intramuscular.

65

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra entre 1-10, 1-5, 5-10, 1-6, 2-6, 3-6, 4-5 o 1-9 días consecutivos. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra durante 5 días consecutivos. En algunas realizaciones, la duración de

la administración es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días. En algunas realizaciones, la duración de la administración es de 3-7, 4-6, 4-5 o 5-6 días. En algunas realizaciones, la duración de la administración es de 5 días.

5 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a la misma dosis durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, durante 1 día y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 3 días consecutivos de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona. En algunas realizaciones, una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, que se describe en el presente documento, es inferior a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, es inferior a 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml.

25 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas.

35 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una segunda dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una segunda dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una tercera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas.

45 En algunas realizaciones, la primera, la segunda o la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución progresiva o la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la primera dosis de disminución progresiva. En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la segunda dosis de disminución progresiva. En algunas realizaciones, la primera dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la primera dosis de disminución progresiva es de entre el 95-50 %, el 75-50 %, el 85-50 %, el 90-50 %, el 80-50 % o el 75-100 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la primera dosis de disminución progresiva es del 75 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

50 En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución progresiva es de entre el 95-30 %, el 75-30 %, el 85-30 %, el 60-30 %, el 70-30 %, el 50-30 % o el 50-40 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la segunda dosis de disminución progresiva es del 50 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

65 En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución

progresiva es de entre el 50-5 %, el 40-5 %, el 30-5 %, el 25-5 %, el 25-10 %, el 25-20 % o el 25-40 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la segunda dosis de disminución progresiva es del 50 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la tercera dosis de disminución progresiva es del 25 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

5 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a la dosis necesaria para conseguir un patrón de absorción rápida predeterminado, por ejemplo, intervalos entre absorciones rápidas de entre 2-30 segundos; medidos mediante un método de seguimiento neurofisiológico, por ejemplo, EEG, SFM. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL®  
10 se formula como una composición acuosa y se administra a la dosis necesaria para conseguir un patrón de absorción rápida predeterminado, por ejemplo, intervalos entre absorciones rápidas de entre 2-30 segundos, 5-30 segundos, 10-30 segundos, 15-30 segundos, 1-30 segundos, 0-30 segundos, 2-20 segundos, 2-10 segundos, 5-20 segundos, 10-20 segundos, 15-25 segundos, 5-15 segundos o 5-10 segundos; medidos mediante un método de seguimiento neurofisiológico, por ejemplo, EEG, SFM.

15 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 48 horas, 24 horas, 20 horas, 18 horas, 16 horas, 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de un traumatismo craneoencefálico. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 10 horas después de un traumatismo  
20 craneoencefálico. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 8 horas después de un traumatismo craneoencefálico.

25 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de que haya comenzado una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de que haya comenzado una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión  
30 de estado epiléptico refractaria. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra después de una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria que ha durado 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos o 60 minutos.

35 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra antes del inicio de una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria.

40 En un aspecto, la divulgación presenta un método de tratamiento de un sujeto que tenga un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo, comprendiendo el método administrar al sujeto un complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo,  
45 una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, en el que la composición comprende menos de 100 ppm de un fosfato, y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente de degradación del fármaco, como se determina mediante  
50 espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 300 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

55 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -  
60 ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

65 En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende adicionalmente: menos de 20 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,5 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del

0,25 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido a un agente de degradación del fármaco, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 245 nm a 270 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende: menos de 50 ppm de un fosfato; menos de 10 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,2 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 0,5 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,1 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en la que la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,2 U.A. debido al agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría U/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende: menos de 10 ppm de un fosfato; menos de 2 ppm de un agente sulfoalquilante; menos del 0,1 % en peso de una ciclodextrina no derivatizada; menos del 0,2 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,08 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado; y en la que la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, tiene una absorción de menos de 0,1 U.A. debido al agente formador de color, como se determina mediante espectrofotometría UV/vis a una longitud de onda de 320 nm a 350 nm para una solución acuosa que comprende 500 mg de la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, por ml de solución en una célula que tiene una longitud de trayectoria de 1 cm.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, comprende: menos de 5 ppm de un fosfato; menos del 0,1 % en peso de una sal de haluro de metal alcalino; y menos del 0,05 % en peso de un agente sulfoalquilante hidrolizado.

En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un estado epiléptico, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es un traumatismo craneoencefálico. En algunas realizaciones, el trastorno del SNC es una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un traumatismo craneoencefálico. En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga un estado epiléptico, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; descargas epileptiformes lateralizadas periódicas, comprendiendo el método la administración al sujeto. En una realización, la divulgación presenta un complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tenga una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo.

En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, la ciclodextrina es CAPTISOL®. En algunas realizaciones, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina desvelada en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.874.418; 6.046.177; y 7.635.733.

En algunas realizaciones, el esteroide neuroactivo es un derivado de progestina, por ejemplo, alopregnanolona, y la

ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina. En una realización, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona y la ciclodextrina es CAPTISOL®.

- 5 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula para la administración parenteral. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml.
- 10 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 1,5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 5 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo a una concentración de 15 mg/ml.
- 25 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 6 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 15 % de la ciclodextrina. En una realización, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el 30 % de la ciclodextrina.
- 60 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula
- 65 En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula

como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml, 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y entre el 2,5-40 %, el 2,5-30 %, el 2,5-20 %, el 2,5-10 %, el 5-40 %, el 5-30 %, el 5-20 %, el 5-10 %, el 6-40 %, el 6-30 %, el 6-20 %, el 6-10 %, el 10-40 %, el 10-30 %, el 10-20 %, el 20-40 %, el 20-30 %, el 25-40 %, el 25-30 %, el 3-10 %, el 4,5-7,5 %, el 5-7 %, el 5,5-6,5 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración entre 0,25-30 mg/ml, 0,5-30 mg/ml; 1-30 mg/ml; 5-30 mg/ml, 10-30 mg/ml; 15-30 mg/ml, 0,25-20 mg/ml; 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 0,5-20 mg/ml; 1-20 mg/ml, 5-20 mg/ml, 10-20 mg/ml, 0,25-15 mg/ml, 0,5-15 mg/ml; 0,5-10 mg/ml; 1-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 1-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 5-10 mg/ml; 10-15 mg/ml; 1-10 mg/ml; 2-8 mg/ml; 2-7 mg/ml; 3-5 mg/ml; 5-15 mg/ml; 7-12 mg/ml; 7-10 mg/ml; 8-9 mg/ml; 3-5 mg/ml; o 3-4 mg/ml; y el 2,5 %, el 3 %, el 4 %, el 4,5 %, el 5 %, el 5,5 %, el 6 %, el 6,5 %, el 7 %, el 7,5 %, el 8 %, el 8,5 %, el 9 %, el 9,5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 30 %, el 35 % o el 40 % de la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, a una concentración entre 25-400 mg/ml; 25-300 mg/ml; 25-200 mg/ml; 25-100 mg/ml; 25-50 mg/ml; 50-400 mg/ml; 50-300 mg/ml; 60-400 mg/ml; 60-300 mg/ml; 150-400 mg/ml; 150-300 mg/ml; 200-300 mg/ml; 200-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 300-400 mg/ml; 30-100 mg/ml; 45-75 mg/ml; 50-70 mg/ml; 55-65 mg/ml; o 50-60 mg/ml. En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml; y la ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL® a una concentración de 25 mg/ml; 30 mg/ml; 35 mg/ml; 40 mg/ml; 45 mg/ml; 50 mg/ml; 55 mg/ml; 60 mg/ml; 65 mg/ml; 70 mg/ml; 75 mg/ml; 80 mg/ml; 85 mg/ml; 90 mg/ml, 95 mg/ml; 100 mg/ml; 150 mg/ml; 200 mg/ml; 250 mg/ml; 300 mg/ml; 350 mg/ml; o 400 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, y ciclodextrina, por ejemplo, una  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, una sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®, se formula como una composición acuosa que comprende el esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, a una concentración de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml,



formula como una composición acuosa y se administra por vía intramuscular.

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra entre 1-10, 1-5, 5-10, 1-6, 2-6, 3-6, 4-5 o 1-9 días consecutivos. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra durante 5 días consecutivos. En algunas realizaciones, la duración de la administración es de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días. En algunas realizaciones, la duración de la administración es de 3-7, 4-6, 4-5 o 5-6 días. En algunas realizaciones, la duración de la administración es de 5 días.

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a la misma dosis durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona, durante 1 día y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 3 días consecutivos de 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml de esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona. En algunas realizaciones, una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, que se describe en el presente documento, es inferior a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, que se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, es inferior a 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml; 1,0 mg/ml; 1,5 mg/ml; 2,0 mg/ml; 2,5 mg/ml; 3,0 mg/ml; 3,5 mg/ml; 4,0 mg/ml; 4,5 mg/ml; 5,0 mg/ml, 5,5 mg/ml, 6,0 mg/ml, 6,5 mg/ml, 7,0 mg/ml, 7,5 mg/ml, 8,0 mg/ml, 8,5 mg/ml, 9,0 mg/ml, 9,5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml o 30 mg/ml.

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas.

En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una segunda dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a una dosis de carga, por ejemplo, bolo, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión, durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días consecutivos y después se administra a una primera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una segunda dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas y después se administra a una tercera dosis de disminución progresiva durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 horas.

En algunas realizaciones, la primera, la segunda o la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución progresiva o la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la primera dosis de disminución progresiva. En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución progresiva es inferior a la segunda dosis de disminución progresiva. En algunas realizaciones, la primera dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la primera dosis de disminución progresiva es de entre el 95-50 %, el 75-50 %, el 85-50 %, el 90-50 %, el 80-50 % o el 75-100 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la primera dosis de disminución progresiva es del 75 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la segunda dosis de disminución

progresiva es de entre el 95-30 %, el 75-30 %, el 85-30 %, el 60-30 %, el 70-30 %, el 50-30 % o el 50-40 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la segunda dosis de disminución progresiva es del 50 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

- 5 En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución progresiva es del 95 %, el 90 %, el 85 %, el 80 %, el 75 %, el 70 %, el 65 %, el 60 %, el 55 %, el 50 %, el 45 %, el 40 %, el 35 %, el 30 %, el 25 %, el 20 %, el 15 %, el 10 % o el 5 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En algunas realizaciones, la tercera dosis de disminución progresiva es de entre el 50-5 %, el 40-5 %, el 30-5 %, el 25-5 %, el 25-10 %, el 25-20 % o el 25-40 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la segunda dosis de disminución progresiva es del 50 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión. En una realización, la tercera dosis de disminución progresiva es del 25 % de la dosis de mantenimiento, por ejemplo, infusión.

- 15 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a la dosis necesaria para conseguir un patrón de absorción rápida predeterminado, por ejemplo, intervalos entre absorciones rápidas de entre 2-30 segundos; medidos mediante un método de seguimiento neurofisiológico, por ejemplo, EEG, SFM. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra a la dosis necesaria para conseguir un patrón de absorción rápida predeterminado, por ejemplo, intervalos entre absorciones rápidas de entre 2-30 segundos, 5-30 segundos, 10-30 segundos, 15-30 segundos, 1-30 segundos, 0-30 segundos, 2-20 segundos, 2-10 segundos, 5-20 segundos, 10-20 segundos, 15-25 segundos, 5-15 segundos o 5-10 segundos; medidos mediante un método de seguimiento neurofisiológico, por ejemplo, EEG, SFM.

- 25 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 48 horas, 24 horas, 20 horas, 18 horas, 16 horas, 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de un traumatismo craneoencefálico. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 10 horas después de un traumatismo craneoencefálico. En una realización, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 8 horas después de un traumatismo craneoencefálico.

- 30 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 10 horas, 8 horas, 5 horas, 3 horas, 1 hora o 0,5 horas después de que haya comenzado una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra 60 minutos, 45 minutos, 30 minutos, 15 minutos, 10 minutos o 5 minutos después de que haya comenzado una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria. En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra después de una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria que ha durado 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos o 60 minutos.

- 40 En algunas realizaciones, el complejo de alopregnanolona y CAPTISOL® se formula como una composición acuosa y se administra antes del inicio de una convulsión, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico, por ejemplo, una convulsión de estado epiléptico refractaria.

- 45 Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1A es un gráfico de barras que representa el porcentaje de convulsiones en ratones inactivados *fmr1* a los que se les administró por vía intraperitoneal alopregnanolona 3, 10, 30 mg/kg en  $\beta$ -ciclodextrina al 30 %. La FIG. 1B es un gráfico de barras que representa el porcentaje de supervivencia en ratones inactivados *fmr1* a los que se les administró por vía intraperitoneal alopregnanolona 3, 10, 30 mg/kg en  $\beta$ -ciclodextrina al 30 %.

La FIG. 2A es un gráfico que representa el rango de convulsiones en ratones C57BL6/J tratados con PZT a los que se les administró por vía intraperitoneal alopregnanolona 3, 10, 30 mg/kg en  $\beta$ -ciclodextrina al 15 %. La FIG. 2B es un gráfico que representa el período de latencia hasta la muerte en ratones C57BL6/J tratados con PZT a los que se les administró por vía intraperitoneal alopregnanolona 3, 10, 30 mg/kg en  $\beta$ -ciclodextrina al 15 %.

La FIG. 3 es un gráfico que representa el perfil de concentración plasmática de un paciente al que se le administró por vía intravenosa alopregnanolona 1,5 mg/ml en hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 6 % en cloruro de sodio al 0,9 % durante 5 días.

La FIG. 4A representa los perfiles de exposición al plasma de alopregnanolona medidos mediante CL/EM-EM después de una dosis única de alopregnanolona intramuscular (10 mg/kg) o intravenosa (5 mg/kg) en CAPTISOL® al 30 % en ratas SD. La FIG. 4B representa los perfiles de exposición cerebral de alopregnanolona medidos mediante CL/EM-EM después de una dosis única de alopregnanolona intramuscular (10 mg/kg) o intravenosa (5 mg/kg) en CAPTISOL® al 30 % en ratas SD.

La FIG. 5A representa el período de latencia hasta la caída (segundos) en un modelo en roedor de lesión cerebral balística penetrante de traumatismo craneoencefálico en los grupos de dosis tanto baja como alta de progesterona en CAPTISOL® al 6 %. La FIG. 5B representa la puntuación motora media en un modelo en roedor de lesión cerebral balística penetrante de traumatismo craneoencefálico en los grupos de dosis tanto baja como alta de

progesterona en CAPTISOL® al 6 %.

#### Descripción detallada de la invención

5 Como se usa en el presente documento, "alopregnanolona" también abarca enantiómeros individuales farmacológicamente aceptables, farmacológicamente activos (enantiómeros dextrógiros y levógiros) y sus sales farmacéuticamente aceptables, mezclas de enantiómeros y sus sales farmacéuticamente aceptables, a menos que se indique lo contrario. Se entiende que, en algunos casos, las dosificaciones de enantiómeros pueden necesitar ajustarse basándose en la actividad relativa de la mezcla racémica de alopregnanolona.

10 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica fabricando las sales de adición de ácido o de base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas habituales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.

25 Forma de dosificación de liberación retardada: Una forma de dosificación de liberación retardada es aquella que libera un fármaco (o fármacos) en un momento distinto de inmediatamente después de la administración.

30 Forma de dosificación de liberación prolongada: Una forma de dosificación de liberación prolongada es aquella que permite al menos una reducción doble en la frecuencia de dosificación en comparación con el fármaco presentado como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación sólida convencional de liberación rápida de fármaco).

35 Forma de dosificación de liberación modificada: Una forma de dosificación de liberación modificada es aquella en la que las características de liberación del fármaco de tiempo, curso y/o ubicación se eligen para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas de dosificación convencionales tales como soluciones, pomadas o formas de dosificación de disolución rápida. Las formas de dosificación de liberación retardada y de liberación prolongada y sus combinaciones son tipos de formas de dosificación de liberación modificada.

40 Materiales formadores de matriz: Los materiales formadores de matriz son materiales que forman geles fuertes y viscosos tras la hidratación y proporcionan control de la difusión y liberación del fármaco. En los sistemas de matriz hidrófila, los materiales formadores de matriz se incorporan uniformemente en todo el comprimido. Tras entrar en contacto con agua, la capa externa del comprimido se hidrata parcialmente, formando una capa de gel. La velocidad de difusión del fármaco o fármacos fuera de la capa de gel y la velocidad de erosión de la capa de gel determinan la disolución global del comprimido y las velocidades de entrega de fármaco. Los ejemplos de materiales formadores de matriz incluyen éteres de celulosa que sean hidrosolubles, tales como metilcelulosa, etilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa.

45 "Alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al radical de grupos alifáticos saturados o insaturados, que incluyen grupos alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal, grupos alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo (alíclicos), grupos cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con cicloalquilo. A menos que se indique lo contrario, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 átomos de carbono o menos en su cadena principal (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub> para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> para cadena ramificada), más preferentemente 20 o menos átomos de carbono, más preferentemente 12 o menos átomos de carbono y mucho más preferentemente 8 o menos átomos de carbono. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo contienen entre 1 y 6, más preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Análogamente, los cicloalquilos preferidos tienen 3-10 átomos de carbono en su estructura de anillo y más preferentemente tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo. Los intervalos proporcionados anteriormente incluyen todos los valores entre el valor mínimo y el valor máximo.

60 Los grupos alquilo también pueden estar sustituidos con uno o más grupos incluyendo, pero sin limitación, grupos halógeno, hidroxilo, amino, tio, éter, éster, carboxi, oxo y aldehído. Los grupos alquilo también pueden contener uno o más heteroátomos dentro de la cadena principal de carbono. Preferentemente, los heteroátomos incorporados en la cadena principal de carbono son oxígeno, nitrógeno, azufre y combinaciones de los mismos. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo contiene entre uno y cuatro heteroátomos.

65 "Alquenilo" y "Alquinilo", como se usan en el presente documento, se refieren a grupos alifáticos insaturados que contienen o que comprenden uno o más enlaces dobles o triples de longitud análoga (por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>) y posible sustitución de los grupos alquilo descritos anteriormente.

"Heterociclo" o "heterociclilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un radical cíclico unido a través de un anillo de carbono o nitrógeno de un anillo monocíclico o bicíclico que contiene o que comprende 3-10 átomos de anillo, y preferentemente de 5-6 átomos de anillo, que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno no de peróxido, azufre y N(Y) en el que Y está ausente o es H, O, alquilo (C<sub>1-4</sub>), fenilo o bencilo, y opcionalmente que contiene o que comprende uno o más enlaces dobles o triples y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "heterociclo" también abarca anillos heteroarilo sustituidos y no sustituidos. Los ejemplos de anillo heterocíclico incluyen, pero sin limitación, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienofenilo y xantenilo.

"Halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "sustituido" como se usa en el presente documento, se refiere a todos los sustituyentes permitidos de los compuestos que se describen en el presente documento. En el sentido más amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados o no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero sin limitación, halógenos, grupos hidroxilo o cualquier otro grupo orgánico que contenga o que comprenda cualquier número de átomos de carbono, preferentemente 1-14 átomos de carbono y opcionalmente incluyen uno o más heteroátomos tales como grupo oxígeno, azufre o nitrógeno en formatos estructurales lineales, ramificados o cíclicos. Los sustituyentes representativos incluyen grupos alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, alquenoilo sustituido, alquínilo, alquínilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, fenoxi, fenoxi sustituido, aroxi, aroxi sustituido, alquiltio, alquiltio sustituido, feniltio, feniltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, ciano, isociano, isociano sustituido, carbonilo, carbonilo sustituido, carboxilo, carboxilo sustituido, amino, amino sustituido, amido, amido sustituido, sulfonilo, sulfonilo sustituido, ácido sulfónico, fosforilo, fosforilo sustituido, fosfonilo, fosfonilo sustituido, poliarilo, poliarilo sustituido, ciclilo C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>, ciclilo C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, aminoácido, péptido y polipéptido.

Los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos orgánicos que se describa en el presente documento que satisfagan las valencias de los heteroátomos. Se entiende que "sustitución" o "sustituido" incluyen la condición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que no experimenta transformación espontáneamente tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación, etc.

Un tratamiento terapéuticamente eficaz es aquel que da como resultado el alivio de uno o más síntomas de la lesión, tal como una recuperación morfológica mejorada (es decir, una viabilidad tisular potenciada) y/o una recuperación conductual mejorada. La mejora puede caracterizarse como un aumento en la velocidad y/o el grado de recuperación conductual y/o anatómica después de la lesión traumática del SNC. La neurodegeneración es la pérdida progresiva de neuronas en el sistema nervioso central. Como se usa en el presente documento, "neuroprotección" es la detención y/o progresión inversa de la neurodegeneración después de una lesión traumática del sistema nervioso central. Múltiples eventos fisiológicos conducen a la neurodegeneración de los tejidos del SNC después de una lesión traumática del SNC. Estos eventos incluyen, por ejemplo, edema cerebral, destrucción de la integridad vascular, aumento de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, desmielinización y peroxidación lipídica. La formulación puede ser útil para reducir y/o prevenir los eventos fisiológicos que conducen a la neurodegeneración, incluyendo la reducción o eliminación de la muerte celular neuronal, el edema, la isquemia y la potenciación de la viabilidad tisular después de una lesión traumática del sistema nervioso central.

## 60 Formulaciones de esteroides neuroactivos de liberación modificada

### A. Esteroides neuroactivos

Los esteroides neuroactivos (o neuroesteroides) son esteroides naturales, sintéticos o semisintéticos que alteran rápidamente la excitabilidad neuronal a través de la interacción con canales iónicos activados por neurotransmisores. Los esteroides neuroactivos efectúan la unión a receptores unidos a membrana, tales como aquellos

neurotransmisores inhibidores y (o) excitadores, incluyendo los receptores de GABA<sub>A</sub>, NMDA y sigma.

Los esteroides que pueden clasificarse en grupos funcionales de acuerdo con la estructura química y la actividad fisiológica e incluyen hormonas estrogénicas, hormonas progestacionales y hormonas androgénicas. Son de particular interés las hormonas progestacionales, denominadas en el presente documento "progestinas" o "progestágenos" y sus derivados y metabolitos bioactivos. Los miembros de esta amplia familia incluyen las hormonas esteroideas que se describen en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18ª ed. 1990), 990-993. Como con las otras clases de esteroides, el estereoisomerismo es de importancia fundamental con las hormonas sexuales. Como se usa en el presente documento, puede usarse una diversidad de progestinas (es decir, progesterona) y sus derivados, incluyendo productos tanto sintéticos como naturales, así como metabolitos de progestina tales como la progesterona.

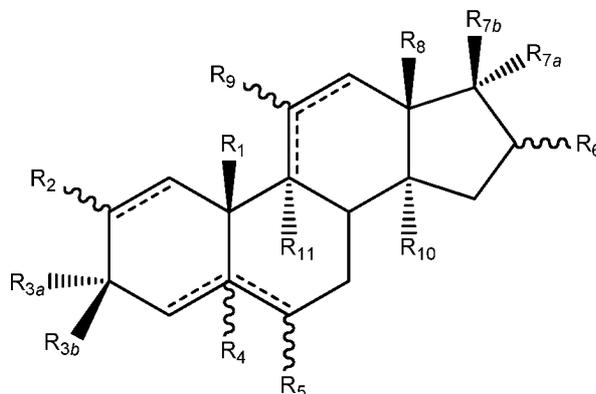
El término "progesterona" como se usa en el presente documento se refiere a un miembro de la familia de la progestina e incluye una hormona esteroidea de 21 carbonos. La progesterona también se conoce como D4-pregнено-3,20-diona; Δ4-pregнено-3,20-diona; o pregn-4-eno-3,20-diona. Como se usa en el presente documento, una "progestina sintética" es una molécula cuya estructura está relacionada con la de la progesterona, deriva sintéticamente y conserva la actividad biológica de la progesterona (es decir, trata una lesión traumática del SNC).

Las progestinas sintéticas representativas incluyen, pero sin limitación, sustituciones en la posición 17 del anillo de progesterona para introducir un grupo hidroxilo, acetilo, hidroxil acetilo, alifático, nitro o heterocíclico, modificaciones para producir 17α-OH ésteres (es decir, caproato de 17 α-hidroxiprogesterona), así como modificaciones que introducen sustituyentes 6-metil, 6-eno y 6-cloro en la progesterona (es decir, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol y acetato de clomadinona) y que conserva la actividad biológica de la progesterona (es decir, trata una lesión traumática del SNC). Dichos derivados de progestina incluyen 5-deshidroprogesterona, 6-deshidroretroprogesterona (didrogesterona), alopregnanolona (alopregnan-3α o 3β-ol-20-ona), diacetato de etinodiol, caproato de hidroxiprogesterona (pregn-4-eno-3,20-diona, 17-(1-oxohexi)oxi); levonorgestrel, noretindrona, acetato de noretindrona (19-norpregn-4-en-20-in-3-ona, 17-(acetiloxi)-,(17α)-); noretinodrel, norgestrel, pregnenolona y acetato de megestrol.

Las progestinas útiles también pueden incluir alopregnona-3α o 3β, 20α o 20β-diol (véase *Merck Index* 258-261); alopregnano-3β,21-diol-11,20-diona; alopregnano-3β,17α-diol-20-ona; 3,20-alopregnanodiona, alopregnano, 3β,11β,17α,20β,21-pentol; alopregnano-3β,17α,20β,21-tetrol; alopregnano-3α o 3β,11β,17α,21-tetrol-20-ona, alopregnano-3β,17α o 20β-triol; alopregnano-3β,17α,21-triol-11,20-diona; alopregnano-3β,11β,21-triol-20-ona; alopregnano-3β,17α,21-triol-20-ona; alopregnano-3α o 3β-ol-20-ona; pregnanodiol; 3,20-pregnanodiona; pregnan-3α-ol-20-ona; 4-pregнено-20,21-diol-3,11-diona; 4-pregнено-11β,17α,20β,21-tetrol-3-ona; 4-pregнено-17α,20β,21-triol-3,11-di-ona; 4-pregнено-17α,20β,21-triol-3-ona y pregnenolona metil éter. Los derivados de progestina adicionales incluyen ésteres con ácidos orgánicos no tóxicos tales como el ácido acético, ácido benzoico, ácido maleico, ácido málico, ácido caproico y ácido cítrico y sales inorgánicas tales como sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Otras progestinas adecuadas incluyen alfaxalona, alfadolona, hidroxidiona y minaxolona.

Se desvelan esteroides neuroactivos adecuados adicionales en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos N.º US 2011/0092473 y US 2010/0317638, y la Patente de los EE.UU. N.º 5.232.917.

En determinadas realizaciones, el esteroide neuroactivo se define por la Fórmula I



Fórmula I

en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo, grupo alquenoilo o grupo alquinilo;

- R<sub>2</sub> es hidrógeno o un grupo amino, tio, sulfinilo, sulfonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, alcoxi, alquilo, alqueno o alquinilo;  
 R<sub>3a</sub> es un grupo hidroxilo y R<sub>3b</sub> es hidrógeno, o R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> tomados juntos representan un grupo ceto;  
 R<sub>4</sub> es hidrógeno cuando los enlaces entre C4 y C5 y C5 y C6 son enlaces simples, o está ausente cuando hay un  
 5 enlace doble entre C4 y C5 del sistema de anillo esteroideo o C5 y C6 del sistema de anillo esteroideo;  
 R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, amino, nitro, hidroxilo, grupos halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno o alquinilo;  
 R<sub>6</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, amino, nitro, hidroxilo, grupos halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno o alquinilo;  
 10 R<sub>7a</sub> es hidrógeno o un grupo acetilo, hidroxil acetilo, acilo, alquilo, alcoxi, amino, nitro, grupos halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno, heterociclilo o alquinilo;  
 R<sub>7b</sub> es hidrógeno o un grupo acetilo, hidroxil acetilo, acilo, alquilo, alcoxi, amino, nitro, grupos halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno, heterociclilo o alquinilo;  
 R<sub>8</sub> es hidrógeno o un grupo acetilo, hidroxil acetilo, acilo, alquilo, alcoxi, amino, nitro, grupos halógeno,  
 15 trifluorometilo, ciano, alqueno, heterociclilo o alquinilo;  
 o R<sub>7b</sub> y R<sub>s</sub>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico C3-C7, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno o un grupo acetilo, hidroxil acetilo, acilo, alquilo, alcoxi, amino, nitro, halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno, heterociclilo, epoxi o alquinilo;  
 20 R<sub>9</sub> es hidrógeno o un grupo amino, tio, sulfinilo, nitro, sulfonilo, grupos halógeno, alcoxi, alquilo, alqueno, ceto o alquinilo;  
 R<sub>10</sub> es R<sub>5</sub> es hidrógeno o un grupo alquilo, alcoxi, amino, nitro, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano, alqueno o alquinilo, preferentemente hidrógeno;  
 R<sub>11</sub> está ausente o es hidrógeno, o un grupo alquilo, alcoxi, amino, nitro, hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, ciano,  
 25 alqueno o alquinilo, preferentemente hidrógeno si R<sub>11</sub> está presente;  
 y en la que las líneas de puntos indican que puede estar presente un enlace simple o doble.

En realizaciones particulares, los esteroides son uno o más de una serie de esteroides sedantes-hipnóticos de pregnano con anillo 3 alfa-hidroxi A reducido que incluyen los metabolitos principales de progesterona y  
 30 desoxicorticoesterona, 3 alfa-hidroxi-5alfa-pregnan-20-ona (alopregnanolona) y 3 alfa,21-dihidroxi-5 alfa-pregnan-20-ona (alotetrahidroDOC), respectivamente. Estos 3 alfa-hidroxiesteroides no interactúan con los receptores de esteroides intracelulares clásicos, sino que se unen estereoselectivamente y con alta afinidad a receptores para el neurotransmisor inhibitor principal en el cerebro, el ácido gamma-amino-butírico (GABA).

35 En determinadas realizaciones, los esteroides neuroactivos son progesterona, alopregnanolona u otros análogos de progesterona. En una realización particular, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona o un derivado de la misma. Los derivados de ejemplo incluyen, pero sin limitación, (20R)-17beta-(1-hidroxi-2,3-butadienil)-5alfa-androstano-3alfa-ol (HBAO). Se describen derivados adicionales en el documento WO 2012/127176.

40 La naturaleza lipófila de la alopregnanolona puede hacer que sea diferente formularla para la administración *in vivo*. Como se ha mencionado anteriormente, la alopregnanolona puede formularse con un hospedador, tal como una ciclodextrina para mejorar la solubilidad. Como alternativa, o adicionalmente, la alopregnanolona puede modificarse en un intento de mejorar la solubilidad. Por ejemplo, pueden introducirse grupos polares en la posición 16α con el objetivo de aumentar la hidrosolubilidad, la accesibilidad al cerebro y la potencia de los esteroides neuroactivos como se describe en Kasal et al., *J. Med. Chem.*, 52 (7), 2119-215 (2009).

50 Como se usa en el presente documento, "esteroide neuroactivo" también abarca derivados farmacéuticamente aceptables y farmacológicamente activos de esteroides neuroactivos incluyendo enantiómeros individuales de esteroides neuroactivos (enantiómeros dextrógiros y levógiros) y sus sales farmacéuticamente aceptables, mezclas de enantiómeros de esteroides neuroactivos y sus sales farmacéuticamente aceptables, y metabolitos activos de esteroides neuroactivos y sus sales farmacéuticamente aceptables, a menos que se indique lo contrario. Se entiende que en algunos casos puede ser necesario ajustar las dosificaciones de enantiómeros, derivados y metabolitos en función de la actividad relativa de la mezcla racémica de esteroides neuroactivos.

55 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica fabricando las sales de adición de ácido o de base. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas habituales o las sales de amonio  
 60 cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como los ácidos acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.  
 65

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos pueden sintetizarse a partir del compuesto parental, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que, dentro del alcance del buen criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Los esteroides neuroprotectores generalmente contienen uno o más centros quirales y, por tanto, existen como uno o más estereoisómeros. Dichos estereoisómeros pueden prepararse y/o aislarse como un único enantiómero, una mezcla de diastereómeros o una mezcla racémica.

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos constituidos por los mismos átomos que tienen el mismo orden de enlace pero que tienen diferentes disposiciones tridimensionales de átomos que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Como se usa en el presente documento, la expresión "isómero óptico" es equivalente al término "enantiómero". Como se usa en el presente documento, el término "diastereómero" se refiere a dos estereoisómeros que no son imágenes especulares pero que tampoco son superponibles. Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes.

La elección de la columna quiral adecuada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par de enantiómeros es bien conocida por un experto habitual en la materia usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo, Jacques, J. et al., "*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*", John Wiley and Sons, Inc. 1981).

#### B. Dosificación y farmacocinética

Las composiciones que incluyen la concentración terapéuticamente eficaz de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética pueden administrarse usando cualquier método aceptable conocido en la técnica. Por ejemplo, la composición farmacéutica que incluye progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética puede administrarse mediante cualquier método, incluyendo la inyección intramuscular (IM), la inyección subcutánea (SC), la administración intratecal o a través de las vías de administración pulmonar, nasal o mucosa. La formulación se diseña para imitar los niveles intra-SNC conseguidos con progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética administradas por infusión durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas, más preferentemente durante un período de aproximadamente 24 a aproximadamente 72 horas, durante un período de aproximadamente 48 a aproximadamente 96 horas o durante un período de aproximadamente 24 a aproximadamente 120 horas.

En una realización, la progesterona, la alopregnanolona o una progestina sintética se administran en una dosis equivalente a la administración parenteral de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 10 ng a aproximadamente 50 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 100 ng a aproximadamente 1 g por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal; y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal. Como alternativa, la cantidad de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética administrada para conseguir una dosis terapéutica eficaz es de aproximadamente 0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 1.5 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg, 15 mg, 16 mg, 17 mg, 18 mg, 19 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg por kg de peso corporal o más.

Aunque la progesterona, la alopregnanolona o una progestina sintética pueden administrarse una o varias veces al día y la duración del tratamiento puede ser de una vez al día durante un período de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más, es más preferible administrar una dosis única en forma de una unidad de dosificación individual o varias unidades de dosificación más pequeñas o mediante administración múltiple de dosificaciones subdivididas a determinados intervalos. Por ejemplo, puede administrarse una unidad de dosificación de aproximadamente 0 horas a aproximadamente 1 hora, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 1 a aproximadamente 120 horas o de aproximadamente 24 horas a al menos aproximadamente 120 horas después de la lesión. Como alternativa, la unidad de dosificación puede administrarse aproximadamente 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120 horas o más después de la lesión. Las unidades de dosificación posteriores pueden administrarse en cualquier momento después de la administración inicial de manera que se consiga un efecto

terapéutico. Por ejemplo, pueden administrarse unidades de dosificación adicionales para proteger al sujeto de la ola secundaria de edema que puede producirse durante los primeros días posteriores a la lesión. La terapia con la progesterona, la alopregnanolona o una progestina sintética puede incluir una pauta de dosificación multinivel de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética en la que la progesterona, la alopregnanolona o una progestina sintética se administren durante dos o más períodos de tiempo, que tengan preferentemente una duración combinada de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 7 días, incluyendo, 1, 2, 3, 4 o 5 días o aproximadamente 15, 15, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140 o 144 horas o aproximadamente de 1 a 24 horas, aproximadamente de 12 a 36 horas, aproximadamente de 24 a 48 horas, aproximadamente de 36 a 60 horas, aproximadamente de 48 a 72 horas, aproximadamente de 60 a 96 horas, aproximadamente de 72 a 108 horas, aproximadamente de 96 a 120 horas o aproximadamente de 108 a 136 horas. En una realización, la pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética tiene una duración combinada de aproximadamente 1 día a aproximadamente 5 días; en otras realizaciones, la pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética tiene una duración combinada de aproximadamente 1 día a aproximadamente 3 días.

En una realización, la dosis total por hora de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética que se ha de administrar durante los períodos de tiempo primero y segundo de la pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética se elige de manera que se administre una dosis total mayor de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética por hora durante el primer período de tiempo y se administre una dosis menor de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética por hora durante el segundo período de tiempo. La duración de los períodos de tiempo primero y segundo individuales de la pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética puede variar, dependiendo de la salud del individuo y de los antecedentes de la lesión traumática. En general, al sujeto se le administra una dosis total más alta de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética por hora durante al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 12 o 24 horas fuera de la pauta de dosificación de dos niveles de 1 día a 5 días de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. La duración del segundo período de tiempo puede ajustarse en consecuencia y varía, por ejemplo, de aproximadamente 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, 84 horas, 96 horas, 108 horas, 120 horas o aproximadamente 12 a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 36 horas a aproximadamente 60 horas, de aproximadamente 48 horas a aproximadamente 72 horas, de aproximadamente 60 horas a aproximadamente 84 horas, de aproximadamente 72 horas a aproximadamente 96 horas o de aproximadamente 108 horas a aproximadamente 120 horas. Por tanto, por ejemplo, cuando la pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética tiene una duración combinada de 3 días, las dosis totales más altas de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética podrían administrarse durante la primera hora y la dosis por hora total más baja de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética podría administrarse durante las horas 2 a 72.

El área bajo la curva (AUC) se refiere al área bajo la curva que rastrea la concentración sérica (nmol/l) de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética durante un tiempo dado después de la administración IV del patrón de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. Por "patrón de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética de referencia" se entiende la formulación de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética que sirve como base para la determinación de la dosis por hora total de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética que se ha de administrar a un sujeto humano con una lesión traumática del sistema nervioso central para conseguir el efecto positivo deseado, es decir, una respuesta terapéutica positiva que mejora con respecto a la observada sin la administración de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. En una realización, la dosis de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética que se ha de administrar proporciona un nivel sérico final de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 1000 ng/ml, de aproximadamente 1100 ng/ml a aproximadamente 1450 ng/ml, de 100 ng/ml a aproximadamente 250 ng/ml, de aproximadamente 200 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 350 ng/ml a aproximadamente 450 ng/ml, de aproximadamente 400 ng/ml a aproximadamente 550 ng/ml, de aproximadamente 500 ng/ml a aproximadamente 650 ng/ml, de aproximadamente 600 ng/ml a aproximadamente 750 ng/ml, de aproximadamente 700 ng/ml a aproximadamente 850 ng/ml, de aproximadamente 800 ng/ml a aproximadamente 950 ng/ml, de aproximadamente 900 ng/ml a aproximadamente 1050 ng/ml, de aproximadamente 1000 ng/ml a aproximadamente 1150 ng/ml, de aproximadamente 100 ng/ml a aproximadamente 1250 ng/ml, de aproximadamente 1200 ng/ml a aproximadamente 1350 ng/ml, de aproximadamente 1300 ng/ml a aproximadamente 1500 ng/ml. En realizaciones específicas, el nivel sérico de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética es de aproximadamente 100 ng/ml, 250 ng/ml, 300 ng/ml, 350 ng/ml, 360 ng/ml, 370 ng/ml, 380 ng/ml, 390 ng/ml, 400 ng/ml, 410 ng/ml, 420 ng/ml, 430 ng/ml, 440 ng/ml, 450 ng/ml, 500 ng/ml, 750 ng/ml, 900 ng/ml, 1200 ng/ml, 1400 ng/ml o 1600 ng/ml.

En otras realizaciones, la terapia constante con progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética o la terapia de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética incluyen un período de tiempo final en el que la administración de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética disminuye progresivamente. Por "administración por disminución progresiva" se entiende un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y, por tanto, produce una reducción gradual y la eliminación con el tiempo de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética, ya sea durante un período de tiempo fijo o un tiempo determinado

empíricamente mediante la evaluación de un médico basada en el seguimiento regular de una respuesta terapéutica de un sujeto a una lesión del SNC traumática. El período de la administración por disminución progresiva de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética puede ser de aproximadamente 12, 24, 36, 48 horas o más. Como alternativa, el período de la administración por disminución progresiva de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética puede variar de aproximadamente 1 a 12 horas, de aproximadamente 12 a aproximadamente 48 horas o de aproximadamente 24 a aproximadamente 36 horas.

La disminución progresiva de fármaco empleada podría ser una disminución progresiva "lineal". Por ejemplo, una disminución progresiva del "10 %" de 500 mg sería 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50. Como alternativa, podría emplearse una disminución progresiva exponencial que, si se usa el programa esbozado anteriormente como ejemplo, la disminución progresiva exponencial sería, por ejemplo, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. En consecuencia, podría emplearse una disminución progresiva lineal o exponencial de aproximadamente el 5 %, el 10 %, el 20 %, el 30 % o el 40 % en los métodos de la invención. Además, podría emplearse una disminución progresiva lineal o exponencial de aproximadamente el 1 % al 5 %, de aproximadamente el 6 % al 10 %, de aproximadamente el 11 % al 15 %, de aproximadamente el 16 % al 20 %, de aproximadamente el 21 % al 25 %, de aproximadamente el 26 % al 30 %, de aproximadamente el 31 % al 35 %, de aproximadamente el 36 % al 40 %.

Cuando un sujeto sometido a terapia presenta una respuesta parcial o una recaída después de completar el primer ciclo de la terapia, pueden ser necesarios cursos posteriores de terapia con progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética para conseguir una respuesta terapéutica parcial o completa. Por tanto, después de un período de tiempo libre de un primer período de tratamiento, que puede haber incluido una pauta de dosificación constante de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética, o una pauta de dosificación de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética, un sujeto puede recibir uno o más períodos de tratamiento adicionales, incluyendo una pauta de dosificación constante o de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. Un período de este tipo de tiempo libre entre períodos de tratamiento se denomina en el presente documento un período de tiempo de interrupción. Se reconoce que la duración del período de tiempo de interrupción depende del grado de respuesta del sujeto (es decir, completa frente a parcial) conseguida con cualquier período de tratamiento anterior de la terapia con progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética.

Estas sesiones de tratamiento múltiples se denominan en el presente documento ciclos de mantenimiento, donde cada ciclo de mantenimiento incluye una pauta de dosificación completa constante o de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. Por "pauta de dosificación completa de dos niveles de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética" se entiende que al sujeto se le ha administrado tanto el primer período como el segundo período de dosificación de progesterona, alopregnanolona o una progestina sintética. La necesidad de ciclos de mantenimiento múltiples puede evaluarse controlando la mejora fisiológica y conductual del paciente. La duración entre ciclos de mantenimiento puede ser de aproximadamente 1 h, 15 h, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días u otros períodos de tiempo de este tipo comprendidos dentro del intervalo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 14 días.

Como se usa en el presente documento, "aproximadamente" significa aproximadamente más o menos el diez por ciento.

### C. Formulaciones

La formulación de acuerdo con la invención es una composición farmacéutica acuosa formulada para la administración parenteral que comprende un complejo que comprende alopregnanolona y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, en la que la alopregnanolona está a una concentración de 5 mg/ml y la sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina está a una concentración entre 25-400 mg/ml, en la que la formulación está tamponada a un pH de 6 y el tampón es un tampón de citrato. Las formulaciones de esteroides neuroactivos contienen uno o más esteroides neuroactivos en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, las formulaciones contienen solo un esteroide neuroactivo. En otros casos, las formulaciones incluyen una mezcla de dos o más esteroides neuroactivos. Los esteroides neuroactivos pueden incorporarse en las formulaciones que se describen a continuación como compuestos neutros, sales farmacéuticamente aceptables y/o profármacos o metabolitos. Las formulaciones farmacéuticas pueden diseñarse para la liberación inmediata, la liberación sostenida, la liberación retardada y/o la liberación rápida de uno o más esteroides neuroactivos en una cantidad terapéuticamente eficaz. En una realización, la formulación proporciona una liberación rápida inicial de una "dosificación de carga", seguida de una liberación sostenida para mantener la dosificación terapéuticamente eficaz. Esto puede conseguirse usando una formulación de liberación retardada y/o prolongada.

#### 1. Solubilización de esteroides neuroactivos

Muchos esteroides neuroactivos poseen una solubilidad acuosa limitada. Con el fin de proporcionar formulaciones capaces de entregar dosificaciones terapéuticamente eficaces, puede emplearse una diversidad de métodos para potenciar la solubilidad y biodisponibilidad de los esteroides neuroactivos. Véase, por ejemplo, "*Water-Insoluble Drug Formulation*", 2ª edición, editado por Rong Liu (CRC Press, Boca Ratón, FL, 2008). Usando las técnicas que se describen a continuación, puede prepararse una formulación solubilizada de uno o más esteroides neuroactivos. Estas

formulaciones solubilizadas pueden incorporarse adicionalmente en las formulaciones parenterales y no parenterales que se describen en las secciones 2 y 3.

#### a. Complejos de inclusión

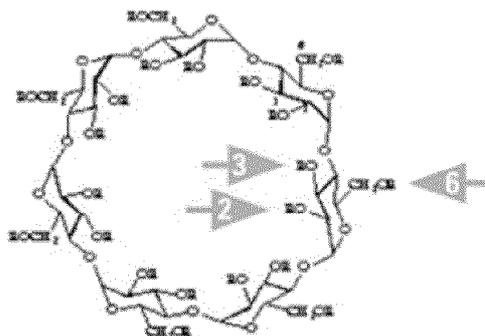
5 La solubilidad de los esteroides neuroactivos puede mejorarse mediante la formación de complejos de inclusión (es decir, formulaciones hospedador-huésped). Los complejos de inclusión se forman cuando una molécula no polar (es decir, el huésped, tal como un fármaco con escasa estabilidad acuosa) o una porción de una molécula se insertan en una cavidad no polar de otra molécula o grupo de moléculas (es decir, el hospedador). Si la molécula o moléculas de  
10 hospedador presentan una buena solubilidad en agua, la solubilidad del complejo hospedador-huésped será superior a la solubilidad del huésped solo.

Pueden formarse complejos de inclusión que contengan o que comprendan uno o más esteroides neuroactivos usando cualquier molécula o moléculas hospedadoras adecuadas. Por ejemplo, la solubilidad en agua de los esteroides neuroactivos puede aumentarse mediante la formación de complejos de inclusión con ciclodextrinas. Se conocen en  
15 la técnica complejos de esteroide-ciclodextrina. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 7.569.557 de Backensfeld, *et al.*, y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2006/0058262 de Zoppetti, *et al.*

Los dextranos son polisacáridos solubles producidos por bacterias y levaduras. Se caracterizan por un predominio (>95 %) de uniones de cadena principal  $\alpha(1-6)$  y proporciones variables de uniones  $\alpha(1-2)$ ,  $\alpha(1-3)$  y  $\alpha(1-4)$  normalmente en los puntos de ramificación 1, 2. Las dextrinas son homopolímeros de glucosa parcialmente hidrolizados compuestos  
20 exclusivamente por uniones de cadena principal  $\alpha(1-4)$ .

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen o que comprenden seis ( $\alpha$ -ciclodextrina), siete ( $\beta$ -ciclodextrina), ocho ( $\gamma$ -ciclodextrina) o más restos de glucosa con uniones  $\alpha(1,4)$ . Los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas se orientan hacia el exterior del anillo, mientras que el oxígeno glucosídico y dos anillos de los átomos de hidrógeno no intercambiables se dirigen hacia el interior de la cavidad. Como resultado, las ciclodextrinas poseen una cavidad interna hidrófoba combinada con un exterior hidrófilo que transmite solubilidad en agua. Tras la combinación con un fármaco hidrófobo, tal como un esteroide neuroactivo, el esteroide neuroactivo (es decir, el  
25 huésped) se inserta en el interior hidrófobo de la ciclodextrina (es decir, el hospedador). El complejo hospedador-huésped conserva la solubilidad en agua como consecuencia del exterior hidrófobo del anillo de ciclodextrina.

Los complejos neuroactivos de esteroide-ciclodextrina pueden incorporarse, según lo permita la solubilidad, en cualquiera de las formulaciones parenterales y no parenterales que se describen a continuación. Si se desea, la solubilidad acuosa de los complejos de esteroide neuroactivo-ciclodextrina sólidos puede potenciarse adicionalmente aislando el complejo de esteroide neuroactivo-ciclodextrina como un sólido a través de la liofilización y/o a través de la micronización del complejo de esteroide neuroactivo-ciclodextrina sólido.  
35



40 Esta orientación cíclica proporciona una estructura de cono truncado que es hidrófila en el exterior y lipófila en el interior. Se forman complejos de ciclodextrina cuando una molécula hospedadora está parcial o totalmente contenida en el interior de la cavidad. Las  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -ciclodextrinas parenterales (en particular,  $\beta$ ) tienen una solubilidad acuosa limitada y muestran toxicidad cuando se administran por vía parenteral. Por tanto, la estructura de la ciclodextrina parental puede modificarse químicamente para generar un derivado de CD parenteralmente seguro. Las modificaciones se realizan normalmente en uno o más de los hidroxilos en posición 2, 3 o 6.  
45

Se forman complejos de esteroide neuroactivo-ciclodextrina preferentemente a partir de una ciclodextrina seleccionada entre el grupo que consiste en  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina,  $\gamma$ -ciclodextrina y derivados de las mismas. La ciclodextrina puede modificarse químicamente de manera que algunos o todos los grupos hidroxilo primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, estén funcionalizados con un grupo colgante. Los grupos colgantes adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos sulfínico, sulfónico, fosfato, acilo y alquilo  $^{C1-C12}$  opcionalmente sustituidos con uno o más de entre (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) hidroxilo, carboxilo, carbonilo, acilo, oxo, oxo; o una combinación de los mismos. Se conocen en la técnica métodos de modificación de estos restos de alcohol y hay disponibles en el mercado muchos  
50 derivados de ciclodextrina, incluyendo las sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrinas disponibles con el nombre comercial  
55

CAPTISOL® de Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA).

Los ejemplos de ciclodextrinas adecuadas para su uso en formulaciones de esteroides neuroactivos, por ejemplo, alopregnanolona, pueden incluir ciclodextrinas desveladas en las Patentes de los EE.UU. N.º 5.874.418; 6.046.177; y 7.635.733. Otros ejemplos de ciclodextrinas adecuadas para su uso en formulaciones de esteroides neuroactivos incluyen no exclusivamente  $\alpha$ -ciclodextrina;  $\beta$ -ciclodextrina;  $\gamma$ -ciclodextrina; metil  $\alpha$ -ciclodextrina; metil  $\beta$ -ciclodextrina; metil  $\gamma$ -ciclodextrina; etil  $\beta$ -ciclodextrina; butil  $\alpha$ -ciclodextrina; butil  $\beta$ -ciclodextrina; butil  $\gamma$ -ciclodextrina; pentil  $\gamma$ -ciclodextrina; hidroxietil  $\beta$ -ciclodextrina; hidroxietil  $\gamma$ -ciclodextrina; 2-hidroxipropil  $\alpha$ -ciclodextrina; 2-hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina; 2-hidroxipropil  $\gamma$ -ciclodextrina; 2-hidroxibutil  $\beta$ -ciclodextrina; acetil  $\alpha$ -ciclodextrina; acetil  $\beta$ -ciclodextrina; acetil  $\gamma$ -ciclodextrina; propionil  $\beta$ -ciclodextrina; butiril  $\beta$ -ciclodextrina; succinil  $\alpha$ -ciclodextrina; succinil  $\beta$ -ciclodextrina; succinil  $\gamma$ -ciclodextrina; benzoil  $\beta$ -ciclodextrina; palmitil  $\beta$ -ciclodextrina; toluenosulfonil  $\beta$ -ciclodextrina; acetil metil  $\beta$ -ciclodextrina; acetil butil  $\beta$ -ciclodextrina; glucosil  $\alpha$ -ciclodextrina; glucosil  $\beta$ -ciclodextrina; glucosil  $\gamma$ -ciclodextrina; maltosil  $\alpha$ -ciclodextrina; maltosil  $\beta$ -ciclodextrina; maltosil  $\gamma$ -ciclodextrina;  $\alpha$ -ciclodextrina carboximetiléter;  $\beta$ -ciclodextrina carboximetiléter;  $\gamma$ -ciclodextrina carboximetiléter; carboximetil  $\beta$ -ciclodextrina; éster fosfato de  $\alpha$ -ciclodextrina; éster fosfato de  $\beta$ -ciclodextrina; éster fosfato de  $\gamma$ -ciclodextrina; 3-trimetilamonio-2-hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina; sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina; carboximetil  $\alpha$ -ciclodextrina; carboximetil  $\beta$ -ciclodextrina; carboximetil  $\gamma$ -ciclodextrina y combinaciones de los mismos.

Las ciclodextrinas preferidas incluyen, pero sin limitación, alquil ciclodextrinas, hidroxi alquil ciclodextrinas, tales como hidroxi propil  $\beta$ -ciclodextrina, carboxi alquilo ciclodextrinas y sulfoalquil éter ciclodextrinas, tales como sulfo butil éter  $\beta$ -ciclodextrina.

En realizaciones particulares, la ciclodextrina es una alfa, beta o gamma ciclodextrina que tiene una pluralidad de cargas (por ejemplo, negativas o positivas) en la superficie. En realizaciones más particulares, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina que contiene o que comprende una pluralidad de grupos funcionales que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen, pero sin limitación, grupos ácido carboxílico (carboxilato), sulfonato ( $\text{RSO}_3^-$ ), grupos fosfonato, grupos fosfinato y aminoácidos que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los grupos funcionales cargados pueden unirse directamente a las ciclodextrinas o pueden unirse mediante un espacio, tal como una cadena de alquileo. El número de átomos de carbono en la cadena de alquileo puede variar, pero generalmente está entre aproximadamente 1 y 10 carbonos, preferentemente 1-6 carbonos, más preferentemente 1-4 carbonos. Se describen ciclodextrinas altamente sulfatadas en la Patente de los EE.UU. N.º 6.316.613.

En una realización, la ciclodextrina es una  $\beta$ -ciclodextrina funcionalizada con una pluralidad de grupos sulfobutil éter. Se comercializan ciclodextrinas de este tipo con el nombre comercial CAPTISOL®.

CAPTISOL® es un derivado de beta-ciclodextrina polianiónica con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipófila por un grupo espaciador de butil éter o sulfobutileter (SBE). CAPTISOL® no es una especie química única, sino que se compone de una multitud de estructuras poliméricas de grados variables de sustitución e isómeros posicionales/regionales dictados y controlados a un patrón uniforme mediante un proceso de fabricación patentado puesto en práctica y mejorado uniformemente para controlar las impurezas.

CAPTISOL® contiene de seis a siete grupos sulfobutil éter por molécula de ciclodextrina. Debido al pKa muy bajo de los grupos ácido sulfónico, CAPTISOL® lleva múltiples cargas negativas a valores de pH fisiológicamente compatibles. La cadena de butilo de cuatro carbonos junto con la repulsión de las cargas negativas del grupo terminal permite una "prolongación" de la cavidad de ciclodextrina. Esto con frecuencia da como resultado una unión más fuerte a los fármacos candidatos que la que puede conseguirse usando otras ciclodextrinas modificadas. También proporciona un potencial para interacciones de carga iónica entre la ciclodextrina y una molécula de fármaco cargada positivamente. Además, estos derivados transmiten una solubilidad excepcional y una seguridad parenteral a la molécula. En relación con la beta-ciclodextrina, el CAPTISOL® proporciona características de interacción mayores y una solubilidad en agua superior en más de 100 gramos/100 ml, una mejora de 50 veces.

En otras realizaciones, las ciclodextrinas tienen una pluralidad de grupos funcionales que están cargados negativamente a pH fisiológico. Los grupos cargados positivamente adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos amonio cuaternario. Las ciclodextrinas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, tosilato de mono-6(A)-butilamonio-6(A)-desoxi-beta-ciclodextrina (BuAM-beta-CD) y  $\beta$ -ciclodextrina derivatizada con amina y guanidina ( $\beta$ CD).

Preferentemente, la ciclodextrina está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 40 % p/p de la formulación global, preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 40 % p/p, más preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 40 % p/p, mucho más preferentemente de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 35 % p/p. En determinadas realizaciones, la concentración de las ciclodextrinas es de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % p/p, preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 35 % p/p, más preferentemente de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 35 % p/p. En una realización, la formulación contiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 2, preferentemente aproximadamente 1,5 mg de esteroide neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona) por ml de ciclodextrina, por ejemplo, CAPTISOL®.

*b. Resinas de intercambio iónico*

5 Las resinas de intercambio iónico (RII) son polímeros insolubles en agua de alto peso molecular que contienen o que comprenden grupos funcionales fijos cargados positivamente o negativamente en su matriz, que tienen afinidad por los contraiones con carga opuesta. Los RII son polielectrolitos sólidos insolubles de alto peso molecular que pueden intercambiarse con el medio circundante reversible y estequiométricamente. Los RII son copolímeros de estireno (di

- 10 - Grupos ácidos: Carboxílicos o sulfónicos para R.I. catiónico  
 - Grupos básicos: Amonio cuaternario para R.I. aniónico

15 Basándose en la naturaleza de las especies iónicas que se intercambian, el proceso de I.I. se conoce como intercambio catiónico (IC) o intercambio aniónico (IA). El proceso de II es de naturaleza competitiva. En la práctica, el fármaco en forma iónica (por lo general solución) se mezcla con la RII adecuada para formar un complejo, conocido como 'resinato'.

El rendimiento de los resينات se rige por varios factores, tales como:

- 20 1. El pH y la temperatura de la solución de fármaco;  
 2. El peso molecular y la intensidad de carga del fármaco y la RII;  
 3. Geometría;  
 4. Velocidad de mezcla;  
 5. Fuerza iónica de la solución de fármaco;  
 25 6. Grado de reticulación y tamaño de partícula de la RII;  
 7. La naturaleza del disolvente; y  
 8. Tiempo de contacto entre la especie del fármaco y la RII.

30 En general, la RII consiste en perlas esféricas de aproximadamente 0,5-1,2 mm de diámetro. El tipo más común es un color amarillo opaco, aunque también se notifican otros colores. La constitución de cada partícula esférica de RII es similar a la de un gel homogéneo. La contracción o la expansión del volumen esférico que tiene lugar se basa en el entorno iónico en el que está presente la RII.

35 Una desventaja importante de los sistemas de liberación controlada o sostenida es la absorción rápida de dosis, que da como resultado un mayor riesgo de toxicidad. Las resinas de intercambio iónico ofrecen mejores propiedades de retención de fármaco y prevención de la absorción rápida de dosis. Las propiedades poliméricas (físicas) e iónicas (químicas) de la resina de intercambio iónico liberarán los fármacos más uniformemente que las de las matrices simples (debido solamente a las propiedades físicas). El fármaco cargado en los resينات de RII fuertes proporciona la forma más simple de sistema de entrega controlada o sostenida. Los resينات pueden cargarse directamente en una cápsula, suspenderse en líquidos, suspenderse en matrices o comprimirse en comprimidos. El fármaco se liberará lentamente mediante el fenómeno de intercambio iónico y se absorberá.

45 La microencapsulación de resينات proporciona un mejor control sobre la liberación de fármaco para la liberación oral o de depósito. La absorción del fármaco desde resينات recubiertos es una consecuencia de la entrada de los contraiones en los resينات recubiertos y la liberación de iones de fármaco desde el complejo de resina farmacológica mediante el proceso de intercambio iónico y la difusión de iones de fármaco a través de la membrana al medio de disolución. La velocidad de liberación diseñada al nivel deseado puede obtenerse mediante la optimización del espesor del recubrimiento. La microencapsulación de resينات puede conseguirse mediante recubrimiento por suspensión en aire (proceso Wurster), polimerización interfacial, evaporación del disolvente o recubrimiento por lavado.

50 La modificación del recubrimiento de resينات, por ejemplo, mediante pretratamiento con polietilenglicol 400, puede usarse para mantener la geometría y mejorar el proceso de recubrimiento. Los resينات pretratados se recubren después con etil celulosa o cualquier otro polímero insoluble en agua. El polietilenglicol ayuda a controlar la velocidad de hinchamiento de la matriz en agua, mientras que un recubrimiento externo de etilcelulosa modifica el patrón de difusión de los iones dentro y fuera del sistema. Una desventaja importante de los sistemas de liberación controlada o sostenida es la absorción rápida de dosis, que da como resultado un mayor riesgo de toxicidad. Las resinas de intercambio iónico ofrecen mejores propiedades de retención de fármaco y prevención de la absorción rápida de dosis. Las propiedades poliméricas (físicas) e iónicas (químicas) de la resina de intercambio iónico liberan los fármacos más uniformemente que la de las matrices simples.

60 El fármaco cargado en los resينات de RII fuertes proporciona la forma más simple de sistema de entrega controlada o sostenida. Los resينات pueden cargarse directamente en una cápsula, suspenderse en líquidos, suspenderse en matrices o comprimirse en comprimidos. El fármaco se liberará lentamente mediante el fenómeno de intercambio iónico y se absorberá.

65 Existen algunas resinas de intercambio iónico adecuadas para la administración intravenosa de fármacos. Por ejemplo,

Shimada, et al., en *Jpn J. Antibiot.* Septiembre de 1985; 38 (9): 2496-502, describe un estudio clínico sobre inmunoglobulina normal humana tratada con resina de intercambio iónico seca intravenosa no modificada, SM-4300, que mostró eficacia sin efecto antipirético, efecto opsónico o alteración de la curación obvios.

### 5 C. Transportadores de lípidos

Para facilitar la administración de esteroides neuroactivos que poseen poca solubilidad acuosa, puede usarse una diversidad de transportadores de lípidos.

### 10 Emulsiones lipídicas

Los esteroides neuroactivos pueden combinarse, suspenderse o disolverse usando una emulsión lipídica. Se conocen en la técnica emulsiones lipídicas. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 6361792 de Long, et. al.; la Patente de los EE.UU. N.º 7.550.155 de Zhang, et al. y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2006/0067952. Las formulaciones de emulsiones lipídicas normalmente incluyen uno o más esteroides neuroactivos, un componente oleoso, un emulsionante y agua.

El componente oleoso puede ser un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido o combinaciones de los mismos. En algunos casos, el componente oleoso incluye un éster formado entre uno o más ácidos grasos y un alcohol distinto de glicerol. El componente oleoso puede ser, por ejemplo, un aceite vegetal tal como aceite de almendras, aceite de borraja, aceite de semilla de grosella negra, aceite de maíz, aceite de cártamo, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de colza, aceite de coco, aceite de palma, aceite de canola o combinaciones de los mismos. Los aceites vegetales son normalmente triglicéridos de cadena larga formados a partir de ácidos grasos C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>. El componente oleoso también puede incluir triglicéridos de cadena media formados a partir de ácidos grasos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, tales como Miglyol 812, Crodamol® GTCC-PN o aceite Neobees M-5.

El emulsionante sirve para estabilizar la emulsión lipídica evitando la separación de la emulsión en fases de aceite y acuosa individuales. Los emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, mono y diésteres de ácido graso de propilenglicol, ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitano, ésteres de ácido graso de polioxietileno, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque, sales de sulfatos de alcohol graso, ésteres de ácido graso de sorbitano, ésteres de polietilenglicol glicerol éteres, emulsionantes a base de aceite y cera, monoestearato de glicerol, ésteres de ácido graso de glicerina y sorbitano y fosfolípidos. En algunos casos, el emulsionante es un fosfolípido.

En algunos casos, el emulsionante es un derivado de la vitamina E. Los derivados de la vitamina E adecuados incluyen, pero sin limitación, oxalato de  $\alpha$ -tocoferilo, malonato de  $\alpha$ -tocoferilo, succinato de  $\alpha$ -tocoferilo, glutarato de  $\alpha$ -tocoferilo, adipato de  $\alpha$ -tocoferilo, pimelato de  $\alpha$ -tocoferilo, suberato de  $\alpha$ -tocoferilo, azelato de  $\alpha$ -tocoferilo y succinato de D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS de vitamina E).

Los fosfolípidos de ejemplo incluyen, fosfatidil cloro, lecitina (una mezcla de éster de colina de diacilglicérido fosforilado), fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico con de aproximadamente 4 a aproximadamente 22 átomos de carbono y más en general de aproximadamente 10 a aproximadamente 18 átomos de carbono y grados variables de saturación. Preferentemente, el fosfolípido es de origen natural. Los fosfolípidos de origen natural incluyen lecitina de soja, lecitina de huevo, lecitina de soja hidrogenada, lecitina de huevo hidrogenada, esfingosina, gangliósidos y fitoesfingosina, y combinaciones de los mismos.

Las emulsiones lipídicas adecuadas generalmente contienen entre aproximadamente el 1 % y el 40 % p/v de componente oleoso y entre aproximadamente el 0,1 % y el 7,5 % p/v de emulsionante. Las emulsiones lipídicas disponibles en el mercado adecuadas incluyen emulsiones lipídicas que contienen o que comprenden aceite de soja, tales como Intralipid® 10 %, Intralipid® 20 % e Intralipid® 30 %, así como emulsiones lipídicas que contienen o que comprenden una mezcla de aceites de soja y cártamo, tales como Liposyn® II 10 % y Liposyn® II 20 %.

Las emulsiones lipídicas pueden contener opcionalmente uno o más componentes adicionales. Por ejemplo, las formulaciones lipídicas pueden contener uno o más cosolventes miscibles no acuosos, tales como un alcohol o glicol. En algunas formulaciones preferidas, el glicerol y/o el propilenglicol están presentes como cosolvente.

Muchas emulsiones lipídicas son capaces de soportar el crecimiento bacteriano. En consecuencia, en algunos casos, pueden añadirse uno o más componentes a la formulación de emulsión lipídica para evitar o retardar el crecimiento bacteriano, por ejemplo, edatato disódico, ácido cítrico, metabisulfato, alcohol bencílico, uno o más parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico o timerosal.

Adicionalmente, las emulsiones lipídicas pueden contener uno o más agentes utilizados para modificar o estabilizar el pH de la solución, incluyendo los tampones de fosfato, los tampones de acetato y los tampones de citrato.

En una realización, la formulación es una emulsión de aceite en agua que contiene o que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más esteroides neuroactivos disueltos en una solución que contiene o que

comprende entre aproximadamente el 1 % p/v y aproximadamente el 25 % p/v de aceite de soja, entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 7,5 % p/v de fosfolípido de yema de huevo y entre aproximadamente el 0,5 % p/v y aproximadamente el 5 % p/v de un cosolvente miscible.

- 5 En otra realización, la formulación es una emulsión de aceite en agua que contiene o que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más esteroides neuroactivos disueltos en una solución que contiene o que comprende entre aproximadamente el 1 % p/v y aproximadamente el 15 % p/v de aceite de soja, entre aproximadamente el 1 % p/v y aproximadamente el 15 % p/v de aceite de cártamo, entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 7,5 % p/v de fosfátidos de huevo y entre el 0,5 % p/v y aproximadamente el 5 % p/v de un cosolvente miscible.

Las emulsiones lipídicas pueden administrarse como se ha descrito anteriormente o pueden incorporarse en las formulaciones parenterales que se describen a continuación.

#### 15 *Liposomas*

Pueden incorporarse uno o más esteroides neuroactivos en liposomas. Como se sabe en la técnica, los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Véase, por ejemplo, "*Remington-The science and practice of pharmacy*", 20ª edición, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams y Wilkens, 2000).

- 20 Los liposomas derivan generalmente de fosfolípidos u otras sustancias lipídicas. Los liposomas se forman mediante cristales líquidos hidratados mono o multilamelares que se dispersan en un medio acuoso. Puede usarse cualquier lípido fisiológicamente aceptable y metabolizable no tóxico capaz de formar liposomas. Las composiciones desveladas en forma de liposoma pueden contener, además de uno o más esteroides neuroactivos, estabilizantes, conservantes, excipientes y otros excipientes adecuados.

Son ejemplos de lípidos adecuados los fosfolípidos y las fosfatidilcolinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Se conocen en la técnica métodos de formación de liposomas. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, Nueva York p. 33 y siguientes, 1976. Los liposomas pueden ser liposomas catiónicos (por ejemplo, a base de DOTMA, DOPE, colesterol DC) o liposomas aniónicos. Los liposomas pueden comprender adicionalmente proteínas para facilitar el direccionamiento a una célula particular, si se desea. La administración de una composición que comprende un compuesto y un liposoma catiónico puede administrarse a la sangre aferente, a un órgano diana o puede inhalarse en el tracto respiratorio para dirigirse a las células diana del tracto respiratorio.

- 35 Pueden formularse uno o más esteroides neuroactivos usando preparaciones de liposomas disponibles en el mercado, tales como LIPOFECTIN®, LIPOFECTAMIE® (GIBCO-BRL, Inc., Gaithersburg, Md.), SUPERFECT® (Qiagen, Inc. Hilden, Alemania) y TRANSFECTAM® (Promega Biotec, Inc., Madison, Wis.), así como otros liposomas desarrollados de acuerdo con procedimientos convencionales en la técnica. También pueden usarse liposomas donde la difusión del compuesto o la entrega del compuesto desde el liposoma se diseñan para una velocidad o dosificación específicas.

También pueden formularse uno o más esteroides neuroactivos usando noisomas. Los noisomas son vesículas multilamelares o unilamelares que implican tensioactivos no iónicos. Una solución acuosa de soluto está encerrada por una bicapa resultante de la organización de macromoléculas tensioactivas. Al igual que los liposomas, los noisomas se usan en la entrega dirigida de, por ejemplo, fármacos antineoplásicos, incluyendo metotrexato, doxorubicina e inmunoadyuvantes. Generalmente se entiende que son diferentes de los transferosomas, vesículas preparadas a partir de hidratos de carbono anfífilos y polímeros que contienen o que comprenden grupos amino, por ejemplo, quitosano.

- 50 También pueden entregarse uno o más esteroides neuroactivos usando nanoeritrosomas. Los nanoeritrosomas son nanovesículas hechas de glóbulos rojos mediante diálisis a través de filtros de tamaño de poro definido. Estas vesículas pueden cargarse con uno o más esteroides neuroactivos.

#### *Nanoemulsiones lipídicas*

- 55 También pueden usarse nanoemulsiones lipídicas. Se conocen en la técnica nanoemulsiones lipídicas. Véase, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2007/0207173 de Chen, et al, y la Publicación de Solicitud de Patente de los EE.UU. N.º US 2001/0045050 de Elbayoumi, et al. Las nanoemulsiones lipídicas pueden prepararse mediante microemulsificación de cualquiera de las emulsiones lipídicas descritas anteriormente usando, por ejemplo, un homogeneizador a alta presión o a través de un método de temperatura de inversión de fase (TIF).

En las nanoemulsiones lipídicas preferidas que contienen o que comprenden esteroides neuroactivos, se incluyen succinato de vitamina E y/o TPGS de vitamina E como emulsionantes.

- 65 La nanoemulsión lipídica puede liofilizarse adicionalmente si se desea. Véase, por ejemplo, la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º US 2011/0015266.

Las emulsiones lipídicas pueden administrarse como se ha descrito anteriormente o pueden incorporarse en las formulaciones parenterales o no parenterales que se describen a continuación.

5 El preconcentrado incluye una fase oleosa que tiene al menos un aceite de ácido graso. Los aceites de ácido graso de la presente invención incluyen al menos un ácido graso poliinsaturado. La expresión "ácido graso poliinsaturado" incluye aquellos ácidos grasos que tienen al menos un 50 por ciento en peso o más de ácidos grasos poliinsaturados. Puede encontrarse grasa poliinsaturada en productos de grano, pescado y marisco (arenque, salmón, caballa, halibut),  
10 semillas de soja y aceite de pescado. Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos omega 6. Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen ácido linoleico y ácido linoléico. Los ácidos grasos poliinsaturados preferidos incluyen ácido eicosapentaenoico, sales de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico, sales de ácido docosahexaenoico, triglicéridos de ácido eicosapentaenoico, triglicéridos de ácido docosahexaenoico, ésteres etílicos del ácido eicosapentaenoico ésteres etílicos del ácido docosahexaenoico.

15 Los ácidos grasos poliinsaturados incluyen aceites de ácidos grasos omega 3 y triglicéridos de cadena media (TCM). Un triglicérido de cadena media contiene de aproximadamente 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente son adecuados de aproximadamente 8 a 12 átomos de carbono para su uso en la fase oleosa. Los glicéridos de cadena media preferibles incluyen, por ejemplo, triglicéridos caprílicos/cápricos tales como "Migriol 810", "Migriol 812" (ambos nombres comerciales, fabricados por Huls Co., Ltd., disponibles en Mitsuba Trading Co., Ltd.), un tricaprillato de  
20 glicerilo (tricaprilina) tal como "Panasate 800" (nombre comercial, fabricado por NOF Corporation, Japón).

El preconcentrado incluye un componente emulsionante. El componente emulsionante tiene uno o más tensioactivos. Los tensioactivos incluyen cualquier molécula que tenga un grupo de cabeza polar, que prefiere energéticamente la solvatación mediante agua y una cola hidrófoba que no se solvata bien mediante agua. La relación de la fase oleosa  
25 al componente emulsionante es importante para la toxicidad de la nanoemulsión preparada a partir del preconcentrado. Los tensioactivos adecuados para su uso con el preconcentrado y la emulsión incluyen una diversidad de tensioactivos aniónicos y no iónicos, así como otros compuestos emulsionantes que son capaces de promover la formación de emulsiones de aceite en agua; siempre que estén en la lista GRAS (generalmente reconocidos como seguros, por sus siglas en inglés) y estén aprobados para el consumo humano, tal como lecitina, solutol HS-15 (ésteres de polioxietileno de ácido 12-hidroxiesteárico), polisorbato 80 o Cremophore EL (aceite de ricino polietoxilado). Véase el Volumen 1 de  
30 McCutcheon: *Emulsifiers and Detergents North American Edition*, 1996.

## 2. Formulaciones para la administración parenteral

35 Los compuestos que se describen en el presente documento pueden formularse para la administración parenteral. "Administración parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración intravenosa o intraarterial.

### Reducción del tamaño de partícula

40 La solubilidad de uno o más esteroides neuroactivos puede mejorarse disminuyendo el tamaño de partícula del fármaco. Mediante la disminución del tamaño de partícula, la relación de superficie a volumen de las partículas de fármaco aumenta, dando como resultado una solvatación aumentada de la partícula de fármaco.

45 La reducción del tamaño de partícula puede conseguirse usando una diversidad de técnicas de micronización incluyendo, pero sin limitación, trituración, molienda (por ejemplo, molienda por desgaste por aire (molienda por chorro), molienda de bolas), coacervación, homogeneización a alta presión, secado por pulverización y/o cristalización en fluido supercrítico. En algunos casos, partículas se dimensionan mediante impacto mecánico (por ejemplo, molinos de martillos, molinos de bolas y/o molinos de clavijas). En algunos casos, las partículas se dimensionan mediante  
50 energía de fluidos (por ejemplo, mediante molinos de chorro en espiral, molinos de chorro en bucle y/o molinos de chorro de lecho fluido). Después de la micronización, las partículas de fármaco pueden procesarse adicionalmente. Por ejemplo, las partículas de fármaco micronizado pueden recubrirse para influir adicionalmente en la solubilidad y/o liberación del fármaco.

55 Dependiendo del proceso de micronización y del agente activo implicado, las partículas de fármaco micronizado pueden ser cristalinas o amorfas. Usando técnicas de micronización, pueden formarse partículas de fármaco que varíen de 10 nm a 100 micrómetros. El tamaño de partícula promedio y la distribución de las partículas de fármaco pueden controlarse mediante la selección de la técnica de micronización, así como mediante la variación de las condiciones del proceso. En consecuencia, pueden prepararse formulaciones de partículas de fármaco que contengan  
60 nanopartículas de fármaco, micropartículas de fármaco y combinaciones de las mismas. Pueden seleccionarse técnicas de micronización adecuadas para producir poblaciones de partículas de fármaco con distribuciones de tamaño de partícula monodispersas o polidispersas. Se conocen en la técnica métodos de producción de partículas de fármaco monodispersas. Como alternativa, pueden separarse poblaciones de partículas de fármaco después de la micronización para obtener poblaciones de partículas de fármaco con el intervalo de tamaño y la distribución deseados.

65 Además de mejorar la solubilidad, la micronización también puede usarse para controlar perfiles de liberación de

fármaco. Como las partículas de fármaco de diferentes tamaños se disolverán a diferentes velocidades y durante diferentes períodos de tiempo, la micronización puede usarse para preparar formulaciones de liberación controlada, liberación sostenida, liberación pulsátil y liberación retardada. Por ejemplo, pueden mezclarse poblaciones de partículas de fármaco micronizado con diferentes tamaños de partícula promedio y/o diferentes distribuciones de tamaños de partícula. Las mezclas resultantes presentarán un perfil de liberación de fármaco que es la combinación del perfil de liberación de fármaco de poblaciones componentes de partículas de fármaco. En algunas realizaciones, pueden mezclarse partículas de fármaco micronizado que contengan o que comprendan diferentes esteroides neuroactivos para efectuar una terapia de combinación.

Pueden incorporarse partículas de fármaco micronizado en cualquiera de las formulaciones parenterales y no parenterales que se describen a continuación como una suspensión o dispersión en un vehículo sólido o fluido. También pueden usarse partículas de fármaco micronizado para formar soluciones para la administración parenteral o no parenteral. También pueden proporcionarse partículas de fármaco micronizado, por ejemplo, en un kit utilizado para preparar soluciones o suspensiones para inyección.

#### 15 *Composiciones acuosas*

Pueden prepararse formulaciones parenterales como composiciones acuosas usando técnicas conocidas en la técnica. Normalmente, dichas composiciones pueden prepararse como formulaciones inyectables, por ejemplo, soluciones o suspensiones; formas sólidas adecuadas para su uso para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un medio de reconstitución antes de la inyección; emulsiones, tales como emulsiones de agua en aceite (w/o), emulsiones de aceite en agua (o/w) y microemulsiones de las mismas, liposomas o emulsomas.

El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene o que comprende, por ejemplo, agua, etanol, uno o más polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites, tales como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc.) y combinaciones de los mismos.

La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio.

Las soluciones y dispersiones de los compuestos activos como el ácido o base libre o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos pueden prepararse en agua u otro disolvente o medio de dispersión mezclado adecuadamente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitación, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y combinación de los mismos.

Los tensioactivos adecuados pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónico, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos que contienen o que comprenden iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de alquil sulfonatos de cadena larga y alquil aril sulfonatos tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquil sulfatos tales como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfeniléter, PEG-1000 cetil éter, polioxietileno tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-L-alanina de sodio, N-lauril-L-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaína.

La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal. La formulación también puede contener un antioxidante para evitar la degradación del agente o los agentes activos.

La formulación se tampona normalmente a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras la reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, pero sin limitación, los tampones de fosfato, los tampones de acetato y los tampones de citrato.

Con frecuencia se usan polímeros hidrosolubles en formulaciones para la administración parenteral. Los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

Pueden prepararse soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente o medio de dispersión adecuado con uno o más de los excipientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguida de esterilización por filtrado. En general, las dispersiones se preparan

incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución del mismo esterilizada anteriormente por filtración. Los polvos pueden prepararse de manera que las partículas sean de naturaleza porosa, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Se conocen bien en la técnica métodos para fabricar partículas porosas.

#### a. *Formulaciones de liberación controlada*

Las formulaciones parenterales que se describen en el presente documento pueden formularse para la liberación controlada incluyendo la liberación inmediata, la liberación retardada, la liberación prolongada, la liberación pulsátil y combinaciones de las mismas.

#### *Nano y micropartículas*

Para la administración parenteral, los compuestos y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, pueden incorporarse en micropartículas, nanopartículas o combinaciones de los mismos que proporcionan liberación controlada. En realizaciones en las que las formulaciones contienen dos o más fármacos, los fármacos pueden formularse para el mismo tipo de liberación controlada (por ejemplo, retardada, prolongada, inmediata o pulsátil) o los fármacos pueden formularse independientemente para diferentes tipos de liberación (por ejemplo, inmediata y retardada, inmediata y prolongada, retardada y prolongada, retardada y pulsátil, etc.).

Por ejemplo, los compuestos y/o uno o más agentes activos adicionales pueden incorporarse en micropartículas poliméricas que proporcionen una liberación controlada del fármaco o fármacos. La liberación del fármaco o los fármacos se controla mediante la difusión del fármaco o los fármacos fuera de las micropartículas y/o la degradación de las partículas poliméricas mediante hidrólisis y/o degradación enzimática. Los polímeros adecuados incluyen etilcelulosa y otros derivados de celulosa naturales o sintéticos.

Los polímeros que son solubles lentamente y forman un gel en un entorno acuoso, tales como la hidroxipropil metilcelulosa o el óxido de polietileno también pueden ser adecuados como materiales para micropartículas que contienen o que comprenden fármaco. Otros polímeros incluyen, pero sin limitación, polianhídridos, poli(anhídridos de éster), polihidroxi ácidos, tales como polilactida (PLA), poliglicólido (PGA), poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), poli-3-hidroxibutirato (PHB) y copolímeros del mismo, poli-4-hidroxibutirato (P4HB) y copolímeros del mismo, policaprolactona y copolímeros de la misma, y combinaciones de los mismos.

Como alternativa, el fármaco o fármacos pueden incorporarse en micropartículas preparadas a partir de materiales que son insolubles en solución acuosa o solubles lentamente en solución acuosa, pero son susceptibles de degradarse en el tracto GI por medios que incluyen la degradación enzimática, la acción tensioactiva de los ácidos biliares y/o la erosión mecánica. Como se usa en el presente documento, la expresión "soluble lentamente en agua" se refiere a materiales que no se disuelven en agua en un período de 30 minutos. Los ejemplos preferidos incluyen grasas, sustancias grasas, ceras, sustancias similares a cera y mezclas de las mismas. Las grasas y sustancias grasas adecuadas incluyen alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o cetosteárico), ácidos grasos y derivados, incluyendo, pero sin limitación, ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono, di y triglicéridos) y grasas hidrogenadas. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a aceite vegetal hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceites hidrogenados disponibles con el nombre comercial Sterotex®, ácido esteárico, manteca de cacao y alcohol estearílico. Las ceras y los materiales similares a cera adecuados incluyen ceras naturales o sintéticas, hidrocarburos y ceras normales. Los ejemplos específicos de ceras incluyen cera de abeja, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, parafinas y cera de candelilla. Como se usa en el presente documento, un material similar a cera se define como cualquier material que normalmente es sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 30 a 300 °C.

En algunos casos, puede ser conveniente alterar la velocidad de penetración del agua en las micropartículas. Con este fin, los agentes que controlan la velocidad (capilaridad) pueden formularse junto con las grasas o ceras enumeradas anteriormente. Los ejemplos de materiales que controlan la velocidad incluyen determinados derivados de almidón (por ejemplo, maltodextrina cerosa y almidón de maíz secado en tambor), derivados de celulosa (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa), ácido alginico, lactosa y talco. Adicionalmente, puede añadirse un tensioactivo farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, lecitina) para facilitar la degradación de dichas micropartículas.

También pueden usarse proteínas que sean insolubles en agua, tales como la zeína, como materiales para la formación de micropartículas que contienen o que comprenden fármaco. Adicionalmente, pueden formularse proteínas, polisacáridos y combinaciones de los mismos que sean solubles en agua con fármaco en micropartículas y pueden reticularse posteriormente para formar una red insoluble. Por ejemplo, las ciclodextrinas pueden formar complejos con moléculas de fármaco individuales y, posteriormente, reticularse.

La encapsulación o incorporación de fármaco en materiales de vehículo para producir micropartículas que contengan o que comprendan fármaco puede conseguirse a través de técnicas de formulación farmacéutica conocidas. En el caso de la formulación en grasas, ceras o materiales similares a ceras, el vehículo se calienta normalmente por encima de su temperatura de fusión y el fármaco se añade para formar una mezcla que comprende partículas de fármaco suspendidas en el material de vehículo, el fármaco disuelto en el material de vehículo o una mezcla de los mismos. Las micropartículas pueden formularse posteriormente a través de varios métodos incluyendo, pero sin limitación, los procesos de congelación, extrusión, enfriamiento por pulverización o dispersión acuosa. En un proceso preferido, la cera se calienta por encima de su temperatura de fusión, se añade fármaco y la mezcla de cera fundida y fármaco se congela con agitación constante a medida que la mezcla se enfría. Como alternativa, la mezcla de cera fundida y fármaco puede extruirse y esferonizarse para formar gránulos o perlas. Pueden encontrarse descripciones detalladas de estos procesos en "*Remington-The science and practice of pharmacy*", 20ª edición, Jennaro et. al., (Phila, Lippencott, Williams y Wilkens, 2000).

Para algunos materiales de vehículos puede ser deseable usar una técnica de evaporación de disolvente para producir micropartículas que contienen o que comprenden fármaco. En este caso, el fármaco y el material de vehículo se disuelven conjuntamente en un disolvente mutuo y pueden producirse micropartículas posteriormente mediante varias técnicas que incluyen, pero sin limitación, formar una emulsión en agua u otros medios adecuados, secar por pulverización o evaporación del disolvente de la solución a granel y moler el material resultante.

En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en un material insoluble en agua o lentamente soluble en agua. Para minimizar el tamaño de las partículas de fármaco dentro de la composición, puede molerse el propio polvo de fármaco para generar partículas finas antes de la formulación. El proceso de molienda por chorro, conocido en la técnica farmacéutica, puede usarse para este fin. En algunas realizaciones, el fármaco en forma de partículas se dispersa homogéneamente en una cera o sustancia similar a la cera calentando la cera o sustancia similar a la cera por encima de su punto de fusión y añadiendo las partículas del fármaco mientras se agita la mezcla. En este caso, puede añadirse a la mezcla un tensioactivo farmacéuticamente aceptable para facilitar la dispersión de las partículas de fármaco.

Las partículas también pueden recubrirse con uno o más recubrimientos de liberación modificada. Los ésteres sólidos de ácidos grasos, que son hidrolizados por las lipasas, pueden aplicarse como recubrimiento por pulverización sobre micropartículas o partículas de fármaco. La zeína es un ejemplo de una proteína naturalmente insoluble en agua. Se puede aplicar como recubrimiento sobre micropartículas que contienen o que comprenden fármaco o partículas de fármaco mediante recubrimiento por pulverización o mediante técnicas de granulación en húmedo. Además de los materiales naturalmente insolubles en agua, algunos sustratos de enzimas digestivas pueden tratarse con procedimientos de reticulación, dando como resultado la formación de redes no solubles. Se han publicado muchos métodos de reticulación de proteínas, iniciados por medios tanto químicos como físicos. Uno de los métodos más comunes para obtener reticulación es el uso de agentes de reticulación químicos. Los ejemplos de agentes de reticulación químicos incluyen aldehídos (glutaraldehído y formaldehído), compuestos epoxídicos, carbodiimidas y genipina. Además de estos agentes de reticulación, se han usado azúcares oxidados y nativos para reticular gelatina (Cortesi, R., et al., *Biomaterials* 19 (1998) 1641-1649). La reticulación también puede lograrse usando medios enzimáticos; por ejemplo, se ha aprobado la transglutaminasa como sustancia GRAS para la reticulación de productos de marisco. Por último, la reticulación puede iniciarse por medios físicos tales como tratamiento térmico, irradiación UV e irradiación gamma.

Para producir una capa de recubrimiento de proteínas reticuladas que rodee las micropartículas que contienen o que comprenden fármaco o partículas de fármaco, puede aplicarse como recubrimiento por pulverización una proteína hidrosoluble sobre las micropartículas y, posteriormente, puede reticularse mediante uno de los métodos descritos anteriormente. Como alternativa, las micropartículas que contienen o que comprenden fármaco puede microencapsularse dentro de la proteína mediante coacervación-separación de fases (por ejemplo, mediante la adición de sales) y posteriormente reticularse. Algunas proteínas adecuadas para este fin incluyen gelatina, albúmina, caseína y gluten.

También pueden reticularse polisacáridos para formar una red insoluble en agua. Para muchos polisacáridos, esto puede lograrse mediante reacción con sales de calcio o cationes multivalentes que reticulan las cadenas poliméricas principales. La pectina, el alginato, el dextrano, la amilosa y la goma guar se someten a reticulación en presencia de cationes multivalentes. También pueden formarse complejos entre polisacáridos con cargas opuestas; la pectina y el quitosano, por ejemplo, pueden formar complejo a través de interacciones electrostáticas.

### 3. Formulaciones para la administración no parenteral

Los esteroides neuroactivos pueden formularse para la administración no parenteral. Las formulaciones no parenterales pueden ser útiles para la entrega oral, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, transdérmica, nasal, pulmonar o mucosa.

#### a. Formulaciones de depósito

Los esteroides neuroactivos, incluyendo la progesterona y los análogos de progesterona, tales como sales de decanoato o ésteres de progesterona, pueden formularse para la inyección de depósito. En una inyección de depósito, el agente activo se formula con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables que proporcionan la liberación gradual del agente activo durante un período de horas o días después de la inyección. La formulación de depósito puede administrarse mediante cualquier medio adecuado; sin embargo, la formulación de depósito normalmente se administra mediante inyección subcutánea o intramuscular.

Puede incorporarse una diversidad de vehículos en la formulación de depósito para proporcionar la liberación controlada del agente activo. En algunos casos, las formulaciones de depósito contienen uno o más vehículos poliméricos u oligoméricos biodegradables. Los vehículos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), copolímeros de bloques de poli(ácido láctico)-polietilenglicol (PLA-PEG), polianhídridos, poli(anhídridos de éster), poliglicólido (PGA), poli-3-hidroxibutirato (PHB) y copolímeros del mismo, poli-4-hidroxibutirato (P4HB), policaprolactona, celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, etilcelulosa, así como mezclas, derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos.

En formulaciones de depósito que contienen o que comprenden un vehículo polimérico u oligomérico, el vehículo y el agente activo pueden formularse en forma de una solución, una emulsión o suspensión. También pueden incorporarse uno o más esteroides neuroactivos y, opcionalmente, uno o más agentes activos adicionales, en micropartículas, nanopartículas, poliméricas u oligoméricas, o combinaciones de las mismas.

En algunos casos, la formulación es fluida y está diseñada para solidificarse o gelificarse (es decir, formando un hidrogel u organogel) tras la inyección. Esto puede ser resultado de un cambio en la solubilidad de la composición tras la inyección o, por ejemplo, mediante inyección de un prepolímero mezclado con un iniciador y/o agente de reticulación. La matriz polimérica, la solución polimérica o las partículas poliméricas atrapan el agente activo en el sitio de inyección. A medida que el vehículo polimérico se degrada gradualmente, el agente activo se libera, ya sea por difusión del agente fuera de la matriz y/o disipación de la matriz a medida que se absorbe. La velocidad de liberación del agente activo desde el sitio de inyección puede controlarse variando, por ejemplo, la composición química, el peso molecular, la densidad de reticulación y la concentración del vehículo polimérico. Los ejemplos de dichos sistemas incluyen aquellos descritos en las Patentes de los EE.UU. N.º 4.938.763, 5.480.656 y 6.113.943.

Las formulaciones de depósito también pueden prepararse mediante el uso de otros excipientes de control de la velocidad, incluyendo materiales hidrófobos, incluyendo aceites aceptables (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, etc.) y fosfolípidos, resinas de intercambio iónico y vehículos escasamente solubles.

La formulación de depósito puede contener adicionalmente un disolvente o medio de dispersión que contenga o que comprenda, por ejemplo, agua, etanol, uno o más polioles (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites, tales como aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, aceite de sésamo, etc.) y combinaciones de los mismos. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y/o mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, será preferente incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio.

Pueden prepararse soluciones y dispersiones de los compuestos neuroactivos como el ácido o base libre o las sales farmacológicamente aceptables de los mismos en agua u otro disolvente o medio de dispersión adecuadamente mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero sin limitación, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, agentes modificadores del pH y combinación de los mismos.

Los tensioactivos adecuados pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónico, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos que contienen o que comprenden iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de alquil sulfonatos de cadena larga y alquil aril sulfonatos tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquil sulfatos tales como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfeniléter, PEG-1000 cetil éter, polioxietileno tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaina y lauril sulfobetaina.

La formulación puede contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y timerosal. La formulación también puede contener un antioxidante para evitar la degradación del agente o los agentes activos.

La formulación se tampona normalmente a un pH de 3-8 para la administración parenteral tras la reconstitución. Los tampones adecuados incluyen, pero sin limitación, los tampones de fosfato, los tampones de acetato y los tampones de citrato.

5 Con frecuencia se usan polímeros hidrosolubles en formulaciones para la administración parenteral. Los polímeros hidrosolubles adecuados incluyen, pero sin limitación, polivinilpirrolidona, dextrano, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

10 Pueden prepararse soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente o medio de dispersión adecuado con uno o más de los excipientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguida de esterilización por filtrado. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la  
15 preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y criodesecación, que proporcionan un polvo del principio activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de los mismos anteriormente esterilizada por filtración. Los polvos pueden prepararse de manera que las partículas sean de naturaleza porosa, lo que puede aumentar la disolución de las partículas. Se conocen bien en la técnica métodos para fabricar partículas porosas.

#### 20 *b. Geles*

Las formulaciones pueden estar en forma de un organogel (suponiendo que el esteroide neuroactivo sea relativamente insoluble en agua) o un hidrogel. Se conocen numerosas formulaciones de gel. Véase, por ejemplo, la Patente de los  
25 EE.UU. N.º 5.411.737 de Hsu, et al. También pueden usarse hidrogeles, especialmente aquellos que incluyen adicionalmente micropartículas de nanopartículas para liberación sostenida, inmediata y/o retardada. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º 6.589.549 de Shih, et al.

La solicitud de Patente de los EE.UU. N.º 20100295113 de Hoffman, et al., describe un hidrogel compuesto que incluye  
30 una combinación de una solución acuosa de un polisacárido aniónico o un derivado del mismo, tal como o un derivado del mismo y una solución acuosa de metilcelulosa u otro derivado de celulosa soluble en agua de la misma, que tiene partículas poliméricas dispersas, tales como micropartículas y nanopartículas poliméricas, y en el que la estabilidad del hidrogel se potencia en relación con la estabilidad del hidrogel solo. Las partículas poliméricas pueden contener al menos un agente terapéutico, en cuyo caso cada agente terapéutico presenta una velocidad de liberación sostenida  
35 lineal que puede ajustarse o alterarse seleccionando la formulación polimérica adecuada de las micropartículas y/o nanopartículas. El material compuesto puede ser inyectable y, en ausencia de un agente terapéutico, puede usarse como un agente de carga para cirugía reconstructiva y cosmética o puede actuar como plataforma para la entrega posterior de agentes terapéuticos.

Véase también, Salem, *Int J Nanomedicine*. 10 de noviembre de 2010; 5: 943-54, que describe una forma de liberación sostenida de progesterona natural que se ha de administrar como inyección IM. En primer lugar se desarrolló una nanosuspensión de progesterona (PNS, por sus siglas en inglés) y después se dispersó en una matriz de gel termosensible. Las nanopartículas seleccionadas mostraron un tamaño de partícula promedio de 267 nm y un potencial zeta cercano a -41 mV. El perfil de liberación *in vitro* de PNS de Pluronic F127 más gel de metilcelulosa siguió una cinética de orden cero y se correlacionó linealmente con el porcentaje en peso de gel disuelto, lo que  
45 demuestra que la velocidad global de liberación de PNS se controla mediante la disolución del gel de pluronic F127/metilcelulosa (MC).

Los geles también pueden administrarse en combinación con fármacos administrados por vía oral o subcutánea.  
50 Véase, por ejemplo, Tomic, et al., *Gynecol Endocrinol*. 19 de abril de 2011.

#### *c. Formulaciones orales*

Las formulaciones se preparan usando un "vehículo" farmacéuticamente aceptable compuesto de materiales que se consideran seguros y eficaces y pueden administrarse a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos indeseables o interacciones no deseadas. El "vehículo" son todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o principios activos. El término "vehículo" incluye pero no se limita a diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, composiciones formadoras de matriz y composiciones de recubrimiento.  
60

El "vehículo" también incluye todos los componentes de la composición de recubrimiento que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes y sustancias de deslizamiento. Las formulaciones de dosificación de liberación retardada pueden prepararse como se describe en referencias tales como "comprimidos de forma de dosificación farmacéutica", ed. Liberman et. al. (Nueva York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "*Remington - The science and practice of pharmacy*", 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000 y "*Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*", 6ª edición, Ansel et.al., (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995) que  
65

proporciona información sobre vehículos, materiales, equipos y procesos para preparar comprimidos y cápsulas y formas de dosificación de liberación retardada de comprimidos, cápsulas y gránulos.

5 Los ejemplos de materiales de recubrimiento adecuados incluyen, pero sin limitación, polímeros de celulosa tales como ftalato de acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa; ftalato de acetato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y resinas metacrílicas que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Eudragit® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), Zeina, goma laca y polisacáridos.

10 Adicionalmente, el material de recubrimiento puede contener vehículos convencionales tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, sustancias de deslizamiento, agentes de estabilización, formadores de poros y tensioactivos.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en los comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contienen o que comprenden fármaco incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, disgregantes, colorantes, estabilizantes y tensioactivos. Los diluyentes, también denominados "cargas", son normalmente necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de manera que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de comprimidos o la formación de perlas y gránulos. Los diluyentes adecuados incluyen, pero sin limitación, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro de sodio, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo.

25 Los aglutinantes se usan para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida y de este modo garantizar que un comprimido o perla o gránulo permanezca intacto después de la formación de las formas de dosificación. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona. Algunos de los materiales que son adecuados como aglutinantes también pueden usarse como materiales formadores de matriz tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa y celulosa microcristalina.

30 Los lubricantes se usan para facilitar la fabricación de comprimidos. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco y aceite mineral.

35 Los disgregantes se usan para facilitar la disgregación o "descomposición" de la forma de dosificación después de la administración y generalmente incluyen, pero sin limitación, almidón, glicolato sódico de almidón, carboximetilalmidón sódico, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulado (Polyplasdone® XL de GAF Chemical Corp).

Los estabilizantes se usan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

45 Los tensioactivos pueden ser agentes tensioactivos aniónicos, catiónico, anfóteros o no iónicos. Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero sin limitación, aquellos que contienen o que comprenden iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sales de sodio, potasio, amonio de alquil sulfonatos de cadena larga y alquil aril sulfonatos tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato de sodio; y alquil sulfatos tales como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitano, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxietileno, polisorbatos, polioxietileno octilfeniléter, PEG-1000 cetil éter, polioxietileno tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y amida de sebo hidrogenado de polioxietileno. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-β-alanina de sodio, N-lauril-β-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaína.

60 Si se desea, los comprimidos, perlas, gránulos o partículas también pueden contener una cantidad inferior a sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, colorantes, agentes tamponadores de pH y conservantes.

65 La porción de liberación retardada se diseña para evitar la liberación del fármaco después de un período de tiempo definido. Aunque la vía oral no es una vía de administración preferida, en el caso de una formulación entregada por vía oral, esta sería en la parte superior del tracto gastrointestinal (GI). La liberación retardada en una formulación oral

puede conseguirse usando recubrimientos entéricos. La formulación con recubrimiento entérico permanece intacta o sustancialmente intacta en el estómago, pero se disuelve y libera el contenido de la forma de dosificación una vez que llega al intestino delgado. Pueden usarse otros tipos de recubrimientos para proporcionar una liberación retardada después de la inyección subcutánea, intratisular o intramuscular en un sitio cercano o en el área que se ha de tratar.

5

#### *Formas de dosificación de liberación prolongada*

Las formulaciones de liberación prolongada generalmente se preparan como sistemas de difusión u osmóticos, por ejemplo, como se describe en "*Remington - The science and practice of pharmacy*" (20<sup>a</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión normalmente consiste en dos tipos de dispositivos, un depósito y una matriz, y se conoce bien y se describe en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan comprimiendo el fármaco con un vehículo de polímero de disolución lenta en forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales utilizados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen, pero sin limitación, acrilato de metilo, metacrilato de metilo, cloruro de polivinilo y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, pero sin limitación, polímeros celulósicos tales como metil y etil celulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y Carbopol® 934, óxidos de polietileno y mezclas de los mismos. Los compuestos grasos incluyen, pero sin limitación, diversas ceras tales como cera de carnauba y triestearato de glicerilo y sustancias de tipo cera que incluyen aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos.

10

15

20

En determinadas realizaciones preferidas, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo pero sin limitación, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

25

En determinadas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está incluido en uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario.

30

En una realización preferida, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica tal como la que está disponible en el mercado en Rohm Pharma con el nombre comercial Eudragit®. En realizaciones preferidas adicionales, el polímero acrílico incluye una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles en el mercado en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un contenido bajo de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. También se prefieren Eudragit® S-100 y Eudragit® L-100. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas Eudragit® RL/RS son insolubles en aguas y en líquidos digestivos. Sin embargo, los sistemas en forma de partículas múltiples formados para incluirlos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

35

40

Los polímeros descritos anteriormente, tales como Eudragit® RL/RS, pueden mezclarse en cualquier relación deseada con el fin de obtener en última instancia una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Pueden obtenerse sistemas en forma de partículas múltiples de liberación sostenida deseables, por ejemplo, a partir de Eudragit® RL 100 %, Eudragit® RL 50 % y Eudragit® RS 50 % y Eudragit® RL 10 % y Eudragit® RS 90 %. Un experto en la materia reconocerá que también pueden usarse otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

45

50

Como alternativa, pueden prepararse formulaciones de liberación prolongada usando sistemas osmóticos o mediante aplicación de un recubrimiento semipermeable a la forma de dosificación. En este último caso, el perfil de liberación del fármaco deseado puede conseguirse combinando materiales de recubrimiento de baja permeabilidad y alta permeabilidad en una proporción adecuada.

55

Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación de fármacos descritos anteriormente pueden combinarse en una forma de dosificación final que incluye unidades únicas o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen, pero sin limitación, comprimidos multicapa y cápsulas que contienen o que comprenden comprimidos, perlas o gránulos.

60

Puede añadirse una porción de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada por medio de la aplicación de una capa de liberación inmediata encima del núcleo de liberación prolongada usando un proceso de recubrimiento o compresión o en un sistema de unidades múltiples tal como una cápsula que contiene o que comprende perlas de liberación inmediata.

65

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen o que comprenden polímeros hidrófilos se preparan mediante técnicas habitualmente conocidas en la técnica, tales como compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Sus formulaciones por lo general incorporan polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes, así como el principio activo farmacéutico. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes habituales incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato de calcio, sales inorgánicas tales como cloruro de sodio y azúcar en polvo. Los derivados de celulosa en polvo también son útiles. Los aglutinantes de comprimidos habituales incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa y glucosa. También pueden usarse gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábica, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona. También pueden servir como aglutinantes polietilenglicol, polímeros hidrófilos, etilcelulosa y ceras. Es necesario un lubricante en una formulación de un comprimido para evitar que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos como talco, estearato de magnesio y calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen o que comprenden materiales de cera se preparan generalmente usando métodos conocidos en la técnica, tales como un método de combinación directa, un método de congelación y un método de dispersión acuosa. En el método de congelación, el fármaco se mezcla con un material de cera y se congela por pulverización o se congela y se tamiza y se procesa.

#### *Formas de dosificación de liberación retardada*

Las formulaciones de liberación retardada se crean recubriendo una forma de dosificación sólida con una película polimérica, que es insoluble en el entorno ácido del estómago y soluble en el entorno neutral del intestino delgado.

Las unidades de dosificación de liberación retardada pueden prepararse, por ejemplo, recubriendo un fármaco o una composición que contiene o que comprende fármaco con un material de recubrimiento seleccionado. La composición que contiene o que comprende fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para incorporar en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma de dosificación de "núcleo recubierto" o una pluralidad de perlas, partículas o gránulos que contienen o que comprenden fármaco, para su incorporación en un comprimido o cápsula. Los materiales de recubrimiento preferidos incluyen polímeros bioerosionables, gradualmente hidrolizables, gradualmente hidrosolubles y/o enzimáticamente degradables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, como apreciarán los expertos en la materia, se vuelven solubles en el entorno de pH más alto del tracto gastrointestinal inferior o se erosionan lentamente a medida que la forma de dosificación pasa a través del tracto gastrointestinal, mientras que los polímeros degradables enzimáticamente son degradados por enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, en particular en el colon. Los materiales de recubrimiento adecuados para efectuar la liberación retardada incluyen, pero sin limitación, polímeros celulósicos tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros y copolímeros de ácido acrílico, preferentemente formados a partir de ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble a pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado mayor de esterificación) y Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros y copolímeros de vinilo tales como polivinilpirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico y copolímero de etileno-acetato de vinilo; polímeros enzimáticamente degradables tales como azo polímeros, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zeína y goma laca. También pueden usarse combinaciones de diferentes materiales de recubrimiento. También pueden aplicarse recubrimientos multicapa que usen diferentes polímeros.

Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente los pesos de recubrimiento preferidos para materiales de recubrimiento particulares mediante la evaluación de perfiles de liberación individuales para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de recubrimiento. Es la combinación de materiales, método y forma de aplicación lo que produce las características de liberación deseadas, lo que puede determinarse solo a partir de los estudios clínicos.

La composición de recubrimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, sustancias de deslizamiento, etc. Normalmente, hay presente un plastificante para reducir la fragilidad del recubrimiento y generalmente representará aproximadamente del 10 % en peso al 50 % en peso con respecto al peso seco del polímero. Los ejemplos de plastificantes típicos incluyen polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietil acetilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Preferentemente se usa un agente estabilizante para estabilizar partículas en la dispersión. Los agentes estabilizantes habituales son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitano, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Se recomiendan sustancias de deslizamiento para reducir los efectos de adherencia durante la formación y el secado de la película, y

5 generalmente representarán aproximadamente del 25 % al 100 % en peso del peso del polímero en la solución de recubrimiento. Una sustancia de deslizamiento eficaz es el talco. También pueden usarse otras sustancias de deslizamiento tales como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol. También pueden usarse pigmentos tales como dióxido de titanio. También pueden añadirse pequeñas cantidades de un agente antiespumante, tal como una silicona (por ejemplo, simeticona) a la composición de recubrimiento.

#### Métodos de fabricación

10 Como apreciarán los expertos en la materia y como se describe en los textos y la bibliografía pertinentes, hay disponibles varios métodos para preparar comprimidos, perlas, gránulos o partículas que contengan o que comprendan fármaco que proporcionan una diversidad de perfiles de liberación de fármaco. Dichos métodos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: recubrir un fármaco o composición que contiene o que comprende fármaco con un material de recubrimiento adecuado, normalmente, aunque no necesariamente, incorporar un material polimérico, aumentar el tamaño de partícula del fármaco, colocar el fármaco dentro de una matriz y formar complejos del fármaco con un agente formador de complejo adecuado.

15 Las unidades de dosificación de liberación retardada pueden recubrirse con el recubrimiento polimérico de liberación retardada usando técnicas convencionales, por ejemplo, usando un recipiente de recubrimiento convencional, una técnica de pulverización sin aire, equipo de recubrimiento de lecho fluido (con o sin un inserto Wurster) o similares. Para obtener información detallada sobre materiales, equipos y procesos para preparar comprimidos y formas de dosificación de liberación retardada, véase *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, ed. Lieberman et al. (Nueva York: Marcel Dekker, Inc., 1989) y Ansel et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 6.<sup>a</sup> edición. (Media, PA: Williams y Wilkins, 1995).

25 Como alternativa, puede formularse un comprimido de liberación retardada dispersando el fármaco dentro de una matriz de un material adecuado tal como un polímero hidrófilo o un compuesto graso. Los polímeros hidrófilos pueden estar incluidos en polímeros o copolímeros de celulosa, éster de celulosa, ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo y vinilo, o polímeros o copolímeros degradables enzimáticamente como se han descrito anteriormente. Estos polímeros hidrófilos son particularmente útiles para proporcionar una matriz de liberación retardada. Los compuestos grasos para su uso como material matricial incluyen, pero sin limitación, ceras (por ejemplo, cera de carnauba) y triestearato de glicerol. Una vez que el principio activo se mezcla con el material matricial, la mezcla puede comprimirse en comprimidos.

35 Un método preferido para preparar comprimidos de liberación prolongada es comprimir una combinación que contiene o que comprende fármaco, por ejemplo, combinación de gránulos, preparada usando un proceso de combinación directa, granulación en húmedo o granulación en seco. Los comprimidos de liberación prolongada también pueden moldearse en lugar de comprimirse, partiendo de un material húmedo que contenga o comprenda un lubricante hidrosoluble adecuado. Sin embargo, se fabrican preferentemente comprimidos usando compresión en lugar de moldeo. Un método preferido para formar una combinación de liberación prolongada que contenga o que comprenda fármaco es mezclar partículas de fármaco directamente con uno o más excipientes tales como diluyentes (o cargas), aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento y colorantes. Como alternativa a la combinación directa, puede prepararse una combinación que contenga o que comprenda fármaco usando procesos de granulación en húmedo o de granulación en seco. También pueden prepararse perlas que contengan o que comprendan el agente activo mediante una cualquiera de una serie de técnicas convencionales, normalmente a partir de una dispersión fluida. Por ejemplo, un método habitual para preparar perlas que contienen o que comprenden fármaco implica dispersar o disolver el agente activo en una suspensión o solución de recubrimiento que contiene o que comprende excipientes farmacéuticos tales como polivinilpirrolidona, metilcelulosa, talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, plastificantes o similares. La mezcla se usa para recubrir un núcleo de perla tal como una esfera de azúcar (o denominada "non-pareil") que tiene un tamaño de aproximadamente 60 a 20 de malla.

50 Un procedimiento alternativo para preparar perlas de fármaco es mediante combinación de fármacos con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como celulosa microcristalina, lactosa, celulosa, polivinilpirrolidona, talco, estearato de magnesio, un disgregante, etc., extrusión de la combinación, esferonización del extruido, secado y opcionalmente recubrimiento para formar las perlas de liberación inmediata.

#### d. Implantes

60 El esteroide neuroactivo también puede administrarse mediante la inserción de un implante tal como el tubo silástico utilizado para la entrega de hormonas anticonceptivas. Véase, por ejemplo, Levonorgestrel y Norplant, de los cuales ambos liberan hormonas a largo plazo para la anticoncepción, después de la implantación subdérmica. La dosificación eficaz aumenta mediante el aumento del tamaño del orificio por el que sale el fármaco del depósito al individuo que se ha de tratar.

#### e. Parches transdérmicos

65 El esteroide neuroactivo también puede administrarse mediante un parche transdérmico, similar a los utilizados para

la anticoncepción, aunque en una dosificación significativamente mayor. Véase, por ejemplo, el CombiPatch transdérmico (estradiol/noretindrona) y la testosterona potenciada con TDS® Testogen™. La dosificación puede aumentarse mediante el aumento de los mecanismos de liberación y/o aumentando la concentración en el parche.

#### 5 D. Combinaciones con otros compuestos activos

El esteroide neuroactivo puede administrarse conjuntamente con otros compuestos activos tales como analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antipiréticos, antiepilépticos, antihistamínicos, fármacos antimigrañosos, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antipsicóticos, broncodilatadores, fármacos antiasmáticos, fármacos cardiovasculares, corticoesteroides, dopaminérgicos, electrolitos, parasimpaticomiméticos, estimulantes, anorexígenos y antinarcóticos.

#### 10 III. Administración de formulaciones de esteroides neuroactivos

15 Puede administrarse una composición que se describe en el presente documento a un sujeto que lo necesite, para tratar un trastorno, por ejemplo, un trastorno relacionado con el SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico; por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; una convulsión, por ejemplo, convulsiones repetitivas agudas, convulsiones en racimo. Aunque los pacientes preferidos son seres humanos, normalmente también puede tratarse cualquier mamífero, incluyendo animales domésticos, tales como perros, gatos y caballos.

#### *Traumatismo craneoencefálico*

25 La cantidad de los principios activos que se ha de administrar se elige basándose en la cantidad que proporciona la dosis deseada al paciente que necesita dicho tratamiento para aliviar los síntomas o tratar una afección. Pueden usarse ensayos conductuales para determinar la velocidad y el grado de recuperación del comportamiento en respuesta al tratamiento. También pueden usarse las habilidades motoras mejoradas del paciente, el rendimiento del aprendizaje espacial, la función cognitiva, la percepción sensorial, el habla y/o una disminución en la propensión a las convulsiones para medir el efecto neuroprotector. Dichos ensayos funcionales/conductuales utilizados para evaluar la función sensitivomotora y refleja se describen, por ejemplo, en Bederson et al. (1986) *Stroke* 17: 472-476, DeRyck et al. (1992) *Brain Res.* 573: 44-60, Markgraf et al. (1992) *Brain Res.* 575: 238-246, Alexis et al. (1995) *Stroke* 26:2336-2346. La potenciación de la supervivencia neuronal también puede medirse usando la Escala de Ictus Escandinava (SSS, por sus siglas en inglés) o el Índice de Barthl.

35 El tratamiento de un traumatismo craneoencefálico puede controlarse empleando una diversidad de mediciones neurológicas. Por ejemplo, una respuesta terapéutica parcial puede controlarse determinando si, por ejemplo, hay una mejora en los sujetos a) Puntuación de Coma de Glasgow diaria máxima; b) duración del coma; 3) niveles diarios de presión intracraneal-intensidad terapéutica; 4) extensión del edema cerebral/efecto de masa medidos en exploraciones por TC en serie; y 5) duración del soporte con ventilador. A continuación se proporciona una breve descripción de cada uno de estos ensayos.

45 La Puntuación de Coma de Glasgow (índice GCS, por sus siglas en inglés) es un reflejo de la profundidad de la conciencia alterada y se obtiene mejor después de la reanimación inicial (oxigenación, rehidratación y soporte de la presión arterial) pero antes del uso de fármacos sedantes, agentes bloqueantes neuromusculares o intubación endotraqueal.

50 La duración del coma se define como el número de horas desde el momento de la lesión en el que el sujeto no puede responder a propósito a comandos o a la estimulación mecánica. Para sujetos no intubados, esto equivale a una puntuación GCS de >8. Para pacientes intubados, esto se correlaciona con una puntuación motora de GCS de .gtoreq.5. Se ha descubierto que la duración del coma es predictiva del resultado funcional (Uhler et al. (1994) *Neurosurgery* 34 (1): 122-8; Jiang et al. (1996) *Brain Res* 735 (1): 101-7; y Gonzalez-Vidal et al. (1998) *Arch Med Res* 29 (2): 117-24). El tiempo pasado en coma inducido farmacológicamente por razones distintas de la lesión cerebral debe restarse en el análisis final.

55 La presión intracraneal (PIC) de los pacientes con TCE grave con frecuencia se controla con un dispositivo de presión intracraneal. El control de la PIC puede proporcionar una medida de edema cerebral. Sin embargo, existe una variabilidad inherente y complejidades de análisis debido a intervenciones terapéuticas destinadas a reducir la PIC usando mediciones de PIC. Para ajustar estas intervenciones, se desarrolló una escala de intensidad terapéutica. Esta escala, conocida como el Nivel de Intensidad Terapéutica (NIT), mide la agresividad del tratamiento para las PIC elevadas (Allolio et al. (1995) *European Journal of Endocrinology* 133 (6): 696-700; Adashi et al. (1996) *Reproductive endocrinology, surgery, and technology* Philadelphia: Lippincott-Raven; y, Beers et al. eds. (1999) *The Merck manual of diagnosis and therapy*. 17ª ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J.).

65 La extensión del edema cerebral y el efecto de masa pueden determinarse mediante exploraciones por TC. Por ejemplo, puede medirse el volumen de las lesiones focales. Se evaluarán las lesiones en masa, ya sean anomalías

de alta densidad o de densidad mixta, midiendo el área de la anomalía como una región de interés, multiplicando el área por el espesor del corte y sumando estos volúmenes para cortes contiguos que muestren la misma lesión. Cada lesión se medirá tres veces y se ingresará el volumen medio. Se ha demostrado que esta técnica es fiable (García-Estrada et al. (1993) *Brain Res* 628 (1-2): 271-8).

5 Las lesiones intracerebrales pueden caracterizarse adicionalmente mediante la ubicación (frontal, temporal, parietal, occipital, ganglios basales o cualquier combinación). Cuando hay presente una zona edematosa, su volumen (el perímetro hipodenso) puede medirse y analizarse por separado. El desplazamiento de la línea media se medirá usando el septum pellucidum como estructura de la línea media. La relación ventrículo-cerebro (RVC) se calculará para  
10 cuantificar el grado de atrofia cerebral. Levin et al. ((1981) *Archives of Neurology* 38 (10): 623-9) descubrieron que la RVC tenía una fiabilidad satisfactoria entre los diferentes examinadores y estaba relacionada tanto con la gravedad de la lesión aguda como con las secuelas neuroconductuales (Hoffman et al. (1994) *J Neurotrauma* 11 (4): 417-31).

15 La duración del soporte por ventilador se definirá como el número de horas que el paciente recibe ventilación mecánica a presión positiva (Uhler et al. (1994) *Neurosurgery* 34 (1): 122-8; Jiang et al. (1996) *Brain Res* 735 (1): 101-7; y Gonzalez-Vidal et al. (1998) *Arch Med Res* 29 (2): 117-24). El tiempo pasado con soporte con ventilador por razones distintas a la lesión cerebral se restará en el análisis final.

20 Además de las mediciones neurológicas analizadas anteriormente, también puede someterse a ensayo una respuesta terapéutica parcial a través de diversos resultados funcionales y neuropsicológicos. Se conocen varias medidas normalizadas de rendimiento neuropsicológico y funcional. Por ejemplo, los sujetos pueden mostrar una mejora en la Escala de Resultados de Glasgow (GOS, por sus siglas en inglés)/Extensor de la Escala de Resultados de Glasgow (GOSE, por sus siglas en inglés) y/o en la Escala de Calificación de la Discapacidad (DRS, por sus siglas en inglés). La Puntuación de Resultados de Glasgow es una de las medidas de recuperación de lesiones cerebrales más  
25 utilizadas en el mundo (García-Estrada et al. (1999) *Int J Dev Neurosci* 17 (2): p. 145-51). Los pacientes se clasifican en una de cinco categorías: muerte, estado vegetativo persistente, discapacidad grave, discapacidad moderada y buena recuperación. Es fácil de administrar y puntuar y tiene un alto grado de fiabilidad y validez.

30 La Escala de Calificación de Discapacidad (DRS, por sus siglas en inglés) ofrece más precisión que la GOS para medir los resultados de una lesión cerebral moderada (Goodman et al. (1996) *J Neurochem* 66 (5): 1836-44). La DRS consiste en una calificación de ocho puntos de excitación y conciencia, actividades de la vida diaria, dependencia física y empleabilidad (Vedder et al. (1999) *J Neurochem* 72 (6): 2531-8). La fiabilidad entre evaluadores para toda la DRS es alta (de 0,97 a 0,98).

35 La Medida de Independencia Funcional (FIM, por sus siglas en inglés) puede usarse para evaluar la discapacidad física y cognitiva. Contiene 18 puntos en los siguientes dominios: autocuidado, control del esfínter, movilidad, locomoción, comunicación y cognición social (Baulieu (1997) *Mult Scler* 3 (2): 105-12). La FIM ha demostrado fiabilidad y validez como medida de resultados después de un TCE moderado y grave (Jung-Testas et al. (1994) *J Steroid Biochem Mol Biol* 48 (1): 145-54).

40 El Perfil de Impacto de Enfermedad es un método para medir el estado de salud autopercebido (Schumacher et al. (1995) *Ciba Found Symp* 191: p. 90-112 y Koenig et al. (1995) *Science* 268 (5216): 1500-3). Consiste en 136 preguntas divididas en 12 categorías: sueño y descanso, alimentación, trabajo, administración del hogar, recreación y pasatiempos, deambulación, movilidad, cuidado y movimiento del cuerpo, interacción social, estado de alerta,  
45 comportamiento, comportamiento emocional y comunicación. Se ha utilizado ampliamente en una diversidad de enfermedades y lesiones, incluyendo lesiones de la cabeza (Thomas et al. (1999) *Spine* 24: 2134-8). Las puntuaciones iniciales de SIP reflejarán el estado de salud previo a la lesión, mientras que las puntuaciones de seguimiento examinarán el funcionamiento posterior a la lesión.

#### 50 *Isquemia*

La isquemia global, como se usa en el presente documento en referencia al SNC, se refiere a una afección que es resultado de una disminución general del flujo sanguíneo a todo el cerebro, el prosencéfalo o la médula espinal, lo que provoca la muerte retardada de las neuronas, en particular aquellas en loci metabólicamente activos, en todos estos  
55 tejidos.

La isquemia focal, como se usa en el presente documento en referencia al SNC, se refiere a una afección que es resultado del bloqueo de una arteria única que suministra sangre al cerebro o la médula espinal, dando como resultado la muerte de todos los elementos celulares (pannecrosis) en el territorio suministrado por esa arteria.

#### 60 *Epilepsia*

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas a lo largo del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a epilepsia generalizada, por ejemplo, epilepsia de ausencia infantil,  
65 epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones tonicoclónicas generalizadas del despertar, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial, por ejemplo, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia del lóbulo frontal,

epilepsia focal benigna de la infancia.

*Estado epiléptico (EE)*

5 El estado epiléptico (EE) puede incluir, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas. El estado epiléptico convulsivo se caracteriza por la presencia de convulsiones de estado epiléptico convulsivo y puede incluir estado  
10 epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario. El estado epiléptico precoz se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y se administra una terapia de segunda línea. El estado epiléptico refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea y una de segunda línea y se  
15 generalmente se administra un anestésico general. El estado epiléptico súper refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar de tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea y un anestésico general durante 24 horas o más.

20 Los estados epilépticos no convulsivos pueden incluir, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo focal, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo parcial complejo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico no convulsivo generalizado, por ejemplo, estado epiléptico no convulsivo de ausencia de inicio tardío, estado epiléptico no convulsivo de ausencia atípico o estado epiléptico no convulsivo de ausencia típico.

25 Las composiciones que se describen en el presente documento también pueden administrarse como tratamiento profiláctico a un sujeto que tenga un trastorno del SNC, por ejemplo, un traumatismo craneoencefálico, estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo, por ejemplo, estado epiléptico precoz, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico súper refractario; estado epiléptico no convulsivo, por  
30 ejemplo, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas epileptiformes lateralizadas periódicas; antes del inicio de una convulsión.

*Convulsiones*

35 Las convulsiones que se describen en el presente documento pueden incluir convulsiones epilépticas; convulsiones repetitivas agudas; convulsiones en racimo; convulsiones continuas; convulsiones incesantes; convulsiones prolongadas; convulsiones recurrentes; convulsiones de estado epiléptico, por ejemplo, estado epiléptico convulsivo refractario, convulsiones de estado epiléptico no convulsivo; convulsiones refractarias; convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones tónico-clónicas; convulsiones parciales sencillas; convulsiones parciales  
40 complejas; convulsiones secundarias generalizadas; convulsiones de ausencia atípica; convulsiones de ausencia; convulsiones átonas; convulsiones rolándicas benignas; convulsiones febriles; convulsiones emocionales; convulsiones focales; convulsiones gelásticas; convulsiones de inicio generalizado; espasmos infantiles; convulsiones jacksonianas; convulsiones mioclónicas bilaterales masivas; convulsiones multifocales; convulsiones de inicio neonatal; convulsiones nocturnas; convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones postraumáticas; convulsiones  
45 sutiles; convulsiones de Sylvan; convulsiones reflejas visuales; o convulsiones por abstinencia.

La presente invención se comprenderá mejor por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo de referencia 1. Estudios de estabilidad de formulaciones que comprenden alopregnanolona y CAPTISOL®

50 *Materiales y métodos*

Se evaluaron formulaciones de alopregnanolona (1,5 mg/ml) y CAPTISOL® (6 %) para determinar la estabilidad después del almacenamiento a diferentes temperaturas y humedades relativas durante un período de 12 semanas. Las formulaciones se almacenaron en una bolsa flexible IntraVia [plástico de poliolefina multicapa, (PL 2408), sin látex,  
55 sin PVC, sin DEHP] o un vial (vial de vidrio de tipo 1 con un tapón de 20 mm, FluroTec, 4432/50 Westar). Las muestras se prepararon a partir de una solución madre de 250 ml de alopregnanolona 6 mg/ml en CAPTISOL®. Las formulaciones se evaluaron basándose en la claridad/color, ensayo (potencia), impurezas (conocidas, desconocidas y totales), osmolalidad, pH, endotoxinas bacterianas y partículas.

60 *Resultados*

Los estudios demostraron que la formulación era estable en todas las condiciones que se sometieron a ensayo durante doce semanas: refrigerada a 2-5 °C; refrigerada a 25 °C/HR del 50 %; refrigerada a 40 °C/HR del 75 %; refrigerada a 60 °C; refrigerada a 2-5 °C; refrigerada a 25 °C/HR del 60 %; refrigerada a 40 °C/HR del 75 %; y refrigerada a 60 °C.

Ejemplo 2. Rescate de alopregnanolona de EE de SCA en ratones inactivados *Fmr1*.

La alopregnanolona revirtió la sensibilización a la convulsión audiógena (SCA), una forma de estado epiléptico (EE), en ratones inactivados *Fmr1* a una dosis intraperitoneal (IP) de 3, 10, 30 mg/kg en b-ciclodextrina al 30 %, como indica la disminución significativa del porcentaje de convulsiones (FIG. 1A) y el aumento del porcentaje de supervivencia (FIG. 1B) con respecto al control tratado con vehículo. Se recogieron aleatoriamente niveles plasmáticos de seis animales en cada grupo de tratamiento con Alopregnanolona al finalizar el estudio y se analizaron mediante CL-EM/EM. Las medidas bioanalíticas se indican en ng/ml (FIG. 1A). Los datos se presentan como media +/- ETM. \*P<0,05 indica una diferencia estadísticamente significativa con respecto al control de vehículo mediante PLSD de Fisher. Se usó MPEP 30 mg/kg como control positivo en el estudio.

#### Ejemplo 3. Prevención con alopregnanolona del estado epiléptico en el modelo de PZT-convulsión.

La alopregnanolona a 3, 10, 30 mg/kg administrada por vía intraperitoneal (IP) en  $\beta$ -ciclodextrina al 15 % impidió el estado epiléptico en ratones C57BL6/J tratados con PTZ (pentilentetrazol) (85 mg/kg IP), como indica la disminución significativa en el rango de convulsiones (FIG. 2A) y el aumento de la latencia hasta la muerte (FIG. 2B) con respecto al control tratado con vehículo. Se recogieron aleatoriamente niveles plasmáticos de tres animales en cada grupo de tratamiento con Alopregnanolona al finalizar el estudio y se analizaron mediante CL-EM/EM. Las medidas bioanalíticas se indican en ng/ml (FIG. 2A). Los datos se presentan como media +/- ETM. \*P<0,05 indica una diferencia estadísticamente significativa con respecto al control de vehículo mediante PLSD de Fisher. Se usó valproato 400 mg/kg como control positivo en el estudio.

#### Ejemplo de referencia 4. Concentración plasmática de alopregnanolona en estado epiléptico refractario.

El perfil de concentración plasmática a lo largo del tiempo de alopregnanolona en un paciente masculino diagnosticado con estado epiléptico refractario se evaluó como se muestra en la FIG. 3. Al paciente se le administró Alopregnanolona 1,5 mg/ml en hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina al 6 % en cloruro de sodio al 0,9 % por vía intravenosa durante 5 días. Velocidad de infusión 86  $\mu$ g/kg/h. El programa de dosificación incluía 5,6 mg/h de Alopregnanolona a 3,8 ml/h. Las concentraciones plasmáticas se analizaron 2 horas antes del inicio de la infusión y después de 52, 76, 100, 124 y 148 horas.

#### Ejemplo 5. Concentración plasmática de alopregnanolona *in vivo* después de la administración intramuscular e intravenosa.

Los perfiles de exposición al plasma y al cerebro de la Alopregnanolona se midieron mediante CL/EM-EM después de una dosis única intramuscular (IM) (10 mg/kg) o intravenosa (IV) (5 mg/kg) en CAPTISOL® al 30 % en ratas SD. El análisis muestra que la Alopregnanolona administrada IM (10 mg/kg) tiene inesperadamente una exposición sustancialmente mayor en plasma (671-916 %, 0,5-2 h) y cerebro (506 %, 1 h) con respecto a la dosis IV (5 mg/kg) como se indica en la Tabla 1 y 2. N = 2/punto temporal. Barras de error, ETM (FIG. 4A y 4B).

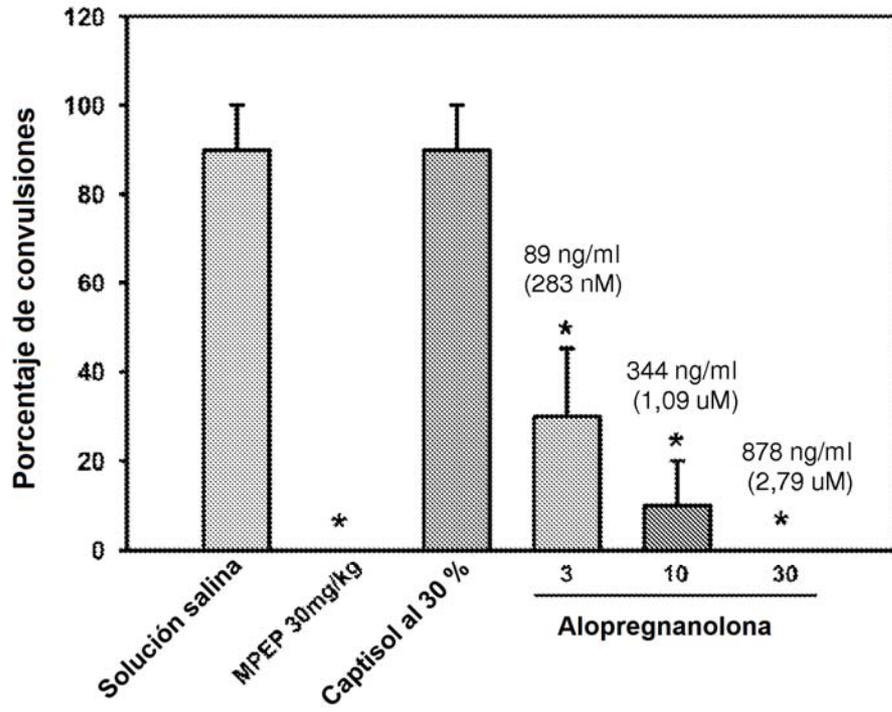
#### Ejemplo de referencia 6. Rescate de progesterona en CAPTISOL® al 6 % de una lesión en roedor de TCE.

La progesterona en CAPTISOL® al 6 % rescató la deficiencia motora en un modelo en roedor de lesión cerebral balística penetrante de traumatismo craneoencefálico en los grupos de dosis baja y alta (FIG. 5A y FIG. 5B). La progesterona se administró a través de una dosis de carga en bolo seguida de una infusión continua de 5 días donde la progesterona se disminuyó progresivamente en las últimas 24 horas cada 8 horas en un 25 %. El grupo de dosis baja recibió 2,5 mg/kg/h durante una infusión en bolo de 1 h seguida de una dosis de mantenimiento de 1,25 mg/kg/h durante 5 días, siendo las últimas 24 horas una disminución progresiva. El grupo de dosis alta recibió 5,0 mg/kg/h durante una infusión en bolo de 1 h seguida de una dosis de mantenimiento de 2,50 mg/kg/h durante 5 días, siendo las últimas 24 horas una disminución progresiva.

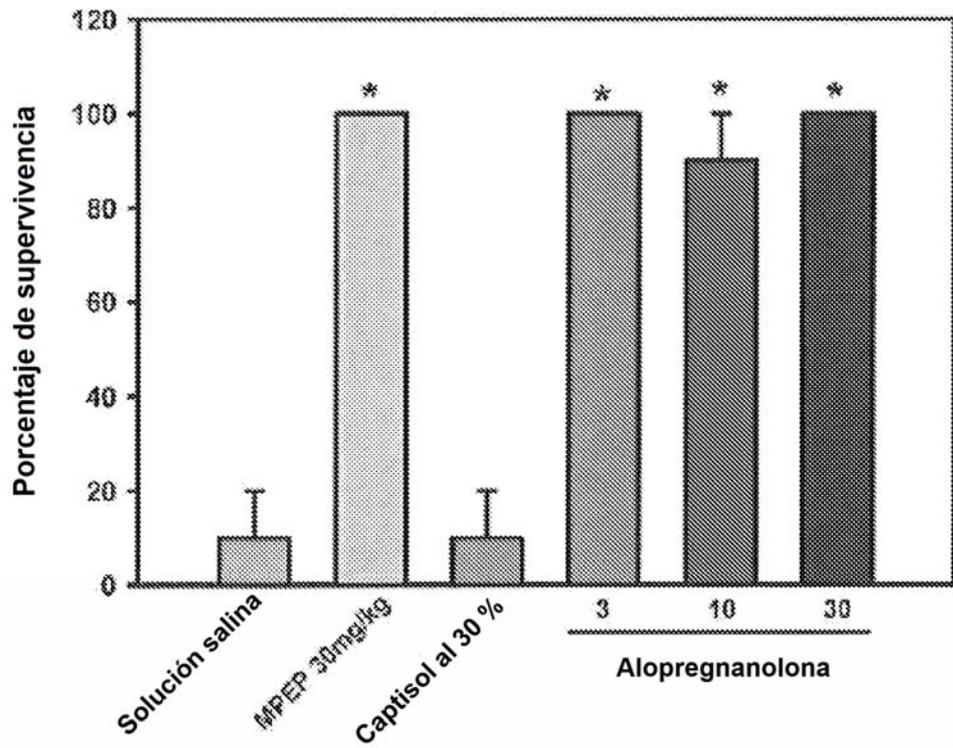
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica acuosa formulada para la administración parenteral que comprende un complejo que comprende alopregnanolona y sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina, en la que la alopregnanolona está a una concentración de 5 mg/ml y la sulfobutil éter  $\beta$ -ciclodextrina está a una concentración entre 25-400 mg/ml, en la que la formulación está tamponada a un pH de 6 y el tampón es un tampón de citrato.
- 10 2. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica la reivindicación 1, en la que la formulación comprende un antioxidante.
3. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición se formula para la administración intravenosa.
- 15 4. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición se formula para la inyección intramuscular (IM), la inyección subcutánea (SC), la administración intratecal o la administración a través de la vía pulmonar, nasal o mucosa.
- 20 5. La composición farmacéutica acuosa como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que la composición se formula para la administración intramuscular.

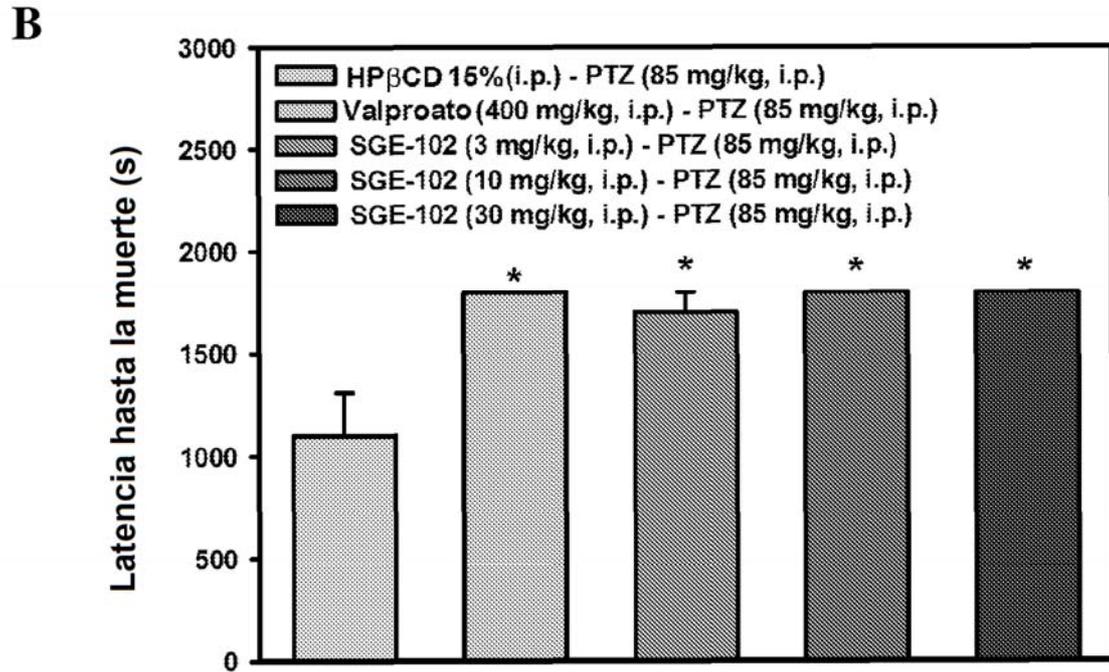
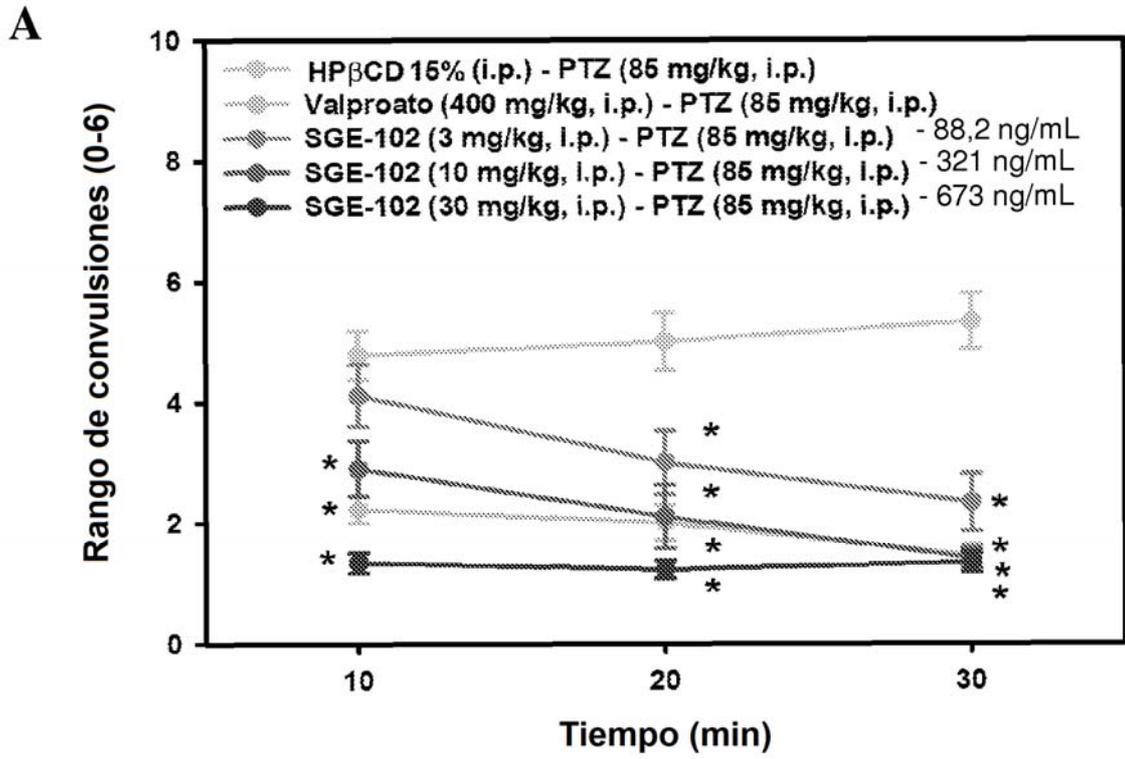
**A**



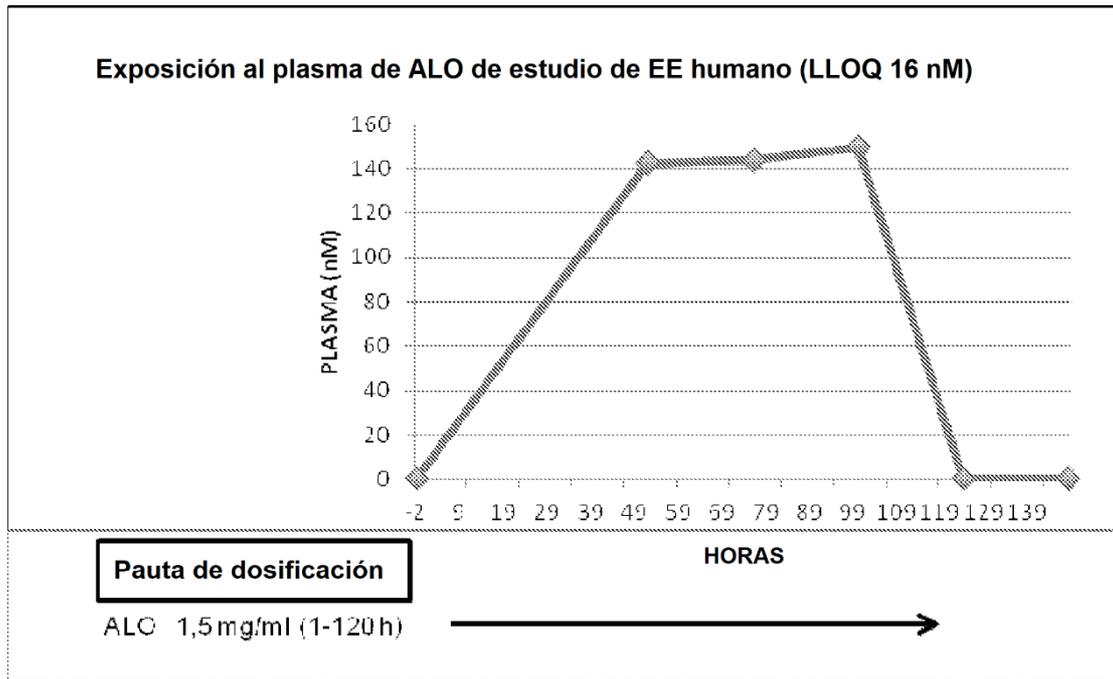
**B**



**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**

**Perfiles de concentración plasmática media-tiempo de alopregnanolona después de una única dosis IM o IV en Captisol al 30%. Ratas SD (N = 2/punto temporal)**

Concentración plasmática media (ng/ml)

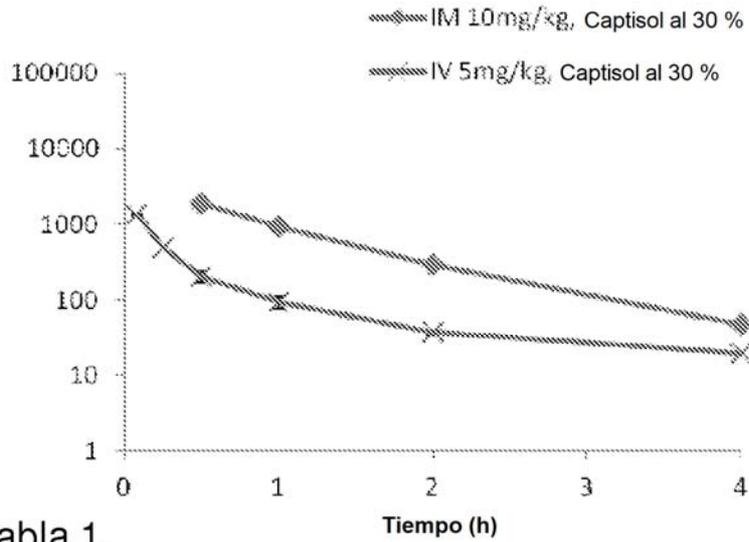


Tabla 1.

Punto temporal (h)	% de diferencia en plasma de IM con respecto a IV
0,5	838,26%
1	916,52%
2	671,92%

**FIG. 4A**

**Perfiles de concentración media en cerebro-tiempo de alopregnanolona después de una única dosis IM o IV en Captisol al 30%. Ratas SD (N = 2/punto temporal)**

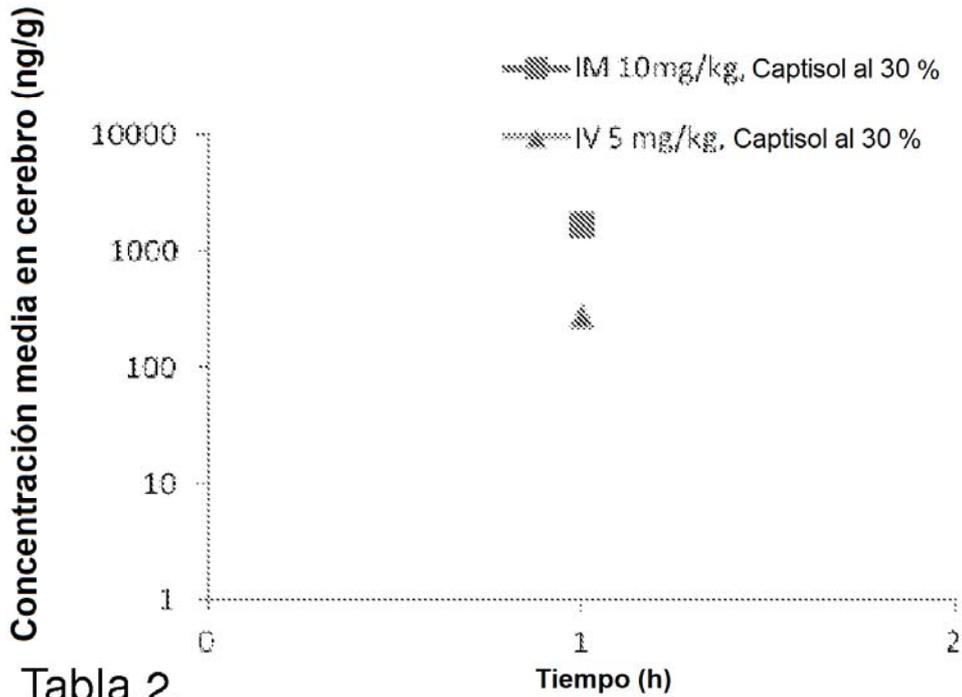
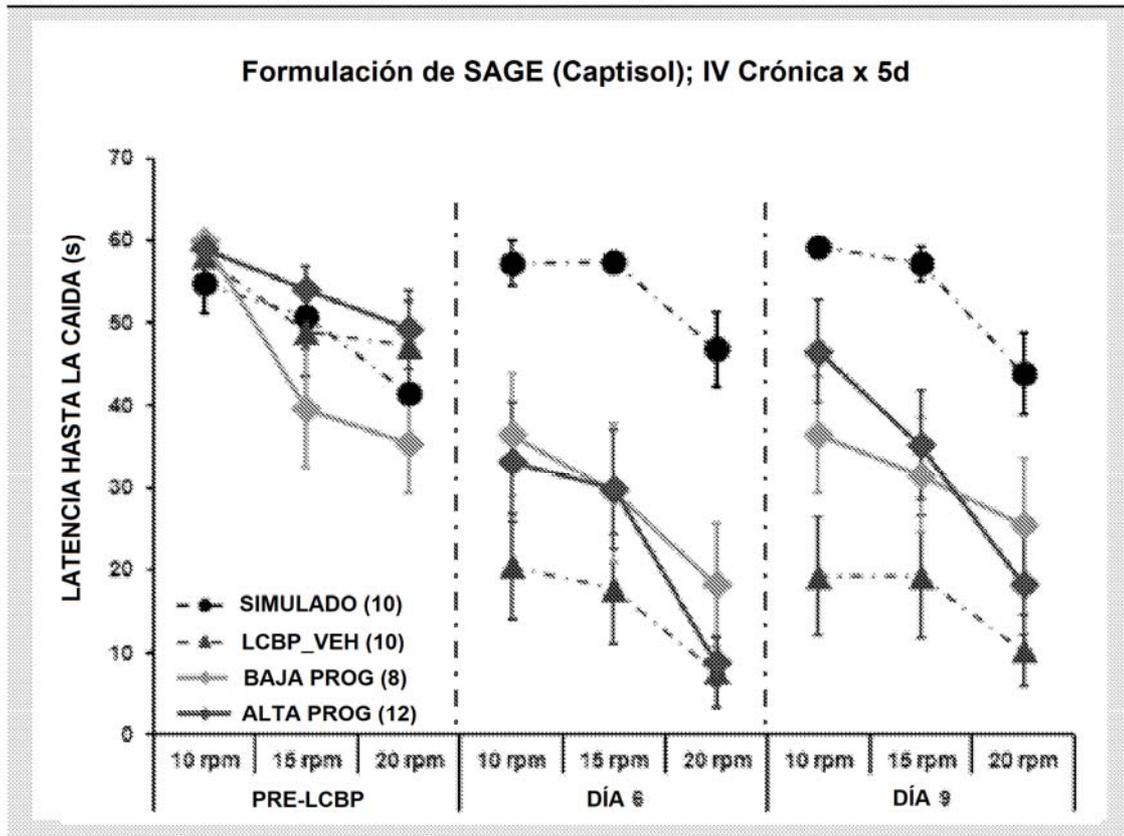


Tabla 2.

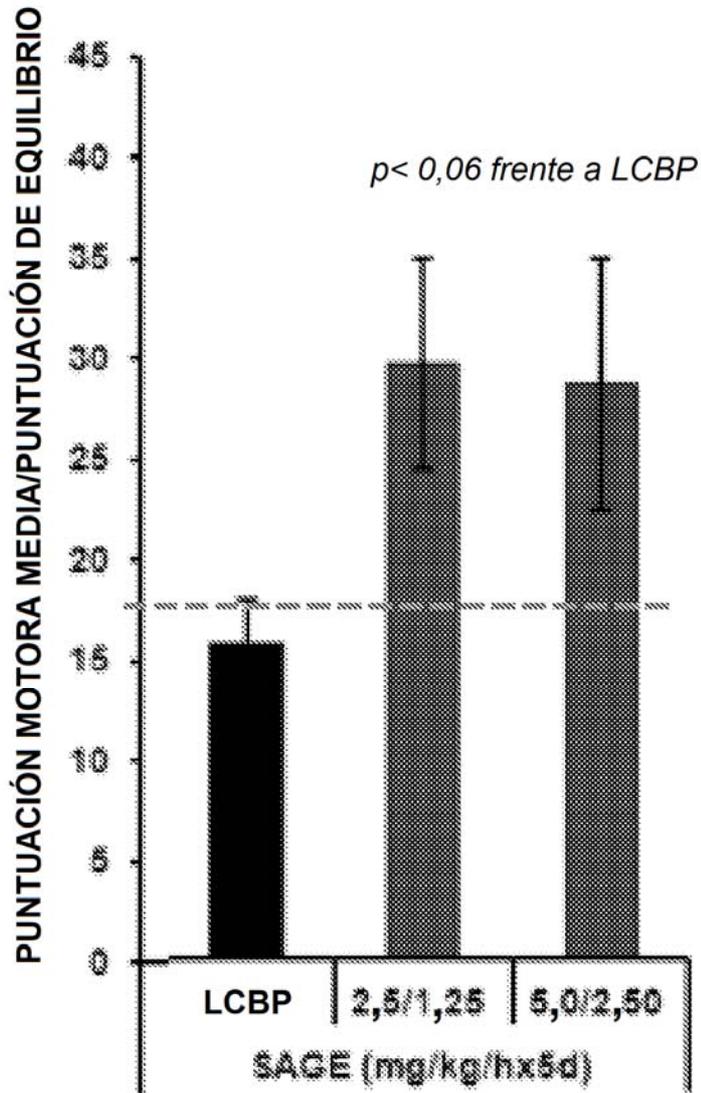
Punto temporal (h)	% de diferencia en cerebro de IM con respecto a IV
1	506,17%

**FIG. 4B**



**FIG. 5A**

# PUNTUACIÓN MOTORA MEDIA



**FIG. 5B**