

SOLUCIONES DE ESTEROIDE NEUROACTIVO Y SUS MÉTODOS DE USO

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las soluciones homogéneas (por ejemplo, soluciones acuosas)
5 que comprenden un agente terapéutico, por ejemplo, un
esteroide neuroactivo descrito en la presente, permiten la
administración a un sujeto humano necesitado de diversos
modos de administración (por ejemplo, suministro oral,
parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular,
10 subcutánea)). Los esteroides neuroactivos son típicamente
compuestos altamente lipofílicos con solubilidad en agua
intrínseca baja. Particularmente para administración
intravenosa, las soluciones son generalmente estables al pH o
químicamente estables, preferiblemente por un periodo de
15 tiempo extendido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporciona en la presente una solución acuosa
farmacéuticamente aceptable que comprende (por ejemplo, que
consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide
20 neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona), una sulfobutil
éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora; en
donde: la solución es una solución estable entre un pH de
alrededor de 3 y alrededor de 9 (por ejemplo, entre alrededor
de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de

6.5), por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más.

En algunas modalidades, la solución es una solución estable entre un pH de alrededor de 3 y alrededor de 9 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5), por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más en una temperatura desde alrededor de 2°C hasta alrededor de 8°C.

En algunas modalidades, la solución es una solución estable entre un pH de alrededor de 3 y alrededor de 9 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5), por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más en una temperatura desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 45°C (por ejemplo, entre alrededor de 0°C hasta alrededor de 30°C, entre alrededor de 15°C hasta alrededor de 25°C).

También se proporciona en la presente una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona), una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora; en donde: la solución amortiguadora está

presente en una concentración de al menos 0.1 mM (por ejemplo, al menos 0.5 mM, 1 mM, 2 mM, 5 mM, o 10 mM).

También se proporciona en la presente una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona), una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora; en donde: la solución permanece sustancialmente libre (por ejemplo, cumple con las especificaciones del producto de menos de 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas (por ejemplo, la solución es sustancialmente libre (por ejemplo, cumple con las especificaciones del producto de menos de 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas a temperatura ambiente por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más). En algunas modalidades, la solución tiene al menos 97% de pureza por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más). Por ejemplo, la solución tiene 90-110 valor de ensayo por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más).

En algunas modalidades, la solución permanece sustancialmente libre (por ejemplo, menos que 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas por al menos 1, 2, 3, 4

semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más en una temperatura desde alrededor de 2°C hasta alrededor de 8°C.

En algunas modalidades, la solución permanece
5 sustancialmente libre (por ejemplo, menos que 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses; 1, 2, 3 años o más en una temperatura desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 45°C (por ejemplo, entre alrededor de 0°C hasta
10 alrededor de 30°C, entre alrededor de 15°C hasta alrededor de 25°C).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora en la solución está presente en una concentración desde alrededor de 5 hasta 10 mM. En algunas modalidades, la solución
15 amortiguadora en la solución está presente en una concentración desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 4 mM. En algunas modalidades, la solución amortiguadora en la solución está presente en una concentración de alrededor de 0.1, alrededor de 0.5, alrededor de 1.67, o alrededor de 3.3
20 mM.

En algunas modalidades, la solución además comprende un diluyente.

En algunas modalidades, la solución es adecuada para uso parenteral.

En algunas modalidades, la solución es homogénea.

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se selecciona de pregnanolona, ganaxolona, alfadalonga, alfaxalona, y alopregnanolona. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es ganaxolona. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es un estrol.

En algunas modalidades, el ensayo del esteroide neuroactivo disminuye menos que 10% durante el almacenamiento por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días; 1, 2, 3, 4, 5, 6 meses o más o 1, 2, 3 años o más a temperatura ambiente (por ejemplo, $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

En algunas modalidades, el ensayo del esteroide neuroactivo disminuye menos que 10% durante el almacenamiento por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días; 1, 2, 3, 4, 5, 6 meses o más o 1, 2, 3 años o más en alrededor de 2 hasta alrededor de 8°C .

En algunas modalidades, el ensayo del esteroide neuroactivo disminuye menos que 10% durante el almacenamiento por al menos 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45 minutos o más en alrededor de 110 hasta alrededor de 130°C (por ejemplo, alrededor de 110 hasta alrededor de 125°C , por ejemplo, $122 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

En algunas modalidades, la solución tiene un valor de

ensayo de 100 +/- 10%.

En algunas modalidades, la solución es químicamente estable.

En algunas modalidades, la solución es físicamente estable. En algunas modalidades, la solución es pH estable.

En algunas modalidades, la solución incluye menos que 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, o 0.1% p/p de un degradante de un esteroide neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona). En algunas modalidades, el degradante es un producto oxidativo del esteroide neuroactivo (por ejemplo, producto oxidativo de alopregnanolona, **136**). En algunas modalidades, el degradante es un racemato o epímero del esteroide neuroactivo (por ejemplo, producto de epímero de alopregnanolona, **1269**). En algunas modalidades, la cantidad de degradante del esteroide neuroactivo (por ejemplo, racemato o epímero o producto oxidativo del esteroide neuroactivo) presente en la solución es sustancialmente similar (por ejemplo, cumple con las especificaciones del producto de +/- 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2% p/p%) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3 años o más. En algunas modalidades, la cantidad de degradante del esteroide neuroactivo presente en la solución es menos que 0.1% p/p por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12

meses o más; 1, 2, 3 años o más.

En algunas modalidades, el pH de la solución es sustancialmente similar (por ejemplo, cumple con las especificaciones del producto; el pH es +/- 1.2, 1, 0.8, 0.5, 5 0.3 o menos) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3 años o más.

En algunas modalidades, el pH de la solución es desde alrededor de 3 y alrededor de 9 (por ejemplo, entre alrededor 10 de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3 años o más.

En algunas modalidades, la solución está entre 3°C y 15 37°C. En algunas modalidades, la solución está entre 0°C y 45°C (por ejemplo, entre 0°C y 30°C, por ejemplo, entre 15°C y 25°C). En algunas modalidades, la solución está a temperatura ambiente (por ejemplo, 25°C).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora se 20 selecciona de una solución amortiguadora ácida, básica, o neutra. En algunas modalidades, la solución amortiguadora se selecciona de una solución amortiguadora ácida o neutra. En algunas modalidades, la solución amortiguadora tiene un pKa de alrededor de 2 hasta alrededor de 9. En algunas

modalidades, la solución amortiguadora comprende un ácido monoprótico. En algunas modalidades, la solución amortiguadora comprende un ácido poliprótico (por ejemplo, citrato). En algunas modalidades, la solución amortiguadora se selecciona del grupo que consiste de citrato, fosfato, acetato, lactato, gluconato, malato, succinato, Tris, histidina, y tartrato y mezclas de los mismos.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de citrato tiene un pH desde alrededor de 3 hasta alrededor de 8 (por ejemplo, alrededor de 4.5 hasta alrededor de 7.0, alrededor de 5.5 hasta alrededor de 6.5, alrededor de 5.0 hasta alrededor de 6.0).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de fosfato tiene un pH desde alrededor de 1 hasta alrededor de 9 (por ejemplo, alrededor de 4.5 hasta alrededor de 7.0, alrededor de 5.5 hasta alrededor de 6.5, alrededor de 5.0 hasta alrededor de 6.0).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es una solución de una o más sustancias (por ejemplo, una sal de un ácido débil y una base débil; una mezcla de un ácido débil y una sal del ácido débil con una base fuerte).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora se

selecciona de ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinaetansulfónico
 (HEPES), ácido 2-
 {[tris(hidroximetil)metil]amino}etansulfónico (TES), ácido 3-
 (N-morfolino)propansulfónico (MOPS), piperazina-N,N'-
 5 bis(ácido 2-etansulfónico) (PIPES), ácido dimetilarsínico
 (cacodilato), Citrato (por ejemplo, citrato de sodio salino),
 ácido 2-(N-morfolino)etansulfónico (MES), fosfato (por
 ejemplo, PBS, D-PBS), succinato (esto es, ácido 2(R)-2-
 (metilamino)succínico), acetato, dimetilglutarato, maleato, ,
 10 imidazol, ácido N-(2-Acetamido)-2-aminoetansulfónico (ACES),
 ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetansulfónico (BES),
 Bicine, Bis-Tris, Borato, ácido N-ciclohexil-3-
 aminopropansulfónico (CAPS), Glicina, ácido 3-[4-(2-
 Hidroxietil)-1-piperazinil]propansulfónico (HEPPS o EPPS),
 15 ácido N-[Tris(hidroximetil)metil]-3-aminopropansulfónico,
 ácido [(2-Hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-
 propansulfónico (TAPS), Tricina, Tris, Base Tris, Solución
 amortiguadora Tris, Tris-Glicina, Tris-HCl, colidina, acetato
 veronal, ácido N-(2-Acetamido)iminodiacético; ácido N-
 20 (Carbamoilmetil)iminodiacético (ADA), ácido β -Hidroxi-4-
 morfolinapropansulfónico, ácido 3-Morfolino-2-
 hidroxipropansulfónico (MOPSO), cloruro de colamina, ácido 3-
 (N,N-Bis[2-hidroxietil]amino)-2-hidroxipropansulfónico
 (DIPSO), acetamidoglicina, ácido 3-{[1,3-Dihidroxi-2-

(hidroximetil)-2-propanil]amino}-2-hidroxi-1-propansulfónico (TAPSO), Piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxi-1-propansulfónico) (POPSO), N-(2-Hidroxi-1-propil)piperazina-N'-(ácido 2-hidroxi-1-propansulfónico) (HEPPSO), ácido N-ciclohexil-2-aminoetansulfónico (CHES), 2-amino-2,2,4,4-tetrahidro-1,3-propanodiol (AMPd), y glicinamida. En algunas modalidades, la solución amortiguadora comprende una piperazina (por ejemplo, PIPES, HEPES, POPSO, EPPS).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora comprende un compuesto complejo no metálico (por ejemplo, MES, MOPS, PIPES).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora está en un pH adecuado para inyección (por ejemplo, seguro, tolerable, no irritante).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora está dentro de su intervalo de capacidad de solución amortiguadora efectiva.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es citrato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de citrato está presente en una concentración de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mM o más. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de citrato está presente en una concentración de 5, 10, 20, 50, 100 mM o más.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es

fosfato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de fosfato está presente en una concentración de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mM o más. En algunas modalidades, la solución amortiguadora de fosfato está presente en una
5 concentración de 5, 10, 20, 50, 100 mM o más.

En algunas modalidades, el pH de la solución es alrededor de 3 hasta alrededor de 9 (por ejemplo, preferiblemente alrededor de 5 hasta alrededor de 9, alrededor de 4.5 hasta alrededor de 7.0, alrededor de 5.0
10 hasta alrededor de 6.5).

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo está presente en 0.1, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5, 6.25, 7.5, 8, 9, o 10 mg/mL o más. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo está formulado con 2.5, 5, 6, 7.5, 10, 15, 20,
15 30% p/v o más de sulfobutiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la relación molar de esteroide neuroactivo a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:20: 1:30, 1:50, 1:75, 1:100, 1:120 o más. En algunas modalidades,
20 la relación molar de esteroide neuroactivo a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 0.1, 0.05, 0.03, 0.02, 0.01, 0.008, 0.005 o menos. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona. En algunas modalidades, la relación molar de alopregnanolona a sulfoalquiléter- β -

ciclodextrina es alrededor de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:20: 1:30, 1:50, 1:75. En algunas modalidades, la relación molar de alopregnanolona a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:20. En algunas modalidades, la relación molar de alopregnanolona a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:60 (por ejemplo, alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:20, alrededor de 1:1 hasta alrededor de 1:15).

En algunas modalidades, la relación molar de alopregnanolona a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 1:3 hasta alrededor de 1:20 (por ejemplo, alrededor de 1:5 hasta alrededor de 1:10). En algunas modalidades, la solución adicionalmente comprende un tensoactivo.

En algunas modalidades, la solución adicionalmente comprende un agente quelante.

En algunas modalidades, la solución adicionalmente comprende un conservador.

En algunas modalidades, la solución adicionalmente comprende un agente isotonizante. En algunas modalidades, el agente isotonizante está presente en una cantidad para obtener isotonicidad.

En algunas modalidades, la solución se esteriliza por tratamiento térmico.

En un aspecto, se proporciona una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo, una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una
5 solución amortiguadora; la composición comprende menos que 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas (por ejemplo, la solución es sustancialmente libre (por ejemplo, menos que 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas por al menos 1, 2, 3, 4 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses;
10 1, 2, 3 años o más).

En un aspecto, se proporciona un método para preparar una solución estable que comprende alopregnanolona, el método comprende poner en contacto alopregnanolona con una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende (por
15 ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora.

En algunas modalidades, la solución está entre alrededor de 0°C hasta alrededor de 60°C (por ejemplo, entre alrededor de 20°C hasta alrededor de 50°C, entre alrededor de 35°C
20 hasta alrededor de 45°C). En algunas modalidades, la solución es una temperatura ambiente (por ejemplo, 35-45°C).

En algunas modalidades, la solución es químicamente estable.

En algunas modalidades, la solución se esteriliza (por ejemplo, sometida a ciclos de esterilización por calor, por ejemplo, sometida a al menos 10 (por ejemplo, al menos 15, 20, 30, 40 minutos) de calor (por ejemplo, desde 110 hasta 5 150°C (por ejemplo, 121 hasta 123°C)). En algunas modalidades, la solución está en desde 110 hasta 150°C (por ejemplo, 121 hasta 123°C).

En algunas modalidades, la cantidad de degradante del esteroide neuroactivo presente en la solución es menos que 10 0.1% p/p por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3 años o más.

En un aspecto, se proporciona en la presente una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende 15 (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo (por ejemplo, alopregnanolona), una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora; en donde: la solución es una solución estable entre un pH de alrededor de 3 y alrededor de 9 (por ejemplo, 20 entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5), por al menos 5 minutos, por ejemplo, al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos o más en una temperatura desde alrededor de 120°C hasta alrededor de 124°C; o la solución amortiguadora está presente

en una concentración de al menos 0.1 mM; o la solución permanece sustancialmente libre (por ejemplo, cumple con las especificaciones del producto de menos de 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, 0.1% p/p) de impurezas por al menos 5 minutos, por ejemplo, al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 o 60 minutos o más en una temperatura desde alrededor de 120°C hasta alrededor de 124°C.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método de administración parenteral, el método comprende mezclar una primera solución que comprende alopregnanolona (por ejemplo, una solución descrita en la presente) con un diluyente (por ejemplo, agua o inyección o solución salina) para proporcionar una solución diluida; y administrar parenteralmente la solución diluida a un sujeto. En algunas modalidades, la primera solución se diluye con dos partes de diluyente a una parte de primera solución. En algunas modalidades, la primera solución se diluye con nueve partes de diluyente a una parte de la primera solución.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método para preparar una solución acuosa que comprende un esteroide neuroactivo, una sulfoalquil éter beta ciclodextrina (por ejemplo, sulfobutil éter beta ciclodextrina o sulfobutiléter- β -ciclodextrina), y una solución amortiguadora, en donde la solución se mezcla (por ejemplo, por homogeneización de alto-

corte) para proporcionar una solución sustancialmente libre (por ejemplo, menos que alrededor de 1, 0.5, 0.2, 0.1% p/v) de sólidos (por ejemplo, libre de cualquier sólido con un tamaño de partícula de 0.22, 0.45, 1 micrón o mayor en diámetro).

En algunas modalidades, la solución se mezcla con un dispositivo de mezcla o método adecuado. En algunas modalidades, el dispositivo de mezcla es un mezclador de impulsor de alto corte, mezclador del estator del rotor, homogeneizador, dispositivo ultrasónico, o microfluidizador.

En algunas modalidades, el mezclador del estator del rotor gira a 2,000 hasta 18,000 rpm. En algunas modalidades, el homogeneizador funciona a 70.3 hasta 351.5 kg/cm² (1000 hasta 5000 psi).

En algunas modalidades, la solución se mezcla por dispositivo de mezcla de alto corte adecuado tal como rotor/dispositivo de estator, un homogeneizador, microfluidizador o dispositivo de sonicación. En algunas modalidades, el dispositivo de mezcla de alto corte (por ejemplo, un rotor/estator, homogeneizador, microfluidizador o dispositivo de sonicación usa montajes de alto corte en línea).

En algunas modalidades, el método se usa por un periodo de tiempo adecuado para alcanzar la solubilización (por

ejemplo, al menos 15, 30, 60 o más minutos).

En algunas modalidades, la solución se diluye con un diluyente, por ejemplo, para producir una mezcla.

En un aspecto, se proporciona en la presente un
5 recipiente cerrado que comprende un esteroide neuroactivo,
una sulfoalquil éter beta ciclodextrina (por ejemplo,
sulfobutil éter beta ciclodextrina o sulfobutiléter- β -
ciclodextrina), y una solución amortiguadora; adicionalmente
que comprende una capa gaseosa sustancialmente que comprende
10 (por ejemplo, que comprende más de 90, 91, 92, 93, 94, 95,
96, 97, 98, 99, 99.1, 99.5, 99.98, 99.99% de un gas inerte
(por ejemplo, nitrógeno, argón).

En algunas modalidades, la capa gaseosa comprende menos
que 21, 20, 17, 15, 12, 10, 8, 5, 3, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05%
15 gas de oxígeno (por ejemplo, libre de gas de oxígeno).

En algunas modalidades, el recipiente comprende un vial,
tope, o un sello superior.

En algunas modalidades, el recipiente es una jeringa
pre-llenada. En algunas modalidades, el recipiente es un
20 recipiente de vidrio. En algunas modalidades, el recipiente
es un recipiente de plástico. En algunas modalidades, el
recipiente de plástico y niveles de oxígeno bajos se
proporcionan por una envoltura (por ejemplo bolsa laminada de
aluminio).

En un aspecto, se proporciona en la presente un método de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que padece de una enfermedad o trastorno descrito en la presente (por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión post-parto),
5 el método comprende administrar una solución acuosa o mezcla descrita en la presente, tratando así un sujeto.

En un aspecto, se proporciona en la presente un método de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que padece de una enfermedad o trastorno descrito en la presente
10 (por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión post-parto), el método comprende administrar una parte de una solución acuosa descrita en la presente, por dos partes de un diluyente descrito en la presente (por ejemplo, WFI),
tratando así un sujeto.

15 En un aspecto, se proporciona en la presente un método de tratamiento de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que padece de una enfermedad o trastorno descrito en la presente (por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión post-parto), el método comprende administrar una parte de una solución
20 acuosa descrita en la presente, por nueve partes de un diluyente descrito en la presente (por ejemplo, WFI),
tratando así un sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIGURA 1. Representación de Procesos de Degradación de

Alopregnanolona

FIGURA 2. Representación de Solubilidad de Alopregnanolona en SBECD

FIGURAS 3A y 3B. Estabilidad de Alopregnanolona en Solución Amortiguadora de fosfato en el momento = 0, 4, 6, y 12 semanas (FIGURA 3A) Área Bajo la Curva a 40°C; (FIGURA 3B) Área Bajo la Curva a 60°C

FIGURAS 4A y 4B. Estabilidad de Alopregnanolona en Solución Amortiguadora de Citrato en el momento = 0, 4, 6, y 12 semanas (FIGURA 4A) Área Bajo la Curva a 40°C; (FIGURA 4B) Área Bajo la Curva a 60°C

FIGURAS 5A y 5B. Formación de 136 Con el Tiempo en diversas Soluciones Amortiguadoras (FIGURA 5A) a 40°C; (FIGURA 5B) a 60°C

FIGURA 6. Caracterización de LC-MS Ejemplar de 1269

FIGURA 7. Caracterización de LC-MS Ejemplar de 136

FIGURAS 8A y 8B. Ensayo de Formulación de Alopregnanolona No Amortiguada Medida 12 Semanas a (FIGURA 8A) 40°C y (FIGURA 8B) 60°C

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se describen en la presente soluciones acuosas o mezclas que comprenden un esteroide neuroactivo, una ciclodextrina, y una solución amortiguadora; métodos de su uso y administración, métodos para su preparación, y recipientes que comprenden las

soluciones o mezclas.

Definiciones

Como se usa en la presente, los términos solución acuosa "estabilizada" y "estable" descrito en la presente (por ejemplo, una solución acuosa que comprende un esteroide neuroactivo) se refiere a una solución que es "químicamente estable" y "físicamente estable". Una solución que comprende un esteroide neuroactivo es químicamente estable si el esteroide neuroactivo no experimenta transformación o degradación química (por ejemplo, racemización, epimerización, oxidación). Por ejemplo, un esteroide neuroactivo químicamente estable, por ejemplo, en solución, no racemizará o epimerizará (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, racemizado o epimerizado en la posición C17 en un esteroide neuroactivo)) u oxida (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, oxidado en la posición C3 de un esteroide neuroactivo)) o reduce (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, reducido en la posición C21 de un esteroide neuroactivo), por ejemplo, después de un periodo de tiempo (por ejemplo, por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24 horas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más) o a temperaturas (por ejemplo, ambiente o elevada). Como se usa

en la presente, "pH estable" se refiere a una solución en la cual el pH de la solución es sustancialmente similar (por ejemplo, +/- 1.2, 1, 0.8, 0.5, 0.3 o menos) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más, por ejemplo, por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más. Una solución que comprende un esteroide neuroactivo es "físicamente estable" si la solución no experimenta cambios físicos, tal como cambios en color o el nivel de partículas, por ejemplo, después de un periodo de tiempo o a diversas temperaturas. Por ejemplo, una solución acuosa estable que comprende un esteroide neuroactivo es químicamente estable y físicamente estable bajo condiciones de fabricación (por ejemplo, preparado; composición, llenado, etiquetado y esterilización), de transporte, o de almacenamiento.

"Ensayo", como se usa en la presente, se refiere a un procedimiento específico, que indica estabilidad que determina el contenido de la sustancia de fármaco. Por ejemplo, el ensayo puede ser un método cromatográfico (por ejemplo, HPLC) que implica el uso de un estándar de referencia.

"Impurezas", como se usa en la presente, se refiere a

impurezas orgánicas e inorgánicas y solventes residuales. Por ejemplo, las impurezas se refieren a esteroide neuroactivo racemizado o epimerizado (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, racemizado o epimerizado en la posición C17 en un esteroide neuroactivo)) u oxidado (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, oxidado en la posición C3 de un esteroide neuroactivo)) o reducido (por ejemplo, en posiciones susceptibles (por ejemplo, reducido en la posición C21 de un esteroide neuroactivo)). Una solución es libre de impurezas cuando contiene menos que 3, 2, 1, 0.5, 0.3, 0.2, o 0.1% p/p impurezas.

"Pureza", como se usa en la presente, se refiere a la ausencia de impurezas, por ejemplo en una solución o composición, relativo a su precursor (por ejemplo, en el momento = 0).

"Esterilización", como se usa en la presente, se refiere a llenado aséptico (por ejemplo, esterilización aséptica) o esterilización terminal.

Soluciones

Las soluciones acuosas o mezclas descritas en la presente comprenden un esteroide neuroactivo. Los esteroides neuroactivos son típicamente compuestos altamente lipofílicos con solubilidad en agua intrínseca baja. Las ciclodextrinas, por ejemplo, ciclodextrinas como se describe en la presente,

pueden promover estabilización de compuestos, por ejemplo, compuestos de esteroide neuroactivo. Inesperadamente se encontró que ciertas soluciones de esteroide neuroactivo no amortiguadas que comprenden sulfobutiléter- β -ciclodextrina no fueron estables al pH. Por ejemplo, el pH de las soluciones (por ejemplo, las soluciones no amortiguadas) está entre alrededor de 3 hasta alrededor de 9, por ejemplo, entre alrededor de 5 hasta alrededor de 8, por ejemplo, entre alrededor de 5.5 hasta alrededor de 7.5. Además, el pH de las soluciones (por ejemplo, las soluciones no amortiguadas), se encontró para derivar (por ejemplo, el pH no permaneció entre un intervalo de pH deseado). Se encontró que ciertas soluciones amortiguadoras fueron muy adecuadas para el uso combinado con soluciones de esteroide neuroactivo no amortiguadas que comprenden sulfobutiléter- β -ciclodextrina, por ejemplo, en ajustes clínicos, ya que el pH de la solución o mezcla no cambia (por ejemplo, el pH permaneció entre 5.5 y 7.5). Inesperadamente se encontró que ciertas soluciones amortiguadoras o mezclas fueron más estables que ciertas soluciones no amortiguadas cuando se almacena para 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses a temperaturas desde 4 hasta 40°C. Además, se encontró sorprendentemente que ciertas soluciones amortiguadoras o mezclas descritas en la presente son estables (por ejemplo, físicamente y químicamente estables),

por ejemplo, a altas temperaturas (por ejemplo, 121°C) por cortos periodos de tiempo, a procesos de esterilización (por ejemplo, procesos de esterilización descritos en la presente). Por ejemplo, ciertas soluciones amortiguadoras o mezclas descritas en la presente son estables (por ejemplo, físicamente y químicamente estables) a altas temperaturas (por ejemplo, 121°C) por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 minutos o más. Además, ciertas soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente inesperadamente se encontraron que son menos susceptibles a la formación de impurezas sobre un intervalo de temperaturas y tiempos. Por ejemplo, ciertas soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas pueden tener un contenido inferior de impurezas (por ejemplo, 2% p/v o inferior) que ciertas soluciones de esteroide neuroactivo no amortiguadas sobre un intervalo de temperatura o tiempos de almacenamiento.

Ciertas soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente también son estables (por ejemplo, químicamente y físicamente estable) por 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 24 horas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más; 1, 2, 3, 4 semanas o más; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más. Ciertas soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas

son estables (por ejemplo, pH estable, químicamente estable) entre alrededor de 3 hasta alrededor de 125°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables entre alrededor de 3 hasta alrededor de 6°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables en alrededor de 4°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables entre alrededor de 20 hasta alrededor de 40°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables a temperatura ambiente (por ejemplo, ambiente). En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables en alrededor de 25°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables en alrededor de 37°C. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables entre alrededor de 115 hasta alrededor de 125°C, por ejemplo, durante diversos minutos (por ejemplo, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 minutos o más, durante diversas horas (por ejemplo, 1, 2, 3 horas o más). En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables en la temperatura del autoclave. En algunas modalidades, las

soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son estables en alrededor de 121°C.

En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente son estables a temperaturas que varían desde alrededor de 20 hasta 30°C por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más).

En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente son estables a temperaturas que varían desde alrededor de 2 hasta 8°C por al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 semanas; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 meses o más; 1, 2, 3, 4, 5 años o más).

En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente se preparan para inyección en un sujeto. Como tal serán preparados por métodos diseñados para asegurar que sean estériles, y libres de pirógenos, material en partículas, y otros contaminantes, y, cuando sea apropiado, contienen inhibidores del crecimiento de microorganismos. Como tal las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas esencialmente serán libres de partículas sólidas visibles. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo

amortiguadas o mezclas descritas en la presente se pueden filtrar. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas descritas en la presente se pueden esterilizar (por ejemplo, esterilizadas por 5 filtración (por ejemplo, filtradas a través de filtros de 0.45 y 0.22 micrón), por calor (por ejemplo, esterilización al vapor a 121°C, o por irradiación, por ejemplo, irradiación gamma). En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas esterilizadas no 10 comprenden niveles más altos de impurezas (por ejemplo, esteroide neuroactivo oxidado o esteroide neuroactivo racemizado o epimerizado). Por ejemplo, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas esterilizadas no comprenden más de 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 15 0.2, 0.5, 1% p/p de impurezas. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas esterilizadas tienen un pH de entre alrededor de 3 y alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5).

20 En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas o mezclas son seguras, bien toleradas, o no irritantes para administración humana.

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo amortiguado como se describió en la presente se prepara como

una emulsión adecuada para administración parenteral. Tales emulsiones contendrán un esteroide neuroactivo descrito en la presente en un aceite adecuado o mezcla de aceites, ingredientes de emulsificación adecuados, una solución
5 amortiguadora adecuada, y otros ingredientes según sea necesario para modificar la tonicidad y para asegurar la estabilidad química y física de la composición. Como tal serán preparados por métodos diseñados para asegurar que sean estériles, y libres de pirógenos, material en partículas, y
10 otros contaminantes, y, cuando sea apropiado, contienen inhibidores del crecimiento de microorganismos. Como tal las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas esencialmente serán libres de partículas sólidas visibles. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo
15 amortiguadas descritas en la presente se pueden filtrar. En algunas modalidades, las soluciones de esteroide neuroactivo amortiguadas descritas en la presente se pueden esterilizar (por ejemplo, esterilizadas por filtración (por ejemplo, filtradas a través de filtros de 0.45 y 0.22 micrón), por
20 calor (por ejemplo, esterilización al vapor a 121°C, o por irradiación, por ejemplo, irradiación gamma). En algunas modalidades, las emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas esterilizadas mantienen el tamaño de glóbulo o gota requerido para asegurar la administración segura y

efectiva de la emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada. En algunas modalidades, las emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas esterilizadas no comprenden niveles más altos de impurezas (por ejemplo, esteroide neuroactivo oxidado o esteroide neuroactivo racemizado o epimerizado). Por ejemplo, la emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada esterilizada no comprende más de 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1% p/p de impurezas. En algunas modalidades, la emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada esterilizada tiene un pH de entre alrededor de 3 y alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5).

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo amortiguado se prepara como una solución de aceite adecuada para inyección. Tales soluciones de aceite contendrán el esteroide neuroactivo en un aceite adecuado o mezcla de aceites y otros ingredientes según sea necesario para asegurar la estabilidad química y física de la composición. En algunas modalidades, la selección de aceites y excipientes de formulación proporciona la liberación deseada y actividad sostenida del esteroide neuroactivo. Como tal serán preparados por métodos diseñados para asegurar que sean estériles, y libres de pirógenos, material en partículas, y otros contaminantes, y, cuando sea apropiado, contienen

inhibidores del crecimiento de microorganismos. Como tal la solución de aceite de esteroide neuroactivo amortiguada esencialmente será libre de partículas sólidas visibles. En algunas modalidades, las soluciones de aceite de esteroide neuroactivo amortiguadas descritas en la presente se pueden 5 filtrar. En algunas modalidades, la solución de aceite de esteroide neuroactivo amortiguada descrita en la presente se puede esterilizar (por ejemplo, esterilizadas por filtración (por ejemplo, filtradas a través de filtros de 0.45 y 0.22 10 micrón), por calor (esterilización por calor seco > 150°C). En algunas modalidades, la solución de aceite de esteroide neuroactivo amortiguada esterilizada no comprende niveles más altos de impurezas (por ejemplo, esteroide neuroactivo oxidado o esteroide neuroactivo racemizado o epimerizado). 15 Por ejemplo, la solución de aceite de esteroide neuroactivo amortiguada esterilizada no comprende más de 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1% p/p de impurezas.

En algunas modalidades, la solución o emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada está liofilizada. Tal 20 solución o emulsión liofilizada puede contener excipientes similares como se usan para la solución de esteroide neuroactivo descrita en la presente. En algunas modalidades la solución o emulsión de neuroactivo amortiguada liofilizada puede contener componentes adicionales conocidos por aquellos

expertos en la técnica para mejorar el proceso de liofilización tal como pero no limitado a azúcares, compuestos de carbohidrato modificados, y solventes tal como alcohol de t-butilo. Como tal serán preparados por métodos
5 diseñados para asegurar que sean estériles, y libre de pirógenos, material en partículas, y otros contaminantes, y, cuando sea apropiado, contienen inhibidores del crecimiento de microorganismos. Como tal la solución o emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada liofilizada esencialmente
10 serán libres de partículas sólidas visibles tras la reconstitución. En algunas modalidades, la solución o emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas liofilizadas descrita en la presente se pueden filtrar antes y después de la reconstitución. En algunas modalidades, la solución o
15 emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas liofilizadas descritas en la presente se pueden esterilizar (por ejemplo, esterilizadas por filtración (por ejemplo, filtradas a través de filtros de 0.45 y 0.22 micrón) o por irradiación (por ejemplo irradiación gamma). En algunas modalidades, la
20 solución o emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas esterilizadas liofilizadas no comprenden más de 0.001, 0.002, 0.005, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1% p/p de impurezas (por ejemplo, esteroide neuroactivo oxidado o esteroide neuroactivo racemizado o epimerizado). En algunas

modalidades, la solución o emulsiones de esteroide neuroactivo amortiguadas liofilizadas tienen un pH de entre alrededor de 3 y alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5) después de la reconstitución.

Mezcla

Las soluciones acuosas descritas en la presente se pueden mezclar con un diluyente descrito en la presente para proporcionar una "mezcla". Los diluyentes adecuados incluyen agua estéril para inyección ("WFI"), solución salina, y dextrosa. En algunas modalidades, una solución acuosa descrita en la presente se mezcla con un diluyente descrito en la presente en una relación de 1:2 solución acuosa:diluyente. En algunas modalidades, una solución acuosa descrita en la presente se mezcla con un diluyente descrito en la presente en una relación de 1:9 solución acuosa:diluyente.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1 hasta alrededor de 3 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.2 hasta alrededor de 2.5 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.4 hasta alrededor de 2.0 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.6

hasta alrededor de 1.7 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.67 mg/mL esteroide neuroactivo.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.25 hasta alrededor de 0.75 mg/mL esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.5 mg/mL esteroide neuroactivo.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1% hasta alrededor de 20% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 2.5% hasta alrededor de 15% p/p ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 5% hasta alrededor de 15% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 5% hasta alrededor de 10% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 8.3% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.1% hasta alrededor de 10% p/p de ciclodextrina, por

ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.5% hasta alrededor de 7.5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.5% hasta alrededor de 5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1% hasta alrededor de 5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 2.5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1 hasta alrededor de 3 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 1% hasta alrededor de 20% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.2 hasta alrededor de 2.5 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 2.5% hasta alrededor de 15% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.4 hasta alrededor de 2.0 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 5% hasta alrededor de 15% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.6 hasta

alrededor de 1.7 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 5% hasta alrededor de 10% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 1.67 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 8.3% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.1 hasta alrededor de 1 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 0.1% hasta alrededor de 10% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.25 hasta alrededor de 0.75 mg/mL de esteroide neuroactivo y comprende alrededor de 0.5% hasta alrededor de 5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina. En algunas modalidades, la mezcla comprende alrededor de 0.5 mg/mL de esteroide neuroactivo y alrededor de 2.5% p/p de ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina.

En algunas modalidades, la mezcla comprende una solución amortiguadora descrita en la presente, por ejemplo, una solución amortiguadora de citrato, solución amortiguadora de fosfato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora está presente en alrededor de 1 hasta alrededor de 500 mM (por ejemplo, alrededor de 1 hasta alrededor de 250 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 200 mM, alrededor de 1

hasta alrededor de 150 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mM). En algunas modalidades, la solución amortiguadora está en o cerca del pH fisiológico. Preferiblemente, el pH de la mezcla está entre
5 alrededor de 3 hasta alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5, entre alrededor de 5.9 y alrededor de 6.1), o cualquier valor específico dentro de tal intervalo. En algunas modalidades, el pH de la mezcla está entre alrededor
10 de 5 hasta alrededor de 6.5, o cualquier valor específico dentro de tal intervalo (por ejemplo, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4). En algunas modalidades, el pH de la mezcla es alrededor de 6. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato y
15 el pH está entre alrededor de 3 hasta alrededor de 7.4. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato y el pH está entre alrededor de 5.5 hasta alrededor de 6.2. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato y el pH
20 está entre alrededor de 6.2 hasta 8.2, preferiblemente alrededor de 7.4.

En algunas modalidades, la mezcla comprende una parte de solución de esteroide neuroactivo amortiguada (una solución de esteroide neuroactivo amortiguada como se describe en la

presente) por dos partes de diluyente (por ejemplo, WFI).

En algunas modalidades, la mezcla comprende una parte de solución de esteroide neuroactivo amortiguada (una solución de esteroide neuroactivo amortiguada como se describe en la presente) por nueve partes de diluyente (por ejemplo, solución salina, WFI).

En algunas modalidades, la mezcla es isotónica. En algunas modalidades, la mezcla es hipotónica. En algunas modalidades, la tonicidad de la mezcla se ajusta, por ejemplo, por potenciadores de la tonicidad, para proporcionar soluciones que son de alrededor de 300 mOsm/L o menos.

Soluciones amortiguadoras

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita en la presente comprende una solución amortiguadora (por ejemplo, una solución amortiguadora en un pH de entre alrededor de 3 y alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5, entre alrededor de 5.9 y alrededor de 6.1). Como se usa en la presente, los términos "solución amortiguadora", "sistema de solución amortiguadora", o "componente de amortiguación" se refiere a un compuesto que, generalmente en combinación con al menos otro compuesto, proporciona un sistema químico en solución que exhibe capacidad de amortiguación, es decir, la capacidad de neutralizar, dentro

de los límites, los efectos de disminución o elevación del pH de cualquiera de ácidos o bases fuertes (álcali), respectivamente, con relativamente poco o ningún cambio en el pH original (por ejemplo, el pH antes de ser afectado por, por ejemplo, ácido o base fuerte). Por ejemplo, una solución amortiguadora descrita en la presente mantiene o controla el pH de una solución a un cierto intervalo de pH. Por ejemplo, "capacidad de amortiguación" puede referirse a los milimoles (mM) de ácido o base fuerte (o respectivamente, iones de hidrógeno o de hidróxido) requeridos para cambiar el pH por una unidad cuando se agrega a un litro (una unidad estándar) de la solución amortiguadora. De esta definición, es evidente que cuanto menor sea el cambio de pH en una solución causado por la adición de una cantidad especificada de ácido o álcali, mayor la capacidad de solución amortiguadora de la solución. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (19th Edition, 1995), capítulo 17, páginas 225-227. La capacidad de solución amortiguadora dependerá de la clase y concentración de los componentes de la solución amortiguadora.

De acuerdo con algunas modalidades, los componentes de amortiguación están presentes desde 1 mM, 2 mM, 5 mM, 10 mM, 20 mM, 50 mM, 75 mM, 100 mM, 150 mM, 200 mM, 250 mM o más en

solución.

Las soluciones amortiguadoras preferidas incluyen ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinaetansulfónico (HEPES), ácido 2-
 {[tris(hidroximetil)metil]amino}etansulfónico (TES), ácido 3-
 5 (N-morfolino)propansulfónico (MOPS), piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etansulfónico) (PIPES), ácido dimetilarsínico (cacodilato), citrato (por ejemplo, citrato de sodio salino, citrato de potasio, citrato de amonio), ácido 2-(N-morfolino)etansulfónico (MES), fosfato (por ejemplo, PBS, D-
 10 PBS), succinato (esto es, ácido 2(R)-2-(metilamino)succínico), acetato, dimetilglutarato, maleato, imidazol, ácido N-(2-Acetamido)-2-aminoetansulfónico (ACES), ácido N,N-bis(2-hidroxietil)-2-aminoetansulfónico (BES), Bicina, Bis-Tris, Borato, ácido N-ciclohexil-3-
 15 aminopropansulfónico (CAPS), Glicina, ácido 3-[4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil]propansulfónico (HEPPS o EPPS), ácido N-[Tris(hidroximetil)metil]-3-aminopropansulfónico, ácido [(2-Hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-propansulfónico (TAPS), Tricina, Tris, Base Tris, Solución
 20 amortiguadora Tris, Tris-Glicina, Tris-HCl, colidina, acetato veronal, ácido N-(2-Acetamido)iminodiacético; ácido N-(Carbamoilmetil)iminodiacético (ADA), ácido β -Hidroxi-4-morfolinapropansulfónico, ácido 3-Morfolino-2-hidroxipropansulfónico (MOPSO), cloruro de colamina, ácido 3-

(N,N-Bis[2-hidroxietil]amino) -2-hidroxipropansulfónico
 (DIPSO), acetamidoglicina, ácido 3-{[1,3-Dihidroxil-2-
 (hidroximetil)-2-propanil]amino} -2-hidroxil-1-propansulfónico
 (TAPSO), Piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxipropansulfónico)
 5 (POPSO), N-(2-Hidroxietil)piperazina-N'-(ácido 2-
 hidroxipropansulfónico) (HEPPSO), ácido N-ciclohexil-2-
 aminoetansulfónico (CHES), 2-amino-metil-1,3-propanodiol
 (AMPd), y glicinamida.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora
 10 comprende un ácido monoprótico. En algunas modalidades, la
 solución amortiguadora comprende un ácido poliprótico (por
 ejemplo, citrato o fosfato). En algunas modalidades, la
 solución amortiguadora es una solución de una o más
 sustancias (por ejemplo, una sal de un ácido débil y una base
 15 débil; una mezcla de un ácido débil y una sal del ácido débil
 con una base fuerte). En algunas modalidades, la solución
 amortiguadora comprende una piperazina (por ejemplo, PIPES,
 HEPES, POPSO, EPPS).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora
 20 comprende un compuesto complejo no metálico (por ejemplo,
 MES, MOPS, PIPES).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora
 comprende un compuesto complejo de metal (esto es, un agente
 quelante de metal). En algunas modalidades, el agente

quelante de metal es citrato.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato.

5 En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de histidina.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora está presente en una concentración de alrededor de 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 250, 500 mM o más. En
10 algunas modalidades, la solución amortiguadora está presente en una concentración de alrededor de 1 hasta alrededor de 500 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 300 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 200 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mM, alrededor de 1 hasta alrededor de 50 mM, alrededor de
15 10 hasta alrededor de 500 mM, alrededor de 10 hasta alrededor de 300 mM, alrededor de 10 hasta alrededor de 200 mM, alrededor de 10 hasta alrededor de 100 mM, alrededor de 10 hasta alrededor de 50 mM.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora está
20 presente en una concentración de alrededor de 0.01 hasta alrededor de 10 mM, alrededor de 0.05 hasta alrededor de 5 mM, alrededor de 0.05 hasta alrededor de 5 mM, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 5 mM, alrededor de 0.1 hasta alrededor de 3.5 mM.

En algunas modalidades, el pH de la solución acuosa está en o cerca del pH fisiológico. Preferiblemente, el pH de la solución acuosa está entre alrededor de 3 hasta alrededor de 8 (por ejemplo, entre alrededor de 5 y alrededor de 7, entre
5 alrededor de 5.5 y alrededor de 6.5, entre alrededor de 5.9 y alrededor de 6.1), o cualquier valor específico dentro de tal intervalo. En algunas modalidades, el pH de la solución acuosa está entre alrededor de 5 hasta alrededor de 6.5, o cualquier valor específico dentro de tal intervalo (por
10 ejemplo, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4). En algunas modalidades, el pH de la solución acuosa es alrededor de 6. El artesano experto reconocería que el pH se puede ajustar a un pH más óptimo dependiendo de la estabilidad de los esteroides neuroactivos y la sulfoalquiléter- β -
15 ciclodextrina incluida en la solución. El pH se puede ajustar, por ejemplo, con ácido clorhídrico, fosfórico o ácidos orgánicos, tal como ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido acético, ácido glucónico, ácido succínico, y combinaciones de los mismos. En
20 algunas modalidades, el pH se ajusta con base (por ejemplo, hidróxido de sodio 1 N) o ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico 1 N).

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato y el pH está entre

alrededor de 3 hasta alrededor de 8. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de citrato y el pH está entre alrededor de 3 hasta alrededor de 7.4. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es
5 solución amortiguadora de citrato y el pH está entre alrededor de 5.5 hasta alrededor de 6.2.

En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato y el pH está entre alrededor de 3 hasta alrededor de 9. En algunas modalidades,
10 la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato y el pH está entre alrededor de 6.2 hasta alrededor de 8.2. En algunas modalidades, la solución amortiguadora es solución amortiguadora de fosfato y el pH es alrededor de 7.4.

15 **Esteroides neuroactivos**

Las soluciones acuosas o mezclas descritas en la presente comprenden un esteroide neuroactivo descrito en la presente. Los esteroides neuroactivos (o neuroesteroides) son esteroides naturales, sintéticos, o semi-sintéticos que
20 alteran rápidamente la excitabilidad neuronal a través de la interacción con canales iónicos controlados por neurotransmisores. El efecto de esteroides neuroactivos que se enlaza a receptores enlazados a membrana tal como aquellos para neurotransmisores inhibidores y (o) excitadores que

incluyen receptores GABA_A, NMDA, y sigma.

Los esteroides que se pueden clasificar en grupos funcionales de acuerdo a estructura química y actividad fisiológica e incluyen hormonas estrogénicas, hormonas
5 progestacionales, y hormonas androgénicas. De interés particular son hormonas progestacionales, referidas en la presente como "progestinas" o "progestógenos", y sus derivados y metabolitos bioactivos. Miembros de esta amplia familia incluyen hormonas esteroides descritas en Remington's
10 Pharmaceutical Sciences, Gennaro et al., Mack Publishing Co. (18th ed. 1990), 990-993. Como con todas las otras clases de esteroides, el estereoisomerismo es de importancia fundamental con las hormonas sexuales. Como se usa en la presente, una variedad de progestinas (*por ejemplo,*
15 progesterona) y sus derivados, que incluyen ambos productos sintéticos y naturales, se pueden usar, así como metabolitos de progestina tal como progesterona.

El término "progesterona" como se usa en la presente se refiere a un miembro de la familia de progestina e incluye
20 una hormona esteroidea de 21 carbonos. La progesterona también se conoce como D4-pregнено-3,20-diona; Δ 4-pregнено-3,20-diona; o pregn-4-eno-3,20-diona. Como se usa en la presente una "progestina sintética" es una molécula cuya estructura está relacionada con esa de la progesterona, se

deriva sintéticamente, y conserva la actividad biológica de progesterona.

Las progestinas sintéticas representativas incluyen, pero no se limitan a, sustituciones en la posición 17 del
5 anillo de progesterona para introducir un grupo hidroxilo, acetilo, hidroxil acetilo, alifático, nitro, o heterocíclico, modificaciones para producir ésteres 17α -OH (*por ejemplo*, 17α -hidroxiprogesterona caproato), así como modificaciones que introducen 6-metilo, 6-eno, y 6-cloro sustituyentes sobre
10 progesterona (*por ejemplo*, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, y acetato de clomadinona), y que conservan la actividad biológica de progesterona. Tales derivados de progestina incluyen 5-dehidroprogesterona, 6-dehidro-retroprogesterona (didrogesterona), alopregnanolona
15 (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, ganaxolona
20 (también denominado CCD-1042 o INN), y acetato de megestrol. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es ganaxolona.

Las progestinas útiles también pueden incluir alopregnona- 3α o 3β , 20α o 20β -diol (ver Merck Index 258-

261); alopregnano-3 β ,21-diol-11,20-diona; alopregnano-3 β ,17 α -diol-20-ona; 3,20-alopregnanodiona, alopregnano, 3 β ,11 β ,17 α ,20 β ,21-pentol; alopregnano-3 β ,17 α ,20 β ,21-tetrol; alopregnano-3 α o 3 β ,11 β ,17 α ,21-tetrol-20-ona, alopregnano-3 β ,17 α o 20 β -triol; alopregnano-3 β ,17 α ,21-triol-11,20-diona; alopregnano-3 β ,11 β ,21-triol-20-ona; alopregnano-3 β ,17 α ,21-triol-20-ona; alopregnano-3 α o 3 β -ol-20-ona; pregnanodiol; 3,20-pregnanodiona; pregnan-3 α -ol-20-ona; 4-pregnen-20,21-diol-3,11-diona; 4-pregnen-11 β ,17 α ,20 β ,21-tetrol-3-ona; 4-pregnen-17 α ,20 β ,21-triol-3,11-diona; 4-pregnen-17 α ,20 β ,21-triol-3-ona, y pregnenolona metil éter. Además derivados de progestina incluyen ésteres con ácidos orgánicos no tóxicos tal como ácido acético, ácido benzoico, ácido maléico, ácido málico, ácido caproico, y ácido cítrico y sales inorgánicas tal como sales de clorhidrato, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Otras progestinas adecuadas incluyen alfaxalona (también denominadas INN, alfaxolona, y alfaxolona), alfadolona (también denominada alfadolona), hidroxidiona, y minaxolona. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es alfaxolona.

Los esteroides neuroactivos adecuados adicionales se describen en Publicación de WIPO Nos. WO2013/188792, WO2013/056181, WO2015/010054, WO2014/169832, WO2014/169836, WO2014/169833, WO2014/169831, WO2015/027227, WO 2014/100228 y

Patente de E.U.A. No. 5,232,917, US 8,575,375 y US 8,759,330, que se incorporan en la presente como referencia para los esteroides neuroactivos descritos en la presente.

En modalidades particulares, los esteroides son uno o
5 más de una serie de esteroides de pregnano reducido A de anillo alfa-hidroxi 3 sedativos-hipnóticos que incluyen los principales metabolitos de progesterona y deoxicorticosterona, 3 alfa-hidroxi-5 alfa-pregnan-20-ona (alopregnanolona) y 3 alfa,21-dihidroxi-5 alfa-pregnan-20-ona
10 (alotetrahidro DOC), respectivamente. Estos 3 alfa-hidroxiesteroides no interactúan con receptores esteroides intracelulares clásicos pero se enlazan estereoselectivamente y con alta afinidad a receptores para el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, ácido gamma-
15 aminobutírico (GABA).

En ciertas modalidades, los esteroides neuroactivos es progesterona, pregnanolona, alopregnanolona, alfadolona, ganxolona, alfaxolona u otros análogos de progesterona. En una modalidad particular, el esteroide neuroactivo es
20 alopregnanolona o un derivado de los mismos. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona. Los Derivados ejemplares incluyen, pero no se limitan a, (20R)-17beta-(1-hidroxi-2,3-butadienil)-5alfa-androstano-3alfa-ol (HBAO). Los Derivados adicionales se describen en la WO

2012/127176.

En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es alopregnanolona. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo es ganaxolona. En algunas modalidades, el
5 esteroide neuroactivo es alfaxolona.

La naturaleza lipofílica de un esteroide neuroactivo (*por ejemplo*, pregnanolona, alopregnanolona, alfadalona, ganxolona, o alfaxolona), puede hacer que sea diferente para formular para administración *in vivo*. Como se discutió
10 anteriormente, el esteroide neuroactivo (*por ejemplo*, pregnanolona, alopregnanolona, alfadalona, ganxolona, o alfaxolona), se puede formular con un hospedero, tal como una ciclodextrina para mejorar la solubilidad. Alternativamente, o adicionalmente, el esteroide neuroactivo (*por ejemplo*,
15 pregnanolona, alopregnanolona, alfadalona, ganxolona, o alfaxolona), se puede modificar en un intento para mejorar la solubilidad. Por ejemplo, los grupos polares se pueden introducir sobre la posición 16 α con el objetivo de aumentar la solubilidad en agua, accesibilidad del cerebro, y potencia
20 de esteroides neuroactivos como se describe en Kasal et al., *J. Med. Chem.*, 52(7), 2119-215 (2009).

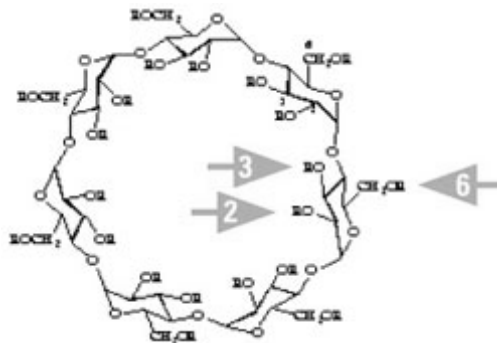
Ciclodextrinas

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita en la presente comprende una ciclodextrina. La solubilidad de

esteroides neuroactivos se puede mejorar por ciclodextrinas. Los complejos esteroides-ciclodextrina son conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Patente de E.U.A. No. 7,569,557 a Backensfeld, *et al.*, y Publicación de Solicitud de Patente de E.U.A. No. US 2006/0058262 a Zoppetti, *et al.*

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que contienen o que comprenden seis (α -ciclodextrina), siete (β -ciclodextrina), ocho (γ -ciclodextrina), o más residuos de glucosa ligada a α -(1,4)-. Los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas están orientados 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.

15



20

Los complejos de esteroide neuroactivo-ciclodextrina se forman preferiblemente de una ciclodextrina seleccionada del grupo que consiste de β -ciclodextrina, y derivados de los mismos. La ciclodextrina se puede modificar químicamente tal que algunos o todos de los grupos hidroxilo primarios o secundarios del macrociclo, o ambos, están funcionalizados

con un grupo pendiente. Los grupos pendientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfinilo, sulfonilo, fosfato, acilo, y grupos alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituidos con una o más (*por ejemplo*, 1, 2, 3, o 4) 5 hidroxilo, carboxi, carbonilo, acilo, oxi, oxo; o una combinación de los mismos. Los métodos para modificar estos residuos de alcohol son conocidos en la técnica, y muchos derivados de ciclodextrina están comercialmente disponibles, que incluyen sulfo butil éter β -ciclodextrinas disponibles 10 bajo el nombre comercial CAPTISOL® de Ligand Pharmaceuticals (La Jolla, CA).

Las ciclodextrinas preferidas incluyen, pero no se limitan a, alquil ciclodextrinas, hidroxilo alquil ciclodextrinas, tal como hidroxilo propil β -ciclodextrina, 15 carboxi alquil ciclodextrinas y sulfoalquil éter ciclodextrinas, tal como sulfo butil éter β -ciclodextrina.

En modalidades particulares, la ciclodextrina es beta ciclodextrina que tiene una pluralidad de cargas (*por ejemplo*, negativa o positiva) en la superficie. En más 20 modalidades particulares, la ciclodextrina es una β -ciclodextrina que contiene o que comprende una pluralidad de grupos funcionales que se cargan negativamente en pH fisiológico. Ejemplos de tales grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, grupos de ácido carboxílico

(carboxilato), sulfonato (RSO_3^-), grupos de fosfonato, grupos de fosfinato, y aminoácidos que se cargan negativamente en pH fisiológico. Los grupos funcionales cargados se pueden enlazar directamente a las ciclodextrinas o se pueden ligar por un espaciador, tal como una cadena de alquileo. El número de átomos de carbono en la cadena de alquileo puede ser variado, pero está generalmente entre alrededor de 1 y 10 carbonos, preferiblemente 1-6 carbonos, más preferiblemente 1-4 carbonos. Las ciclodextrinas altamente sulfatadas se describen en la Patente de E.U.A. No. 6,316,613.

En una modalidad, las ciclodextrinas es una β -ciclodextrina funcionalizada con una pluralidad de grupos de sulfobutil éter. Tales ciclodextrinas se vende bajo el nombre comercial CAPTISOL®.

CAPTISOL® es un derivado polianiónico beta-ciclodextrina con una sal de sulfonato de sodio separada de la cavidad lipofílica por un grupo espaciador de éter de butilo, o sulfobutiléter (SBE). CAPTISOL® no es una especie química simple, sino comprendida de una multitud de estructuras poliméricas de diferentes grados de sustitución e isómeros posicionales/regionales dictados y controlados para un patrón uniforme por un proceso de fabricación patentado constantemente practicado y mejorado para controlar impurezas.

CAPTISOL® contiene seis hasta siete grupos de sulfobutil éter por molécula de ciclodextrina. Debido a la muy baja pKa de los grupos de ácido sulfónico, CAPTISOL® lleva múltiples cargas negativas en valores de pH fisiológicamente compatibles. La cadena de butilo de cuatro carbonos acoplada con repulsión de las cargas negativas del grupo final permite una "extensión" de la cavidad de ciclodextrina. Esto frecuentemente resulta en enlace más fuerte a candidatos de fármaco que se pueden alcanzar usando otras ciclodextrinas modificadas. También se proporciona un potencial para interacciones de carga iónica entre la ciclodextrina y una molécula de fármaco positivamente cargada. En adición, estos derivados imparten solubilidad excepcional y seguridad parenteral a la molécula. Relativo a beta-ciclodextrina, CAPTISOL® proporciona características de mayor interacción y solubilidad en agua superior en exceso de 100 gramos/100 ml, una mejora de 50 veces.

Preferiblemente, la ciclodextrina está presente en una cantidad desde alrededor de 0.1% hasta alrededor de 40% p/p de la solución general (por ejemplo, solución de esteroide neuroactivo amortiguada), preferiblemente desde alrededor de 5% hasta alrededor de 40% p/p, más preferiblemente alrededor de 10% hasta alrededor de 40% p/p, muy preferiblemente alrededor de 10% hasta alrededor de 35% p/p. En ciertas

modalidades, la concentración de las ciclodextrinas es desde alrededor de 15% hasta alrededor de 35% p/p, preferiblemente desde alrededor de 20% hasta alrededor de 35% p/p, más preferiblemente alrededor de 20% hasta alrededor de 30% p/p.

5 En ciertas modalidades, la concentración de las ciclodextrinas es alrededor de 25% p/p.

En una modalidad, la formulación contiene alrededor de 1 hasta alrededor de 2, preferiblemente alrededor de 1.5 mg esteroide neuroactivo (*por ejemplo*, pregnanolona, 10 alopregnanolona, alfadalona, ganaxolona, alfaxolona) por ml de ciclodextrina, *por ejemplo*, CAPTISOL®. En algunas modalidades, la ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina, está presente en la solución acuosa descrita en la presente a 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1, 1.2, 1.5, 1.8, 15 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12 mg/mL o más.

En algunas modalidades, la ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina, está presente en la solución acuosa descrita en la presente a 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12, 20, 25, 30, 40% p/p o más.

20 En algunas modalidades, la ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina, está presente en la solución acuosa descrita en la presente al menos 0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 0.7, 1, 1.2, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 mg/mL o más.

En algunas modalidades, la relación molar de esteroide

neuroactivo a ciclodextrina, por ejemplo, sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 0.1, 0.05, 0.03, 0.02, 0.01, 0.008, 0.005 o menos.

Potenciadores de la Tonicidad

5 La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita en la presente puede además comprender un potenciador de la tonicidad. La tonicidad es la presión osmótica efectiva equivalente, o la concentración relativa de soluciones que determina la dirección y el alcance de difusión. La tonicidad
10 se puede ajustar si es necesario típicamente por agentes potenciadores de la tonicidad. Tales agentes pueden, por ejemplo ser de tipo iónico y/o no iónico. Ejemplos de potenciadores de la tonicidad iónicos son haluros de metales alcalinos y de metales de la tierra, tal como, por ejemplo,
15 CaCl_2 , KBr , KCl , LiCl , NaI , NaBr o NaCl , Na_2SO_4 , o ácido bórico. Agentes potenciadores de la tonicidad no iónicos son, por ejemplo, urea, glicerol, sorbital, manitol, propilen glicol, o dextrosa. Las soluciones acuosas descritas son típicamente ajustadas con agentes de la tonicidad para ser
20 isotónicas (por ejemplo, alrededor de 270 hasta alrededor de 300 mOsm/L, alrededor de 275 hasta alrededor de 295 mOsm/L). En algunas modalidades, las soluciones acuosas descritas se ajustan con agentes de la tonicidad a una osmolaridad del alcance desde alrededor de 150 hasta alrededor de 320 mOsm/L

(por ejemplo, alrededor de 200 hasta alrededor de 300 mOsm/L). En algunas modalidades, las soluciones acuosas son menos que alrededor de 320 mOsm/L (por ejemplo, menos que alrededor de 300, 290, 280, 270, 260, 250 mOsm/L).

5 En algunas modalidades, las soluciones acuosas descritas son hipertónicas. Por ejemplo, las soluciones acuosas pueden ser hipertónicas (por ejemplo, alrededor de 900 hasta alrededor de 1000 mOsm/L). En algunas modalidades, las soluciones acuosas se diluyen con Agua Para Inyección ("WFI",
10 por ejemplo, agua altamente purificada libre de cualquiera de los componentes agregados; estéril, no pirógena, preparación libre de soluto de agua destilada para inyección), por ejemplo, para proporcionar una solución isotónica o hipotónica. En algunas modalidades, la mezcla se diluye con
15 una solución de NaCl (por ejemplo, solución salina).

Conservadores

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita en la presente puede incluir conservadores. Conservadores ejemplares incluyen agentes antimicrobianos (por ejemplo,
20 activador del plasminógeno tisular, sargramostim, interleuquinas, fenol, alcohol de bencilo, meta-cresol, parabenos (metilo, propilo, butilo), cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, sales fenilmercúricas (acetato, borato, nitrato)), cloruro de benzalconio, cloruro de

benzetonio, clorobutanol, cloruro de miristil gamma-picolinio, 2-fenoxietanol, tiomerosal, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilenodiamina, formaldehído.

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa
5 descrita en la presente puede incluir antioxidantes. Antioxidantes ejemplares incluyen bisulfito de sodio, sales de ácido sulfuroso, ácido ascórbico y sus sales, acetilcisteína, monotioglicerol), EDTA, crioprotectores y lioprotectores (por ejemplo, azúcares (por ejemplo, sacarosa,
10 trehalosa), aminoácidos (por ejemplo, glicina, lisina), polímeros (por ejemplo, polietilen glicol líquido o dextrano), polioles (por ejemplo, manitol, sorbitol)

Esterilización

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita
15 en la presente puede requerir esterilización, por ejemplo, antes de la administración. Las composiciones descritas en la presente proporcionan estabilidad (por ejemplo, estabilidad química, estabilidad física) en la presencia de procesos de esterilización. En algunas modalidades, la solución o mezcla
20 de esteroide neuroactivo amortiguada es estéril. En algunas modalidades, la solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa se esteriliza a través de procesamiento aséptico (por ejemplo, llenado aséptico, filtración aséptica). En algunas modalidades, la solución o mezcla de esteroide neuroactivo

acuosa se esteriliza a través de esterilización terminal (por ejemplo calor (tal como calor seco o autoclave de vapor) o irradiación (tal como irradiación gamma). Las composiciones descritas en la presente (por ejemplo, composiciones que
5 comprenden una solución amortiguadora como se describió en la presente) proporcionan estabilidad (por ejemplo, estabilidad química, estabilidad física) en la presencia de esterilización terminal (por ejemplo, a ciclos de temperatura desde alrededor de 120°C hasta alrededor de 124°C, por
10 ejemplo, 121°C) o irradiación.

Mezclar

La solución o mezcla de esteroide neuroactivo acuosa descrita en la presente puede requerir mezclar, por ejemplo, para proporcionar soluciones homogéneas o mezclas. En algunas
15 modalidades, la fabricación de la solución o emulsión de esteroide neuroactivo amortiguada requiere mezcla vigorosa, de alta intensidad, alto corte (agitación). La agitación se puede proveer con o sin calentamiento. En algunas modalidades, el calentamiento de la mezcla durante la
20 agitación puede facilitar la eficiencia de la mezcla y reducir el tiempo requerido para disolución o emulsificación. La cantidad de calentamiento (temperatura de la mezcla) aplicada depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación del equipo y estabilidad física y

química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura de alrededor de 40°C se ha encontrado útil para facilitar la preparación del producto.

La agitación se puede suministrar por dispositivos tal
5 como mezcladores de impulsor de alto corte, mezcladores del
estator del rotor, homogeneizadores, dispositivos
ultrasónicos, o microfluidizadores. La agitación o mezcla
vigorosa, de alta densidad, de alto corte se usa para mezclar
y combinar dos líquidos mutuamente no solubles o para
10 facilitar la disolución de partículas sólidas en un vehículo
para hacer lo mismo o uniforme en todo. Los mezcladores de
alto corte funcionan para inducir el desplazamiento del
fluido con una velocidad diferente relativa al fluido en un
área adyacente. La disolución o emulsificación se puede
15 alcanzar al convertir una de las fases del producto en un
estado que consiste de partículas extremadamente pequeñas
distribuidas uniformemente a través del otro líquido.

Mezclar con impulsores de alto corte puede proporcionar
suficiente agitación para disolución de algunas modalidades
20 de la solución de esteroide neuroactivo o emulsificación. Sin
embargo en algunas modalidades, la duración de mezclar puede
ser demasiado larga para ciclos de fabricación prácticos. La
agitación suministrada por mezcladores del estator del rotor,
homogeneizadores, dispositivos ultrasónicos, o

microfluidizadores puede acelerar y facilitar la disolución para hacer un tiempo de ciclo de fabricación práctico. En algunas modalidades, el calentamiento de la mezcla durante la agitación puede facilitar la eficiencia de la mezcla y
5 reducir el tiempo requerido para disolución o emulsificación. La cantidad de calentamiento (temperatura de la mezcla) aplicada depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación del equipo y estabilidad física y química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura
10 de alrededor de 40°C facilita la preparación del producto.

Dispositivos de mezcla de alto corte tal como mezcladores del estator del rotor pueden proporcionar suficiente agitación para disolución de algunas modalidades de la solución de esteroide neuroactivo o emulsificación. Los
15 rotores/estatores altos usan un impulsor giratorio o rotor de alta velocidad típicamente accionado por un motor eléctrico. El rotor gira a velocidad muy alta (por ejemplo 2,000 hasta 18,000 RPM) en la mezcla dentro de un anillo estacionario (estator) para crear flujo y corte. La succión se crea de la
20 rotación de alta velocidad de las cuchillas del rotor dentro del dibujo del estator de la mezcla en el centro del montaje rotor/estator. La fuerza centrífuga de alta velocidad empuja la mezcla hacia la periferia del rotor hacia el estator donde es sometida a una acción de moler debido a la autorización

restringida entre el rotor y el estator. La mezcla es lo
forzado por corte hidráulico intenso, a alta velocidad, fuera
a través de las perforaciones en el estator en el recipiente
de mezclado. El efecto de la expulsión horizontal (radial) y
5 succión de la mezcla en el rotor/estator, establece un patrón
de circulación dentro del recipiente de mezclado. El diseño
de rotor y el diseño del estator varían con los tipos y
diseños del equipo; y un experto en la técnica puede
encontrar que numerosas combinaciones de rotores y diseños de
10 estator pueden funcionar aceptablemente. El tamaño del
montaje rotor/estator será clasificado dependiendo del tamaño
del lote y la duración deseada de procesamiento. La ubicación
de montaje rotor/estator variará dependiendo del diseño del
equipo, pero algunas modalidades pueden usar un montaje
15 rotor/estator montado en o cerca del fondo del recipiente de
mezclado. Un rotor/estator montado en la parte superior que
se diseña para estar inmerso en la mezcla se puede usar. Un
montaje rotor/estator montado externo al recipiente de
mezclado donde la mezcla se introduce y se puede causar para
20 pasar a través de o ser re-circulada a través de la cabeza
del rotor/estator. La velocidad deseada del rotor dentro del
estator es típicamente variable, y se puede establecer para
proporcionar flujo deseado y mezcla de corte alto dentro de
ciclos de fabricación prácticos. Aquellos expertos en la

técnica reconocerán que la velocidad de la punta del rotor se puede usar para facilitar la ampliación del tamaño del montaje rotor/estator a medida que el tamaño del lote aumenta. En algunas modalidades, el calentamiento de la mezcla durante la agitación puede facilitar la eficiencia de mezcla de corte alto y reducir el tiempo requerido para disolución o emulsificación. La cantidad de calentamiento (temperatura de la mezcla) aplicada depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación del equipo y la estabilidad física y química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura de alrededor de 40°C se ha encontrado útil para facilitar la preparación del producto (por ejemplo, una solución acuosa o mezcla como se describió en la presente).

Los dispositivos de mezcla de alto corte tal como homogeneizadores pueden proporcionar suficiente agitación para disolución de algunas modalidades de la solución de esteroide neuroactivo o emulsificación. Los homogeneizadores proporcionan corte alto como funcionan para bombear la mezcla a alta presión (por ejemplo 70.3-351.5 kg/cm² (1000-5000 psi)) en una cámara pequeña que está comprendida de un asiento de válvula, un anillo de impacto y la válvula. La mezcla fluye a alta presión a través de la región entre la válvula y el asiento de válvula a alta velocidad con y bajo

una caída de presión rápida. La caída de presión rápida interrumpe la mezcla por cavitación y el choque que ocurre cuando la burbuja de cavitación colapsa. La siguiente mezcla golpea el anillo de impacto que causa la interrupción adicional y corte dentro de la mezcla. La mezcla se descarga en la solución a granel. Diferentes montajes de válvula, ubicación relativa del emulsionante al lote del producto, múltiples montajes de válvula, y equipo con un intervalo amplio de capacidades se pueden usar. En algunas modalidades, el calentamiento de la mezcla durante la agitación puede facilitar la eficiencia de mezcla de corte alto y reduce el tiempo requerido para disolución o emulsificación. La cantidad de calentamiento o control de temperatura del proceso de mezclado (temperatura de la mezcla) aplicado depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación del equipo y la estabilidad física y química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura de alrededor de 40°C se ha encontrado útil para facilitar la preparación del producto (por ejemplo, una solución acuosa o mezcla como se describió en la presente).

Los dispositivos de mezcla de alto corte tal como microfluidizadores pueden proporcionar suficiente agitación para disolución de algunas modalidades de la solución de esteroide neuroactivo o emulsificación. La mezcla de corte

alto de los resultados de microfluidizadores es causada al bombear la mezcla en velocidad extremadamente alta en alta presión (por ejemplo 140.6 hasta 2.812 kg/cm² (2,000 hasta 40,000 psi)) a través de pequeños canales en una cámara de interacción. En la cámara de interacción la mezcla es sometida a corte alto, turbulencia, impacto, y cavitación. Todas de estas fuerzas pueden facilitar la eficiencia de mezcla de corte alto y reducir el tiempo requerido para disolución o emulsificación. Diferentes montajes de cámara de interacción, ubicación relativa del microfluidizador al lote del producto, y equipo con un intervalo amplio de capacidades se pueden usar. La cantidad de calentamiento o control de temperatura del proceso de mezclado (temperatura de la mezcla) aplicado depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación del equipo y estabilidad física y química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura de alrededor de 40°C se ha encontrado útil para facilitar la preparación del producto.

Dispositivos de mezcla de alto corte que usan energía ultrasónica pueden proporcionar suficiente agitación para disolución de algunas modalidades de la solución o emulsificación de esteroide neuroactivo. La mezcla de corte alto de resultados de energía ultrasónica es causada por cavitación y colapso rápido de las burbujas pequeñas formadas

por la cavitación. Estas fuerzas pueden facilitar la eficiencia de mezcla de corte alto y reducir el tiempo requerido para disolución o emulsificación. Diferentes montajes de sonicación, ubicación relativa del montaje de sonicación al lote del producto, y equipo con un intervalo
5 amplio de capacidades se pueden usar. La cantidad de calentamiento o control de temperatura del proceso de mezclado (temperatura de la mezcla) aplicada depende de que el sistema se mezcle; pero se puede limitar por la operación
10 del equipo y la estabilidad física y química de la mezcla. En algunas modalidades una temperatura de alrededor de 40°C se ha encontrado útil para facilitar la preparación del producto.

Recipientes

15 También se describen en la presente recipientes que incluyen una solución acuosa o mezcla descrita en la presente. Ejemplos de recipientes incluyen bolsas (por ejemplo, bolsas de plástico o polímero tal como PVC), viales (por ejemplo, un vial de vidrio), botellas, o jeringas. En una modalidad, el
20 recipiente se configura para suministrar la solución o mezcla parenteralmente (por ejemplo, i.m. o i.v.).

En algunas modalidades, el producto pretendido para inyección se envasa en un recipiente de vidrio herméticamente sellado de tamaño adecuado. En algunas modalidades el

producto se pretende para diluirse antes de la infusión, y se envasa en un vial o botella farmacéutica (por ejemplo vial o botella de vidrio o plástico adecuado, de tamaño adecuado). En algunas modalidades el producto puede prepararse para estar listo para inyección y se puede envasar en una jeringa pre-llenada u otro dispositivo de jeringa (por ejemplo envase de vidrio o plástico adecuado, de tamaño adecuado) o recipiente de gran volumen (por ejemplo recipiente de vidrio o plástico adecuado, de tamaño adecuado) pretendido a usarse para infusión. En algunas modalidades, el producto se proporciona en un recipiente que no filtra (por ejemplo, no introduce (o permite el crecimiento de) contaminación o impurezas en la solución.

Enfermedades Neurodegenerativas y Trastornos

Las soluciones o mezclas descritas en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal como una enfermedad neurodegenerativa.

El término "enfermedad neurodegenerativa" incluye enfermedades y trastornos que se asocian con la pérdida progresiva de estructura o función de neuronas, o muerte de neuronas. Las enfermedades neurodegenerativas y trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer (que incluye los síntomas asociados de deterioro cognitivo leve,

moderado, o severo); esclerosis lateral amiotrófica (ALS); lesiones anóxicas e isquémicas; ataxia y convulsión (que incluyen para el tratamiento y prevención y prevención de convulsiones que son causadas por trastorno esquizoafectivo o por fármacos usados para tratar esquizofrenia); olvido benigno; edema cerebral; ataxia cerebelosa que incluyen Síndrome de neuroaquetocitosis McLeod (MLS); lesión en la cabeza cerrada; coma; lesiones contusas (*por ejemplo*, lesión de la médula espinal y lesión craneal); demencias que incluyen demencia multi-infarto y demencia senil; alteraciones de la conciencia; síndrome de Down; Parkinson inducido por fármaco o inducido por medicamentos (tal como acatisia aguda inducida por neurolépticos, distonía aguda, Parkinsonismo, o discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, o temblor postural inducido por medicamentos); epilepsia; síndrome X frágil; síndrome de Gilles de la Tourette; trauma de la cabeza; deterioro y pérdida de la audición; enfermedad de Huntington; síndrome de Lennox; discinesia inducida por levodopa; retraso mental; trastornos del movimiento que incluyen acinesias y síndromes acinéticos (rígidos) (que incluyen calcificación de ganglios basales, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica, complejo de demencia Parkinsonismo-ALS, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo postencefalítico, y parálisis supranuclear

progresiva); espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular o debilidad que incluyen corea (tal como corea hereditaria benigna, corea inducida por fármaco, hemibalismo, enfermedad de Huntington, neuroacantocitosis, corea de Sydenham, y corea de sintomática), discinesia (que incluye tics tal como tics complejos, tics simples, y tics sintomáticos), mioclono (que incluyen mioclono generalizado y mioclonias focales), temblor (tal como temblor de descanso, temblor postural, y temblor intensional) y distonía (que incluye distonía axial, calambre del escritor distónico, distonía hemipléjica, distonía paroxística, y distonía focal tal como blefaroespasma, distonía oromandibular, y disfonía espasmódica y torticollis); daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo; lesión neurotóxica que sigue a apoplejía cerebral, ataque tromboembólico, ataque hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasma cerebral, hipoglicemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco; enfermedad de Parkinson; ataque; estado epiléptico; apoplejía; acúfenos; esclerosis tubular, y neurodegeneración inducida por infección viral (*por ejemplo*, causada por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y encefalopatías). Las enfermedades neurodegenerativas también incluyen, pero no se limitan a, lesión neurotóxica que sigue a apoplejía cerebral, ataque

tromboembólico, ataque hemorrágico, isquemia cerebral, vasoespasma cerebral, hipoglicemia, amnesia, hipoxia, anoxia, asfixia perinatal y paro cardíaco. Los métodos para tratar o prevenir una enfermedad neurodegenerativa también incluyen
5 tratar o prevenir la pérdida de la función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

Trastornos del estado de ánimo

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo
10 en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal como un trastorno del estado de ánimo.

La **depresión clínica** también se conoce como depresión mayor, trastorno depresivo mayor (MDD), depresión severa, depresión unipolar, trastorno unipolar, y depresión
15 recurrente, y se refiere a un trastorno mental caracterizado por estado de ánimo bajo penetrante y persistente que está acompañado por baja autoestima y pérdida de interés o placer en actividades normalmente agradables. Algunas personas con depresión clínica tienen problemas para dormir, pierden peso,
20 y generalmente se sienten agitados e irritables. La depresión clínica afecta cómo se siente, piensa, y se comporta un individuo y puede llevar a una variedad de problemas emocionales y físicos. Los individuos con depresión clínica pueden tener problemas para realizar actividades cotidianas y

hacer que una persona se sienta como si la vida no valiera la pena.

La **depresión postnatal (PND)** también se denomina **depresión post-parto (PPD)**, y se refiere a un tipo de
5 depresión clínica que afecta a las mujeres después del parto. Los síntomas pueden incluir tristeza, fatiga, cambios en los hábitos de dormir y comer, reducción del deseo sexual, episodios de llanto, ansiedad, e irritabilidad. En algunas modalidades, la PND es una depresión resistente al
10 tratamiento (por ejemplo, una depresión resistente al tratamiento como se describió en la presente). En algunas modalidades, la PND es depresión refractaria (por ejemplo, una depresión refractaria como se describió en la presente).

La **depresión atípica (AD)** se caracteriza por reactividad
15 del estado de ánimo (*por ejemplo*, anhedonia paradójica) y pensamiento positivo, ganancia de peso significativa o aumento del apetito. Los pacientes que padecen de AD también pueden tener sueño excesivo o somnolencia (hipersomnia), una sensación de pesadez en las extremidades, y deterioro social
20 significativo como una consecuencia de hipersensibilidad al rechazo interpersonal percibido.

La **depresión melancólica** se caracteriza por pérdida de placer (anhedonia) en la mayoría o todas las actividades, fallas en reaccionar a estímulos placenteros, estado de ánimo

depresivo más pronunciado que el de dolor o pérdida, excesiva pérdida de peso, o culpabilidad excesiva.

La **depresión psicótica mayor (PMD)** o depresión psicótica se refiere a un episodio depresivo mayor, en particular de
5 naturaleza melancólica, donde los síntomas psicóticos de experiencias individuales tal como delirios y alucinaciones.

La **depresión catatónica** se refiere a depresión mayor que implica alteraciones de comportamiento motriz y otros
síntomas. Un individuo puede volverse mudo y estuporoso, y ya
10 sea está inmóvil o exhibe movimientos sin sentido o extraños.

El **trastorno afectivo estacional (SAD)** se refiere a un tipo de depresión estacional en donde un individuo tiene patrones estacionales de episodios depresivos que vienen en el otoño o invierno.

15 La **distimia** se refiere a una afección relacionada a depresión unipolar, donde los mismos problemas físicos y cognitivos son evidentes. No son tan severos y tienden a durar más tiempo (*por ejemplo*, al menos 2 años).

La **depresión doble** se refiere a estado de ánimo bastante
20 deprimido (distimia) que dura por al menos 2 años y se puntúa por periodos de depresión mayor.

El **trastorno de personalidad depresivo (DPD)** se refiere a un trastorno de personalidad con rasgos depresivos.

La **Depresión Breve Recurrente (RBD)** se refiere a una

afección en la cual los individuos tienen episodios depresivos alrededor de una vez al mes, cada episodio dura 2 semanas o menos y típicamente menos que 2-3 días.

El **trastorno depresivo menor** o depresión menor se
5 refiere a una depresión en la cual al menos 2 síntomas están presentes por 2 semanas.

El **trastorno bipolar o trastorno maníaco depresivo** causa cambios del estado de ánimo extremos que incluyen altos emocionales (manía o hipomanía) y bajos (depresión). Durante
10 periodos de manía el individuo puede sentirse o actuar anormalmente feliz, enérgico, o irritable. Frecuentemente toman decisiones mal pensadas con poca consideración a las consecuencias. La necesidad de dormir generalmente se reduce. Durante periodos de depresión puede haber llanto, contacto
15 visual deficiente con los otros, y una perspectiva negativa de la vida. El riesgo de suicidio entre aquellos con el trastorno es alto en más del 6% durante 20 años, mientras que el daño a sí mismo ocurre en 30-40%. Otros problemas de salud mental tal como trastorno de ansiedad y trastorno por uso de
20 sustancias están comúnmente asociados con trastorno bipolar.

La **depresión causada por afecciones médicas crónicas** se refiere a depresión causada por afecciones médicas crónicas tal como cáncer o dolor crónico, quimioterapia, estrés crónico.

La **depresión resistente al tratamiento** se refiere a una afección donde los individuos se han tratado por depresión, pero los síntomas no mejoran. Por ejemplo, los antidepresivos o asesoramiento psicológico (psicoterapia) no alivian los
5 síntomas de la depresión para individuos con depresión resistente al tratamiento. En algunos casos, los individuos con depresión resistente al tratamiento mejoran los síntomas, pero vuelven. La **depresión refractaria** ocurre en los pacientes que padecen de depresión que son resistentes a los
10 tratamientos farmacológicos estándar, que incluyen antidepresivos tricíclicos, MAOIs, SSRIs, e inhibidores de la absorción doble y triple y/o fármacos ansiolíticos, así como tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y/o
15 estimulación magnética transcraneal).

El **suicidio, ideación suicida, comportamiento suicida** se refiere a la tendencia de un individuo para cometer suicidio. La ideación suicida se refiere a pensamientos alrededor de o una preocupación inusual con el suicidio. El intervalo de
20 ideación suicida varía mucho, desde por ejemplo, pensamientos fugaces hasta pensamientos extensos, planificación detallada, juegos de roles, intentos incompletos. Los síntomas incluyen hablar alrededor del suicidio, obtener los medios para cometer suicidio, retirarse del contacto social, se está

preocupado con la muerte, se siente atrapado y sin esperanza alrededor de una situación, que incrementa el uso de alcohol o fármacos, haciendo cosas arriesgadas o autodestructivas, diciéndoles adiós a las personas como si no las volverían a ver.

El **trastorno disfórico premenstrual (PMDD)** se refiere a una extensión severa, a veces incapacitante del síndrome premenstrual (PMS). El PMDD causa cambios de humor extremos con síntomas que típicamente comienzan siete hasta diez días antes de que comience el periodo de una mujer y continúa por los primeros días del periodo de una mujer. Los síntomas incluyen tristeza o desesperación, ansiedad o tensión, mal humor extremo, e irritabilidad marcada o enojo.

Los **síntomas de** depresión incluyen sentimientos persistentes de ansiedad o tristeza, sentimientos de impotencia, desesperación, pesimismo, inutilidad, poca energía, inquietud, irritabilidad, fatiga, pérdida de interés en actividades placenteras o pasatiempos, ausencia de pensamientos o planes positivos, dormir excesivamente, comer en exceso, pérdida del apetito, insomnio, autolesionarse, pensamientos de suicidio, e intentos de suicidio. La presencia, severidad, frecuencia, y duración de síntomas puede variar caso por caso. Los síntomas de depresión, y alivio de lo mismo, se puede determinar por un médico o

psicólogo (por ejemplo, por un examen de estado mental).

Trastornos de ansiedad

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo
5 en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal como un trastorno de ansiedad.

El **trastorno de ansiedad** es un término general que cubre varias formas diferentes de miedo anormal y patológico y ansiedad. Los criterios diagnósticos psiquiátricos actuales
10 reconocen una amplia variedad de trastornos de ansiedad.

El **trastorno de ansiedad generalizado** es un trastorno crónico común caracterizado por ansiedad de larga duración que no se enfoca en ningún objeto o situación. Aquellos que padecen de ansiedad generalizada experimentan miedo y
15 preocupación persistentes no específicos y se preocupan demasiado por los asuntos cotidianos. El trastorno de ansiedad generalizado es el trastorno de ansiedad más común que afecta a los adultos mayores.

En el **trastorno de pánico**, una persona padece de ataques
20 breves de terror intenso y aprensión, frecuentemente marcado por temblores, agitación, confusión, mareos, náuseas, dificultad para respirar. Estos ataques de pánico, definidos por la APA como miedo o incomodidad que surgen abruptamente y picos en menos de diez minutos, pueden durar durante diversas

horas y se pueden desencadenar por estrés, miedo, o incluso el ejercicio; aunque la causa específica no es siempre evidente. En adición a los ataques de pánico inesperados recurrentes, un diagnóstico de trastorno de pánico también
5 requiere que tales ataques tengan consecuencias crónicas: cualquier preocupación sobre las implicaciones potenciales de los ataques, miedo persistente de ataques futuros, o cambios significativos en el comportamiento relacionados con los ataques. En consecuencia, aquellos que padecen de trastorno
10 de pánico experimentan síntomas aún fuera de los episodios de pánico específicos. Frecuentemente, los cambios normales en el latido del corazón son notados por una víctima de pánico, lo que los lleva a pensar que algo está mal en su corazón o están a punto de tener otro ataque de pánico. En algunos
15 casos, se produce una mayor conciencia (hipervigilancia) del funcionamiento del cuerpo durante ataques de pánico, en donde cualquier cambio fisiológico percibido se interpreta como una posible enfermedad que amenaza la vida (esto es hipocondría extrema).

20 El **trastorno obsesivo compulsivo** es un tipo de trastorno de ansiedad principalmente caracterizado por obsesiones repetitivas (pensamientos o imágenes perturbadoras, persistentes e intrusivas) y compulsiones (impulsos de realizar actos o rituales específicos). El patrón de

pensamiento del TOC se puede comparar a las supersticiones en la medida en que implica una creencia en una relación causal donde, en realidad, uno no existe. Frecuentemente el proceso es completamente ilógico; por ejemplo, la compulsión de
5 caminar en un cierto patrón se puede emplear para aliviar la obsesión de un daño inminente. Y en muchos casos, la compulsión es completamente inexplicable, simplemente un impulso de completar un ritual provocado por el nerviosismo. En una minoría de casos, los que padecen de TOC únicamente
10 pueden experimentar obsesiones, sin compulsiones manifiestas; un número mucho menor de pacientes experimentan únicamente compulsiones.

La categoría más grande de trastornos de ansiedad es el de la **fobia**, que incluye todos los casos en los cuales el
15 miedo y ansiedad se desencadenan por un estímulo específico o situación. Los pacientes típicamente anticipan terribles consecuencias al encontrar el objeto de su miedo, que puede ser cualquier cosa desde un animal hasta un lugar hasta un fluido corporal.

20 El **trastorno de estrés post-traumático** o **PTSD** es un trastorno de ansiedad que resulta de una experiencia traumática. El estrés post-traumático puede resultar de una situación extrema, tal como combate, violación, situaciones de rehenes, o incluso accidente grave. También puede resultar

de la exposición a largo plazo (crónica) a un estresante severo, por ejemplo, soldados que soportan batallas individuales pero no pueden hacer frente al combate continuo. Los síntomas comunes incluyen escena retrospectiva, 5 comportamientos evasivos, y depresión.

Trastornos alimenticios

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal 10 como un trastorno alimenticio. Los trastornos alimenticios se caracterizan en alteraciones en el comportamiento alimenticio y la regulación de peso, y están asociados con un intervalo amplio de consecuencias adversas psicológicas, físicas y sociales. Un individuo con un trastorno alimenticio puede 15 comenzar simplemente comiendo cantidades más pequeñas o más grandes de alimentos, pero en algún momento, su impulso de comer menos o más en espiral está fuera de control. Los trastornos alimenticios se pueden caracterizar por angustia grave o preocupación alrededor de peso o forma del cuerpo, o 20 esfuerzos extremos para controlar el peso o la ingesta de alimentos. Los trastornos alimenticios incluyen anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, caquexia, y sus variantes.

Los individuos con **anorexia nerviosa** típicamente se ven

a sí mismos con sobrepeso, aún cuando tienen bajo peso. Los individuos con anorexia nerviosa pueden obsesionarse con el consumo, comida, y el control del peso. Los individuos con anorexia nerviosa típicamente se pesan ellos mismos repetidamente, parten cuidadosamente la comida, y comen cantidades muy pequeñas de únicamente ciertos alimentos. Los individuos con anorexia nerviosa pueden participar en atracones, seguido por una dieta extrema, ejercicio excesivo, vómitos autoinducidos, o mal uso de laxantes, diuréticos, o enemas. Los síntomas incluyen peso corporal extremadamente bajo, restricción severa de alimentos, implacable búsqueda de la delgadez y falta de voluntad para mantener un peso normal o saludable, miedo intenso de ganar peso, imagen corporal distorsionada y autoestima que está muy influenciada por las percepciones de forma y peso corporal, o una negación de la gravedad del bajo peso corporal, falta de menstruación entre las adolescentes y mujeres. Otros síntomas incluyen el adelgazamiento de los huesos, cabellos y uñas frágiles, piel seca y amarillenta, crecimiento de vello fino en todo el cuerpo, anemia leve, pérdida de masa muscular, y debilidad, estreñimiento severo, baja presión arterial o respiración y pulso lentos, daño a la estructura y función del corazón, daño cerebral, falla multiorgánica, disminución de la temperatura interna del cuerpo, letargo, lentitud, e

infertilidad.

Los individuos con **bulimia nerviosa** tienen episodios recurrentes y frecuentes de comer cantidades inusualmente grandes de comida y sienten una falta de control sobre estos episodios. Este atracón es seguido por un comportamiento que compensa el comer en exceso tal como vómitos forzados, uso excesivo de laxantes o diuréticos, ayunos, ejercicio excesivo, o una combinación de estos comportamientos.

Diferente a anorexia nerviosa, las personas con bulimia nerviosa generalmente mantienen lo que se considera un peso saludable o normal, mientras que algunos tienen un poco de sobrepeso. Pero al igual que las personas con anorexia nerviosa, típicamente temen ganar peso, quieren desesperadamente perder peso, y no están contentos con su forma y tamaño corporal. Generalmente, el comportamiento bulímico se hace en secreto ya que frecuentemente se acompaña por sentimientos de disgusto o vergüenza. El atracón y ciclo de purga puede ocurrir desde varias veces a la semana hasta muchas veces al día. Otros síntomas incluyen inflamación crónica y dolor de garganta, glándulas salivales hinchadas en el área del cuello y la mandíbula, esmalte dental desgastado, y dientes cada vez más sensibles y en descomposición como resultado de la exposición al ácido del estómago, trastorno de reflujo ácido y otros problemas gastrointestinales, dolor

intestinal e irritación por abuso de laxantes, deshidratación severa por purga de fluidos, desequilibrio electrolítico (que puede llevar a un infarto o apoplejía).

Los individuos con **trastorno por atracón** pierden el control sobre su alimentación. A diferencia de la bulimia nerviosa, los periodos de atracón no son seguidos por comportamientos compensatorios como purgar, ejercicio excesivo, o ayuno. Los individuos con trastorno por atracón frecuentemente están con sobrepeso o son obesos. Los individuos obsesos con trastorno por atracón están en mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y presión arterial alta. También experimentan culpa, vergüenza, y angustia alrededor de su atracón, que puede llevar a más atracón.

Caquexia también se conoce como "trastorno de desgaste", y es un problema relacionado con la alimentación que experimentan muchos pacientes con cáncer. Los individuos con caquexia pueden continuar comiendo normalmente, pero su cuerpo puede negarse a utilizar las vitaminas y nutrientes que está ingiriendo, o perderán el apetito y dejarán de comer. Cuando un individuo experimenta pérdida de apetito y deja de comer, se puede considerar que han desarrollado anorexia nerviosa.

Epilepsia

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal como epilepsia, estado epiléptico, o ataque, por ejemplo como se describe en la WO2013/112605 y WO/2014/031792, los contenidos de los cuales se incorporan en la presente en su totalidad.

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por convulsiones repetidas a través del tiempo. Los tipos de epilepsia pueden incluir, pero no se limitan a epilepsia generalizada, *por ejemplo*, epilepsia de ausencia de inicio en la niñez, epilepsia nioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones de gran mal en el 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 (SE)

El estado epiléptico (SE) puede incluir, *por ejemplo*, estado epiléptico convulsivo, *por ejemplo*, estado epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-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 epilépticas de estado convulsivo, y puede incluir estado
5 epiléptico temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-refractario. El estado epiléptico temprano se trata con una terapia de primera línea. El estado epiléptico establecido se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que
10 persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, y una terapia de segunda línea se administra. 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 un
15 anestésico general se administra generalmente. El estado epiléptico super refractario se caracteriza por convulsiones de estado epiléptico que persisten a pesar del tratamiento con una terapia de primera línea, una terapia de segunda línea, y un anestésico general por 24 horas o más.

20 El estado epiléptico no convulsivo puede incluir, *por ejemplo*, estado epiléptico no convulsivo focal, *por ejemplo*, estado epiléptico parcial complejo no convulsivo, estado epiléptico no convulsivo parcial simple, estado epiléptico no convulsivo sutil; estado epiléptico generalizado no

convulsivo, *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.

5 Las composiciones descritas en la presente también se pueden administrar como un profiláctico a un sujeto que tiene un trastorno del sistema nervioso central *por ejemplo*, una lesión cerebral traumática, estado epiléptico, *por ejemplo*, estado epiléptico convulsivo, *por ejemplo*, estado epiléptico
10 temprano, estado epiléptico establecido, estado epiléptico refractario, estado epiléptico super-refractario; estado epiléptico no convulsivo, *por ejemplo*, estado epiléptico generalizado, estado epiléptico parcial complejo; descargas epileptiformes periódicas generalizadas; y descargas
15 epileptiformes lateralizadas periódicas; antes del comienzo de un ataque.

Ataque

Un ataque es los síntomas físicos o cambios en comportamiento que ocurren después de un episodio de actividad eléctrica
20 anormal en el cerebro. El término "ataque" se usa frecuentemente indistintamente con "convulsión". Las convulsiones son cuando el cuerpo de una persona se sacude rápida e incontrolablemente. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y se relajan

repetidamente.

Con base en el tipo de comportamiento y actividad cerebral, las convulsiones se dividen en dos categorías amplias: generalizadas y parciales (también llamadas local o
5 focal). Clasificar el tipo de ataque ayuda a los doctores a diagnosticar si un paciente tiene o no epilepsia.

Las convulsiones generalizadas se producen por impulsos eléctricos del cerebro entero, mientras que las convulsiones parciales se producen (al menos inicialmente) por impulsos
10 eléctricos en una parte relativamente pequeña del cerebro. La parte del cerebro que genera las convulsiones algunas veces se llama el foco.

Existen seis tipos de convulsiones generalizadas. La más común y dramática, y por lo tanto la más conocida, es la
15 convulsión generalizada, también llamada el ataque de gran mal. En este tipo de ataque, el paciente pierde la conciencia y generalmente colapsa. La pérdida de la conciencia se sigue por rigidez corporal generalizada (llamada la fase "tónica" del ataque) por 30 hasta 60 segundos, luego por sacudidas
20 violentas (la fase "clónica") por 30 hasta 60 segundos, después de lo cual el paciente entra en un sueño profundo (la fase "posconvulsivo" o post-ataque). Durante las convulsiones de gran mal, lesiones y accidentes pueden ocurrir, tal como mordedura de la lengua e incontinencia urinaria.

Las convulsiones de ausencia causan una pérdida corta de la conciencia (solo algunos segundos) con pocos o ningún síntoma. El paciente, más frecuentemente un niño, típicamente interrumpe una actividad y mira inexpresivamente. Estas
5 convulsiones comienzan y terminan abruptamente y pueden ocurrir varias veces al día. Los pacientes generalmente no son conscientes de que tienen un ataque, excepto que puedan estar al tanto de "pérdida de tiempo".

Las convulsiones mioclónicas consisten de sacudidas
10 esporádicas, generalmente en ambos lados del cuerpo. Los pacientes algunas veces describen las sacudidas como breves descargas eléctricas. Cuando son violentas, estas convulsiones pueden resultar en caer o arrojar involuntariamente objetos.

15 Las convulsiones clónicas son repetitivas, sacudidas rítmicas que implican ambos lados del cuerpo al mismo tiempo.

Las convulsiones tónicas se caracterizan por rigidez de los músculos.

Las convulsiones atónicas consisten de una pérdida
20 repentina y general de tono muscular, particularmente en los brazos y piernas, que frecuentemente resulta en una caída.

Las convulsiones descritas en la presente pueden incluir convulsiones epilépticas; convulsiones repetitivas agudas; convulsiones agrupadas; convulsiones continuas; convulsiones

incesantes; convulsiones prolongadas; convulsiones
 recurrentes; convulsiones de estado epiléptico, por ejemplo,
 estado epiléptico refractario convulsivo, convulsiones de
 estado epiléptico no convulsivo; convulsiones refractarias;
 5 convulsiones mioclónicas; convulsiones tónicas; convulsiones
 tónicas-clónicas; convulsiones parciales simples;
 convulsiones parciales complejas; convulsiones
 secundariamente generalizadas; convulsiones de ausencia
 atípica; convulsiones de ausencia; convulsiones atónicas;
 10 convulsiones benignas de Rolandic; convulsiones febriles;
 convulsiones emocionales; convulsiones focales; convulsiones
 gelásticas; convulsiones de inicio generalizado; espasmos
 infantiles; convulsiones Jacksonianas; convulsiones
 mioclónicas masivas bilaterales; convulsiones multifocales;
 15 convulsiones de inicio neonatal; convulsiones nocturnas;
 convulsiones del lóbulo occipital; convulsiones
 postraumáticas; convulsiones sutiles; convulsiones de Sylvan;
 convulsiones de reflejo visual; o convulsiones de
 abstinencia.

20 **Temblor**

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se
 pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo
 en el tratamiento de un trastorno descrito en la presente tal
 como temblor.

El **temblor** es una contracción y relajación muscular involuntaria, a veces rítmica, que puede implicar oscilaciones o espasmos de una o más partes del cuerpo (*por ejemplo*, manos, brazos, ojos, cara, cabeza, pliegues vocales, tronco, piernas).

El **temblor cerebeloso** o **temblor intencional** es un temblor lento y amplio de las extremidades que ocurre después de un movimiento resuelto. El temblor cerebeloso es causado por lesiones o daños en el cerebro que resultan de, *por ejemplo*, tumor, apoplejía, enfermedad (*por ejemplo*, esclerosis múltiple, un trastorno degenerativo heredado).

El **temblor distónico** ocurre en individuos afectados por distonía, un trastorno del movimiento en el cual las contracciones musculares involuntarias sostenidas causa torciones y movimientos repetitivos y/o posturas y posiciones dolorosas y anormales. El temblor distónico puede afectar cualquier músculo en el cuerpo. Los temblores distónicos ocurren irregularmente y frecuentemente se pueden aliviar por descanso completo.

El **temblor esencial** o temblor esencial benigno es el más común tipo de temblor. El temblor esencial puede ser leve y no progresivo en algunos, y puede ser lentamente progresivo, iniciando en un lado del cuerpo pero afecta ambos lados dentro de 3 años. Las manos son más frecuentemente afectadas,

pero la cabeza, la voz, la lengua, las piernas, y el tronco también pueden estar implicados. La frecuencia del temblor puede disminuir a medida que la persona envejece, pero la severidad puede incrementar. La emoción intensificada, el estrés, la fiebre, el agotamiento físico, o un nivel bajo de azúcar en la sangre pueden desencadenar temblores y/o incrementar su severidad.

El **temblor ortostático** se caracteriza por contracciones musculares rítmicas rápidas (por ejemplo, más grande que 12 Hz) que ocurren en las piernas y el tronco inmediatamente después de estar en pie. Se sienten calambres en los muslos y las piernas y el paciente puede agitarse incontrolablemente cuando se le pide que se pare en un lugar. El temblor ortostático puede ocurrir en pacientes con temblor esencial.

El **temblor parkinsoniano** es causado por daños a las estructuras dentro del cerebro que controlan el movimiento. El temblor parkinsoniano es frecuentemente un precursor a la enfermedad de Parkinson y típicamente es visto como una acción de "movimiento suave de fricción" de las manos que puede también afectar el mentón, los labios, las piernas, y el tronco. El inicio del temblor parkinsoniano típicamente comienza después de los 60 años de edad. El movimiento comienza en una extremidad o en un lado del cuerpo y puede progresar para incluir el otro lado.

El **temblor fisiológico** puede ocurrir en individuos normales y no tiene significación clínica. Se puede ver en todos los grupos musculares voluntarios. El temblor fisiológico puede ser causado por ciertos fármacos, 5 abstinencia de alcohol, o afecciones médicas que incluyen una tiroides hiperactiva e hipoglicemia. El temblor clásicamente tiene una frecuencia de alrededor de 10 Hz.

El **temblor psicogénico** o temblor histérico puede ocurrir en reposo o durante movimiento postural o cinético. El 10 paciente con temblor psicogénico puede tener un trastorno de conversión u otra enfermedad psiquiátrica.

El **temblor rubral** se caracteriza por temblor lento basto que se puede presentar en reposo, en postura, y con intención. El temblor está asociado con afecciones que 15 afectan el núcleo rojo en el mesencéfalo, apoplejías inusuales clásicas.

Anestesia / Sedación

Las soluciones o ingredientes descritos en la presente se pueden usar en un método descrito en la presente, por ejemplo 20 para inducir anestesia o sedación. La anestesia es un estado farmacológicamente inducido y reversible de amnesia, analgesia, pérdida de sensibilidad, pérdida de reflejos del músculo esquelético, disminución de la respuesta al estrés, o todos de estos simultáneamente. Estos efectos se pueden

obtener de un fármaco simple que solo proporciona la combinación correcta de efectos, u ocasionalmente con una combinación de fármacos (*por ejemplo*, hipnóticos, sedantes, paralíticos, analgésicos) para alcanzar combinaciones muy específicas de resultados. La anestesia permite a los pacientes someterse a cirugías y otros procedimientos son la angustia y el dolor que de otro modo experimentarían.

La sedación es la reducción de irritabilidad o agitación por administración de un agente farmacológico, generalmente para facilitar un procedimiento médico o procedimiento diagnóstico.

La sedación y analgesia incluyen un continuo de estados de la conciencia que varían desde sedación mínima (ansiolisis) hasta anestesia general.

La **sedación mínima también** se conoce como ansiolisis. La sedación mínima es un estado inducido por fármaco durante el cual el paciente responde normalmente a comandos verbales. La función cognitiva y coordinación se pueden deteriorar. Las funciones ventilatorias y cardiovasculares son típicamente no afectadas.

La **sedación/analgesia moderada (sedación consciente)** es una depresión de la conciencia inducida por fármaco durante la cual el paciente responde deliberadamente a comando verbal, ya sea solo o acompañado por una ligera estimulación

táctil. Ninguna de las intervenciones son generalmente necesarias para mantener una vía respiratoria evidente. La ventilación espontánea es típicamente adecuada. La Función cardiovascular generalmente se mantiene.

5 La **sedación/analgesia profunda** es una depresión de la conciencia inducida por fármaco durante la cual el paciente no se puede despertar fácilmente, pero responde deliberadamente (no un retiro reflejo de un estímulo doloroso) después de una estimulación repetida o dolorosa. La
10 función ventilatoria independiente se puede deteriorar y el paciente puede requerir asistencia para mantener una vía respiratoria evidente. La ventilación espontánea puede ser inadecuada. La función cardiovascular generalmente se mantiene.

15 La **anestesia general** es una pérdida de la conciencia inducida por fármaco durante la cual el paciente no es excitable, aún a estímulos dolorosos. La capacidad para mantener la función ventilatoria independiente se daña frecuentemente y la asistencia frecuentemente se requiere
20 para mantener una vía respiratoria evidente. La ventilación de presión positiva se puede requerir debido a ventilación espontánea deprimida o depresión inducida por fármaco de la función neuromuscular. La función cardiovascular se puede deteriorar.

La sedación en la unidad de cuidados intensivos (ICU) permite la depresión de la conciencia de los pacientes del entorno y la reducción de su respuesta a estimulación externa. Puede desempeñar un papel en el cuidado del paciente crítico, y abarca un amplio espectro de control de síntomas que variará entre pacientes, y entre individuos a lo largo del curso de su enfermedad. La sedación fuerte en el cuidado crítico se ha usado para facilitar la tolerancia del tubo endotraqueal y la sincronización del ventilador, frecuentemente con agentes bloqueadores neuromusculares.

En algunas modalidades, la sedación (*por ejemplo*, sedación a largo plazo, sedación continua) se induce y mantiene en la ICU por un periodo de tiempo prolongado (*por ejemplo*, 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses). Los agentes de sedación a largo plazo pueden tener duración larga de acción. Los agentes de sedación en la ICU pueden tener vida media de eliminación corta.

La sedación y analgesia procedimental, también denominada sedación consciente, es una técnica de administrar sedantes o agentes disociativos con o sin analgésicos para inducir un estado que permita al sujeto tolerar procedimientos desagradables mientras que mantiene la función cardiorrespiratoria.

Métodos de Administración

La solución acuosa o mezcla descrita en la presente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide neuroactivo, una ciclodextrina, y una solución
5 amortiguadora se puede administrar parenteralmente (*por ejemplo*, intranasalmente, bucalmente, intravenosamente o intramuscularmente, por ejemplo, inyección intramuscular (IM) o intravenosamente).

En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que
10 comprende un esteroide neuroactivo se administra en una dosis equivalente a una administración parenteral de alrededor de 0.1 ng hasta alrededor de 100 g por kg de peso corporal, alrededor de 10 ng hasta alrededor de 50 g por kg de peso corporal, alrededor de 100 ng hasta alrededor de 1 g por kg
15 de peso corporal, desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 100 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 10 µg hasta alrededor de 10 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 100 µg hasta alrededor de 5 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 250 µg hasta alrededor de 3 mg
20 por kg de peso corporal, desde alrededor de 500 µg hasta alrededor de 2 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 50 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 500 µg por kg de peso corporal; y desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 50 µg

por kg de peso corporal del esteroide neuroactivo. Alternativamente, la cantidad de solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo administrado para alcanzar una dosis terapéuticamente efectiva es alrededor de 0.1 ng, 1
5 ng, 10 ng, 100 ng, 1 µg, 10 µg, 100 µg, 1 mg, 1.5mg, 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 mayor del esteroide neuroactivo.

10 En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en una dosis equivalente a administración parenteral de alrededor de 0.1 ng hasta
alrededor de 100 g por kg de peso corporal, alrededor de 10
15 ng hasta alrededor de 50 g por kg de peso corporal, alrededor de 100 ng hasta alrededor de 1 g por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 100 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 µg hasta alrededor de 50 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 10 µg hasta
20 alrededor de 5 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 100 µg hasta alrededor de 500 µg por kg de peso corporal, desde alrededor de 100 µg hasta alrededor de 400 µg por kg de peso corporal, desde alrededor de 150 µg hasta alrededor de 350 µg por kg de peso corporal, desde alrededor de 250 µg

hasta alrededor de 300 μg por kg de peso corporal del esteroide neuroactivo. En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en una dosis equivalente a administración parenteral de alrededor de 100 hasta alrededor de 400 $\mu\text{g/kg}$ del esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en alrededor de 150 hasta alrededor de 350 $\mu\text{g/kg}$ del esteroide neuroactivo. En algunas modalidades, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en alrededor de 250 hasta alrededor de 300 $\mu\text{g/kg}$ del esteroide neuroactivo. En modalidades específicas, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en una dosis equivalente hasta alrededor de 100 $\mu\text{g/kg}$, 125 $\mu\text{g/kg}$, 150 $\mu\text{g/kg}$, 175 $\mu\text{g/kg}$, 200 $\mu\text{g/kg}$, 225 $\mu\text{g/kg}$, 250 $\mu\text{g/kg}$, 260 $\mu\text{g/kg}$, 270 $\mu\text{g/kg}$, 280 $\mu\text{g/kg}$, 290 $\mu\text{g/kg}$, 300 $\mu\text{g/kg}$, 325 $\mu\text{g/kg}$, o 350 $\mu\text{g/kg}$ del esteroide neuroactivo.

En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión en bolo intravenosa en una dosis equivalente a administración parenteral de alrededor de 0.1 nmoles/L hasta

alrededor de 100 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 1 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 10 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 100 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 300 nmoles/L hasta alrededor de 5 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 500 nmoles/L hasta alrededor de 5 μ moles/L por kg de peso corporal, y alrededor de 750 nmoles/L hasta alrededor de 1 μ moles/L por kg de peso corporal del esteroide neuroactivo. Alternativamente, la cantidad de solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo administrado para alcanzar una dosis terapéuticamente efectiva es alrededor de 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μ g, 10 μ g, 100 μ g, 1 mg, 1.5mg, 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, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 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 mayor del esteroide neuroactivo.

En algunas modalidades, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se puede administrar una vez o varias veces al día. Una duración de tratamiento puede seguir, por ejemplo, una vez al día por un periodo de alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 días o más. En algunas

modalidades, ya sea una dosis simple en la forma de una unidad de dosificación individual o diversas unidades de dosificación más pequeñas o por administraciones múltiples de dosificaciones subdivididas en ciertos intervalos se administran. Por ejemplo, una unidad de dosificación se puede administrar desde alrededor de 0 horas hasta alrededor de 1 hr, alrededor de 1 hr hasta alrededor de 24 hr, alrededor de 1 hasta alrededor de 72 horas, alrededor de 1 hasta alrededor de 120 horas, o alrededor de 24 horas hasta al menos alrededor de 120 horas después de la lesión. Alternativamente, la unidad de dosificación se puede administrar desde alrededor de 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 se pueden administrar cualquier momento después de la administración inicial tal que un efecto terapéutico se alcanza. Por ejemplo, las unidades de dosificación adicionales se pueden administrar para proteger al sujeto de la onda secundaria de edema que puede ocurrir durante los primeros días posteriores a la lesión.

En algunas modalidades, la solución acuosa o mezcla que comprende una administración de esteroide neuroactivo incluye un periodo de tiempo en el cual la administración se le debe

disminuir progresivamente.

Como se usa en la presente, "disminución progresiva" o "dosis de disminución progresiva" se refiere a un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y la terapia produce una reducción gradual y eliminación eventual de la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo, ya sea durante un periodo de tiempo fijo o un tiempo determinado empíricamente por una evaluación médica basada en el monitoreo regular de una respuesta terapéutica de un sujeto. El periodo de la administración de disminución progresiva puede ser alrededor de 12, 24, 36, 48 horas o más. Alternativamente, el periodo de la administración de disminución progresiva puede variar desde alrededor de 1 hasta 12 horas, alrededor de 12 hasta alrededor de 48 horas, o alrededor de 24 hasta alrededor de 36 horas. En algunas modalidades, el periodo de la administración de disminución progresiva es alrededor de 24 horas.

La disminución progresiva empleada podría ser una disminución progresiva "lineal". Por ejemplo, una disminución progresiva lineal "10%" desde 500 mg iría 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50. Alternativamente, una disminución progresiva exponencial se podría emplear lo cual, si el programa resumido anteriormente se usa como un ejemplo,

la disminución progresiva exponencial podría ser, *por ejemplo*, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. En consecuencia, alrededor de un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, o 40% de disminución progresiva lineal o exponencial se
5 podría emplear en los métodos de la invención. En adición, una disminución progresiva lineal o exponencial de alrededor de 1% hasta 5%, alrededor de 6% hasta 10%, alrededor de 11% hasta 15%, alrededor de 16% hasta 20%, alrededor de 21% hasta 25%, alrededor de 26% hasta 30%, alrededor de 31% hasta 35%,
10 alrededor de 36% hasta 40% se podría emplear.

En otras modalidades, la solución acuosa o mezcla que comprende una administración de esteroide neuroactivo incluye un periodo de tiempo final en el cual la administración de esteroide neuroactivo está disminuyendo.

15 Como se usa en la presente, "administración gradual", "dosis gradual", y "dosis decreciente" se refiere a un protocolo de administración que reduce la dosis de administración al paciente y de ese modo produce una reducción gradual y eliminación eventual de solución acuosa o
20 mezcla que comprende un esteroide neuroactivo, ya sea durante un periodo de tiempo fijo o un tiempo determinado empíricamente por una evaluación médica basada en el monitoreo regular de una respuesta terapéutica de un sujeto. El periodo de la administración gradual puede ser alrededor

de 12, 24, 36, 48 horas o más. Alternativamente, el periodo de la administración gradual puede variar desde alrededor de 1 hasta 12 horas, alrededor de 12 hasta alrededor de 48 horas, o alrededor de 24 hasta alrededor de 36 horas. En algunas modalidades, el periodo de la administración gradual es alrededor de 24 horas.

La disminución gradual empleada podría ser una disminución gradual "lineal". Por ejemplo, una disminución gradual lineal de "10%" desde 500 mg iría 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50 mg. Alternativamente, una disminución gradual exponencial se podría emplear lo cual, si el programa resumido anteriormente se usa como un ejemplo, la disminución gradual exponencial podría ser, *por ejemplo*, 500, 450, 405, 365, 329, 296, 266, 239, etc. En consecuencia, alrededor de un 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, o 40% de disminución gradual lineal o exponencial se podría emplear en los métodos de la invención. En adición, una disminución gradual lineal o exponencial de alrededor de 1% hasta 5%, alrededor de 6% hasta 10%, alrededor de 11% hasta 15%, alrededor de 16% hasta 20%, alrededor de 21% hasta 25%, alrededor de 26% hasta 30%, alrededor de 31% hasta 35%, alrededor de 36% hasta 40% se podría emplear. En algunas modalidades, la disminución gradual del fármaco es una disminución gradual lineal de alrededor de 25%.

En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 20 hasta
5 alrededor de 5000 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el ciclo de mantenimiento del esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 20 hasta alrededor de 2500 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el ciclo
10 de mantenimiento el esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 20 hasta alrededor de 500 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión
15 intravenosa en una velocidad de alrededor de 20 hasta alrededor de 250 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 20 hasta alrededor de 200 $\mu\text{g/kg/hr}$.
20 En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 20 hasta alrededor de 150 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión

intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 50 hasta alrededor de 100 $\mu\text{g/kg/hr}$. En algunas modalidades, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 70 hasta alrededor de 100 $\mu\text{g/kg/hr}$. En modalidades específicas, el esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una cantidad de esteroide neuroactivo/tiempo de unidad de alrededor de 25 $\mu\text{g/kg/hr}$, 50 $\mu\text{g/kg/hr}$, 75 $\mu\text{g/kg/hr}$, 80 $\mu\text{g/kg/hr}$, 85 $\mu\text{g/kg/hr}$, 86 $\mu\text{g/kg/hr}$, 87 $\mu\text{g/kg/hr}$, 88 $\mu\text{g/kg/hr}$, 89 $\mu\text{g/kg/hr}$, 90 $\mu\text{g/kg/hr}$, 100 $\mu\text{g/kg/hr}$, 125 $\mu\text{g/kg/hr}$, 150 $\mu\text{g/kg/hr}$, o 200 $\mu\text{g/kg/hr}$.

En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una dosis equivalente a administración parenteral de alrededor de 0.1 ng hasta alrededor de 100 g por kg de peso corporal, alrededor de 10 ng hasta alrededor de 50 g por kg de peso corporal, alrededor de 100 ng hasta alrededor de 1 g por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 μg hasta alrededor de 100 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 1 μg hasta alrededor de 50 mg por kg de peso corporal, desde alrededor de 10 μg hasta alrededor de 5 mg por kg de peso corporal; y desde alrededor de 100 μg hasta alrededor de 1000 μg por kg de peso corporal

del esteroide neuroactivo. En una modalidad, la solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo se administra como una infusión intravenosa en una dosis equivalente a administración parenteral de alrededor de 0.1 nmoles/L hasta alrededor de 100 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 1 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 10 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 100 nmoles/L hasta alrededor de 10 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 300 nmoles/L hasta alrededor de 5 μ moles/L por kg de peso corporal, alrededor de 500 nmoles/L hasta alrededor de 5 μ moles/L por kg de peso corporal, y alrededor de 750 nmoles/L hasta alrededor de 5 μ moles/L por kg de peso corporal del esteroide neuroactivo.

Alternativamente, la cantidad de solución acuosa o mezcla que comprende un esteroide neuroactivo administrado para alcanzar una dosis terapéuticamente efectiva es alrededor de 0.1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 1 μ g, 10 μ g, 100 μ g, 1 mg, 1.5mg, 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, 21 mg, 22 mg, 23 mg, 24 mg, 25 mg, 26 mg, 27 mg, 28 mg, 29 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 500 mg del esteroide neuroactivo por kg de peso corporal o mayor.

Como se usa en la presente, "alrededor de" significa

aproximadamente más o menos diez por ciento.

Ejemplos

Ejemplo 1. Ruta de Degradación para Alopregnanolona en Formulaciones de SBECD

5 La FIGURA 1 resume las dos principales rutas de degradación encontradas para alopregnanolona en formulaciones de SBECD. Con base a los datos descritos en FIGURAS 3A-5B y FIGURAS 8A-8B y Tablas 1-11 y Tabla 16, la principal ruta de degradación observada a un pH de ~ 6 o menos es epimerización de
10 alopregnanolona al compuesto 1269. Con base a los datos descritos en FIGURAS 3A-5B y FIGURAS 8A-8B y Tablas 1-11 y Tabla 16, la principal ruta de degradación observada a un pH de ~ 6 o más es oxidación de alopregnanolona al compuesto 136.

15 La solubilidad de alopregnanolona se determinó en sulfobutileter- β -ciclodextrina sin un amortiguador. La representación gráfica de alopregnanolona como una función de ciclodextrina se muestra en la FIGURA 2.

Ejemplo 2. Alopregnanolona en sulfobutileter- β -ciclodextrina sin un amortiguador.

20 Una formulación de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL sulfobutileter- β -ciclodextrina se preparó sin un amortiguador, y se empacó en un vial de vidrio Tipo I.

Específicamente, la formulación se fabricó al disolver

la cantidad requerida de Sulfobutilo Éter Sódico Betadex (es decir, sulfobutileter- β -ciclodextrina) en aproximadamente 80% de la cantidad requerida de Agua Estéril para Inyección (SWI) en un contenedor adecuado con un agitador de impulsor estándar a 35-40 °C. La alopregnanolona se agregó a la solución no amortiguada de Sulfobutilo Éter Sódico Betadex (es decir, sulfobutileter- β -ciclodextrina) y se mezcló para disolverse con un agitador de alto cizallamiento. El mezclado de alto cizallamiento a 35-40 °C continuó hasta que la solución fuera visiblemente clara, indicando que la sustancia del fármaco de alopregnanolona se disolvió. La solución a granel se llevó a volumen final con SWI y se mezcló. La solución se filtró a través de un pre-filtro de 0.45 μ m y se filtró asépticamente a través de filtros estériles redundantes adecuados de 0.2 μ m (tal como un Millipore PVDF) en un recipiente de llenado previamente esterilizado. La solución estéril se llenó asépticamente en viales previamente esterilizados, sellados con tapones previamente esterilizados y los tapones se fijaron a los viales con sellos de aluminio rizados. Los viales llenados se inspeccionaron al 100% por partículas visibles y defectos del cierre del contenedor, se muestreó para la prueba de liberación y se almacenó a 2-8 °C.

Los resultados de estabilidad indicaron una deriva hacia abajo en pH y evidencia de degradación (formación del

compuesto **136** y **1269**), lo que fue más rápido a mayores temperaturas. La presencia de productos de degradación a mayores temperaturas hace que la formulación de alopregnanolona sea químicamente inestable en estas condiciones. La formulación inestable limita el marco de tiempo utilizable para los materiales en pruebas clínicas humanas y aplicaciones comerciales potenciales.

En la **Tabla 1**, las formulaciones de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina sin un amortiguador se monitorearon por 9 meses a 25°C/60% RH. El pH, el ensayo, la cantidad de impurezas y la materia particular se registraron.

Estabilidad de la Formulación

Tabla 1. Formulación de 5 mg/mL de alopregnanolona en 250 mg/mL de SBECD en viales de 20 mL, sin amortiguar, sin autoclave y almacenados a 25°C/60% RH por 9 meses

Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 4	Mes 6	Mes 7	Mes 9
Aspecto		Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta
pH		5.4	5.4	4.8	4.5	4.3	4.1	4.1
Ensayo		102.7	102.2	101.8	101.2	101.0	102.2	100.8
Sustancias Relacionadas por HPLC	136	ND	0.17	0.44	0.56	0.74	0.93	1.26
	1269	ND	ND	ND	ND	0.14	0.14	0.20
Impurezas Conocidas ¹ (% área)								
Materia Particular	Número $\geq 10 \mu\text{m}$:	35	11	48	22	52	49	NT
	Número $\geq 25 \mu\text{m}$:	7	0	16	0	3	5	

En la **Tabla 2**, las formulaciones de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina sin un amortiguador se monitorearon por 3 meses a 40°C/75% RH. El pH, el ensayo, la cantidad de impurezas y la materia particular se registraron.

Tabla 2. Formulación de 5 mg/mL de alopregnanolona en 250 mg/mL SBECD en viales de 20 mL, sin amortiguar, sin autoclave y almacenados a 40°C/75% RH por 3 meses

Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3
Aspecto		Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta
pH		5.4	5.4	4.7
Ensayo		102.7	101.4	99.9
Sustancias Relacionadas por HPLC	136	ND	0.58	2.87
Impurezas Conocidas (% de área)	1269	ND	0.10	0.42
Materia Particular	Número ≥ 10 μm	35	23	51
	Número ≥ 25 μm	7	1	3

20

En la **Tabla 3**, las formulaciones de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina sin un amortiguador se monitorearon por 6 meses a 40°C/75% RH. El pH, el ensayo, la cantidad de impurezas y la materia

particular se registraron.

Tabla 3. Formulación de 5 mg/mL de alopregnanolona en 250 mg/mL SBCED en viales de 20 mL, sin amortiguar, sin autoclave y almacenados a 40°C/75% RH por 6 meses

5	Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6
	Aspecto		Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta
	pH		5.6	5.2	4.9	4.3
	Ensayo		98.2	98.0	98.3	96.9
	Sustancias Relacionadas por HPLC Impurezas Conocidas (% de área)	136	ND	0.15	0.31	0.57
10		1269	ND	ND	0.14	0.48
	Materia Particular	Número $\geq 10 \mu\text{m}$	115	80	80	78
		Número $\geq 25 \mu\text{m}$	3	7	11	4

15 **Ejemplo 3. Alopregnanolona en sulfobutileter- β -ciclodextrina con una solución amortiguadora.**

Una formulación de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina se preparó con un amortiguador de citrato, y se empacó en un vial de vidrio Tipo I.

20 Siete soluciones de alopregnanolona se prepararon como se describen en la **Tabla 4**. Lotes de cada una de las siete soluciones se autoclavarón a 121 °C por 30, 60 y 90 minutos. Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente antes de probarse. La **Tabla 5** resume los valores de pH iniciales para

las soluciones.

Tabla 4. Composiciones de Formulación de Alopregnanolona

Preparadas para las Pruebas

Componente	Control	pH 5.5 a 5 mM	pH 6.0 a 5 mM	pH 6.5 a 5 mM	pH 5.5 a 10 mM	pH 6.0 a 10 mM	pH 6.5 a 10 mM
Allo (g/L)	5						
Monohidrato de Ácido Cítrico (g/L)	NA	0.25	0.13	0.05	0.51	0.27	0.11
Dihidrato de Citrato de Sodio (g/L)	NA	1.12	1.28	1.40	2.23	2.57	2.79
Hidróxido de Sodio o Ácido Cítrico QS	Para Ajustar el pH						
Captisol® (g/L)	250						
WFI	QS a 1 L						

Tabla 5. Resumen de pH de Formulaciones de Amortiguación

Iniciales

Preparación de Amortiguador			
Concentración del Amortiguador (mM)	pH Objetivo	pH después del ácido cítrico/citrato de sodio adicional	pH Final Ajustado
5	5.5	5.73	5.50
5	6.0	6.24	5.96
5	6.5	6.40	6.50
10	5.5	5.62	5.51
10	6.0	6.12	6.02
10	6.5	6.60	6.60

Una comparación de los valores de ensayo para las muestras autoclavadas y no autoclavadas se muestran en la **Tabla 6**. Los datos indican que el valor del ensayo (%) se mantuvo estable para todos los tiempos de autoclavado estudiados.

Tabla 6. Efecto de Autoclavado en el Ensayo de Producto

		Ensayo (%LC) Seguido del Autoclave (121 °C)			
Prototipo	pH Objetivo	Ensayo Inicial*	30 min	60 min	90 min
Control	N/A	101.0	99.9	100.4	99.5
Amortiguado 5 mM	5.5	101.9	101.4	101.2	100.6
	6.5	101.3	101.6	102.6	101.4
Amortiguado 10 mM	5.5	101.8	100.0	99.2	99.7
	6.5	100.6	99.9	100.3	99.5

* Ensayo de Tiempo Cero, muestra no autoenclavada.

La **Tabla 7** resume el perfil de impurezas, específicamente las cantidades de compuestos **136** y **1269** formados durante la breve exposición a altas temperaturas.

Un degradante oxidante (**Compuesto 136**) se observó a un nivel de 0.13% después de autoclavarse en la muestra de control por 90 minutos. Se encontraron niveles similares en las muestras amortiguadas de pH 5.5 al minuto 90 (0.15% para la muestra de 5 mM y 0.11% para la muestra de 10 mM). Las muestras amortiguadas de pH 6.5 al minuto 90 contenían un nivel ligeramente menor del degradante oxidante (0.05% para la muestra de 5 mM y 0.03% para la muestra de 10 mM).

Bajo las condiciones de este estudio, existe una notable y ligera mejora en la falta de formación del **Compuesto 136** con el amortiguador de 10 mM en comparación al amortiguador de 5 mM.

5 Es importante resaltar que, no se observe epimerización (formación del **Compuesto 1269**) durante el estudio de estrés calórico, comparación (No Detectado (ND) para las formulaciones amortiguadas contra 0.15% en el punto temporal de 90 minutos para el control no amortiguado.

10 **Tabla 7. Perfil de Impurezas después del Autoclavado**

	Perfil de Impurezas después del Autoclavado por 30, 60 o 90 minutos			
Prototipo	pH Objetivo	30 min	60 min	90 min
Control				
136	N/A	0.10	0.10	0.13
1269		ND	0.11	0.15
Amortiguado a 5 mM				
136	5.5	0.06	0.11	0.15
1269		ND	ND	ND
136	6.5	0.02	0.03	0.05
1269		ND	ND	ND
Amortiguado a 10 mM				
136	5.5	0.04	0.08	0.11
1269		ND	ND	ND
136	6.5	0.01	0.02	0.03
1269		ND	ND	ND

La **Tabla 8** resume el pH inicial, ensayo inicial y datos de impureza para cada lote. La tabla incluye muestras de

control no autoclavadas junto con las muestras iniciales T=0 autoclavadas. Las muestras se analizaron para su pH en aproximadamente 3 meses de almacenamiento a condiciones de temperatura ambiente, y para el ensayo y las impurezas después de aproximadamente 4 meses a temperatura ambiente.

Tabla 8. Resumen del Ensayo inicial y Datos de Impurezas – Autoclave contra Sin Autoclave

	Descripción	pH Inicial	Ensayo Inicial % LC	Total de Impurezas % de área	pH	Ensayo %LC	Total de Impurezas % de área
10	Control autoclavado	5.7	101.1	0.79	5.1	101.2	0.93
	Control no autoclavado	6.3	101.0	0.83	5.2	101.4	1.10
	5mM, pH 5.5 autoclavado	5.1	101.6	0.84	5.0	101.5	0.94
15	5mM, pH 6.0 autoclavado	5.4	**	**	5.4	102.0	1.25
	5mM, pH 6.5 autoclavado	5.9	102.9	0.85	5.9	102.3	1.02
	10mM, pH 5.5 autoclavado	5.1	101.5	0.83	5.1	100.6	0.84
	10mM, pH 6.0 autoclavado	5.5	**	**	5.6	99.6	0.84
20	10mM, pH 6.5 autoclavado	6.1	100.7	0.85	6.1	100.2	0.84
	5mM, pH 5.5 no autoclavado	5.1	101.9	0.84	5.1	101.1	0.84
	5mM, pH 6.0 no autoclavado	5.4	**	**	5.4	102.1	1.04
	5mM, pH 6.5 no autoclavado	5.9	101.3	0.85	5.9	102.4	0.96

5

autoclavado						
10mM, pH 5.5 no autoclavado	5.1	101.8	0.88	5.1	100.4	0.84
10mM, pH 6.0 no autoclavado	5.5	**	**	5.5	99.8	0.84
10mM, pH 6.5 no autoclavado	6.1	100.6	0.84	6.1	100.9	0.97

10

El pH de la muestra de control no autoclavada y no amortiguada cayó 1.1 unidades de pH después de 3 meses de almacenamiento a temperatura ambiente y el pH de la muestra de control autoclavada y no amortiguada cayó 0.6 unidades de pH después de 3 meses de almacenamiento a temperatura ambiente

15

El pH de las soluciones amortiguadas no cambió de manera importante (el mayor cambio de pH reportado fue de 0.1 unidades de pH).

Tanto la concentración del amortiguador de 5 como de 10 mM proporcionaron buen control de pH después del autoclavado y almacenamiento.

20

Los datos iniciales (T=0) para el ensayo (%) e impurezas totales a través de los prototipos indicaron un rango consistente de 100.6-102.9% y 0.79-0.85%, respectivamente. Los valores de ensayo de las muestras de los meses T=4 fueron consistentes con las muestras T=0 y no mostraron indicación de degradación. Este también fue el caso para las impurezas

totales.

Los lotes más grandes de una formulación de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina se prepararon con un amortiguador de citrato, y
5 se empacó en un vial de vidrio Tipo I.

Específicamente, la formulación se fabricó al disolver la cantidad requerida de monohidrato de ácido cítrico (USP) y dihidrato de citrato de sodio (USP) en aproximadamente 80% de la cantidad requerida de Agua Estéril para Inyección (SWI) en
10 un contenedor adecuado con a agitador de impulsor estándar a 35-40°C. La cantidad requerida de Sulfobutilo Éter Sódico Betadex (es decir, sulfobutileter- β -ciclodextrina) se agregó a la solución amortiguadora y se mezcló para disolverse. El pH del producto se revisó y ajustó, si se requería, con ácido
15 clorhídrico o hidróxido de sodio a un pH de 6.0 +/- 0.2. La alopregnanolona se agregó a la solución amortiguada de Sulfobutilo Éter Sódico Betadex (es decir, sulfobutileter- β -ciclodextrina) y se mezcló para disolverse con un agitador de alto cizallamiento. El mezclado de alto cizallamiento a 35-
20 40°C continuó hasta que la solución fuera visiblemente clara, indicando que la sustancia del fármaco de alopregnanolona se disolvió. El pH del producto se revisó y ajustó, si se requería, con ácido clorhídrico o hidróxido de sodio para asegurar que el producto tuviera un pH de 6.0 +/- 0.1. La

solución a granel se llevó a volumen final con SWFI y se mezcló. La solución se filtró a través de un pre-filtro de 0.45 µm y se filtró asépticamente a través de filtros estériles adecuados redundantes de 0.2 µm (tal como un Millipore PVDF) en un recipiente de llenado previamente esterilizado. La solución estéril se llenó asépticamente en viales previamente esterilizados, se selló con tapones previamente esterilizados y los tapones se fijaron a los viales con sellos de aluminio rizado (componente descrito en la **Tabla 9**). Los viales llenados se inspeccionaron al 100% para partículas visibles y defectos del cierre del contenedor, se muestreó para las pruebas de liberación y se almacenó a 2-8 °C.

Tabla 9. Configuración de Empaque para las Formulaciones

15	Vial	Número de especificación del vial	
		Descripción del vial	
		Fabricante	
20	Tapón	Número de Especificación del Tapón	PC4078
		Descripción de Tapón	S10-F451 Recubrimiento de Clorobutilo B2-40, Artículo FluroTec 19700021 o 19700022
		Fabricante	West
	Cierre de Cápsula	Descripción del Sello	Sello de Aluminio, 20 mm
		Fabricante	West Pharmaceutical Services
		Color del Sello	N/A*

En la **Tabla 10**, las formulaciones de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina en amortiguador de citrato de 10 mM pH 6 se monitorearon por 6 meses a 40°C/75% RH. El pH, ensayo (por ejemplo, reivindicación de la etiqueta porcentual), cantidad de impurezas y materia particular se registraron.

Tabla 10. Inyección de 5 mg/mL de alopregnanolona en 250 mg/mL SBECD en viales de 20 mL, amortiguador de citrato de 10 mM pH = 6, almacenado a 40°C/75% RH por 6 meses

10

15

Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6
Apariencia		Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta
pH		5.8	5.7	5.8	5.9
Ensayo (%)		99.5	98.8	99.0	98.4
Sustancias Relacionadas por HPLC (% en peso)	136	ND	ND	ND	<0.10
	1269	<0.10	<0.10	<0.10	0.12
Materia Particular	$\geq 10 \mu\text{m}$	76	163	319	38
	$\geq 25 \mu\text{m}$	7	0	12	1

20

En la **Tabla 11**, las formulaciones de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter- β -ciclodextrina en amortiguador de citrato de 10 mM pH 6 se monitorearon por 12 meses a 25°C/60% RH. El pH, ensayo (reivindicación de la etiqueta porcentual), cantidad de impurezas y materia

particular se registraron.

Tabla 11. Inyección de 5 mg/mL de alopregnanolona en 250 mg/mL SBECD en viales de 20 mL, amortiguador de citrato de 10 mM pH = 6, almacenados a 25°C/60% RH por 12 meses

5	Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
	Aspecto		Se Conforma	Se Conforma	Se Conforma	Se Conforma	Se Conforma	Se Conforma
	pH		5.8	5.7	5.8	5.8	5.8	5.8
	Ensayo (%)		99.5	99.5	99.6	97.6	98.6	99.3
	Sustancias Relacionadas	136	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10	por HPLC (% en peso)	1269	<0.10	<0.10	<0.10	0.10	<0.10	0.10
	Materia	≥ 10 μm	76	89	69	66	37	40
	Particular	≥ 25 μm	7	0	1	18	1	4

Ejemplo 4. Esterilización terminal de alopregnanolona para Inyección, 5 mg/mL en 250 mg/mL de ciclodextrina (10 mM amortiguador de citrato, pH 6.0) en viales de 20 mL

Los experimentos se realizaron para demostrar que el proceso de esterilización para la Inyección de Alopregnanolona, 5 mg/mL en 250 mg/mL de Captisol® (amortiguador de citrato 10 mM, pH=6.0, 20mL/vial) proporciona uniformidad de temperatura y muerte biológica durante toda la carga usando el esterilizador de vapor Finn-Aqua, incluida la demostración de que no hay crecimiento de una carga microbiana conocida de *Geobacillus stearothermophilus*.

El protocolo definió y validó el proceso de esterilización y determinó dónde las sondas de carga del esterilizador se colocarían durante la operación rutinaria del producto. Existieron tres (3) corridas del esterilizador de carga máxima y tres (3) corridas del esterilizador de carga mínima para cada tamaño de vial usando el esterilizador de vapor Finn-Aqua, Modelo 91515-DP-RP-GMP-S7, No. de Serie C0A41043. El esterilizador de vapor Finn-Aqua era una unidad de doble compuerta controlada por un Controlador Lógico Programable (PLC) Siemens Simatic S7-300. El esterilizador se operó desde la interfaz de usuario, Panel de Operador OP27. Las dimensiones de la cámara interna fueron de (w x h x d) 93.98 cm x 157.94 cm x 157.94 cm (37pulg x 61pulg x 61pulg), para un volumen interno total de 2123.76 lts (75 pies cu.). Había un solo carro, que podría ser equipado con hasta 15 estantes. Cada estante alojaba 8 bandejas de viales (cada bandeja alojaba 162 - viales de 20mL). El "valor D" se refiere al tiempo requerido en la temperatura (T) para reducir una población microbiana específica al 90%, o, al tiempo requerido para el número de sobrevivientes para reducirse por un factor de 10 (1 log).

El tamaño de lote de autoclave máximo de 259 L alojaba aproximadamente 12,690 viales. La carga validación mínima fue de 3 L, con base al tamaño de lote de autoclave mínimo de una

sola bandeja.

El producto se llenó asépticamente dentro del núcleo estéril de una instalación de fabricación, lo que se apoyó por una simulación del proceso aséptico (relleno de medios).

5 Estas evaluaciones del proceso aséptico validaron que el producto tenía un nivel de aseguramiento de esterilidad (SAL) de 10^{-3} . La carga biológica se midió en muestras tomadas después del llenado y antes de la esterilización terminal. Se anticipó para medir cero (0) CFU/10 mL con y nivel de alerta
10 de >1 CFU/10 mL.

La validación se corrió usando un tiempo de permanencia igual al tiempo de permanencia estándar propuesto para demostrar la habilidad del proceso para realizar una reducción de 8 log del reto de esporas (6 logs + un factor de
15 seguridad de 2-log). El valor D del producto se había determinado en 3.5 minutos para el vial de 20 mL y 4.5 para el vial de 50 mL. A fin de alinear ambos tamaños de los viales con un ciclo, el mayor valor D se eligió. Asumiendo que la eliminación completa de BI requiere 6 logs de
20 reducción, el tiempo de exposición (matado) propuesto resultante para el ciclo de validación sería:

$$T_{eliminación} = D * [(\log N_0) + 2] = 4.5 * [\log(5 \times 10^6) + 2] = 39.15 \text{ min}$$

Como tal, el ciclo de validación se determinó en:

Exposición Tiempo Exp

Propuesta: (min): 40 min Temp: 122.2°C ± 1.0°C

El tiempo calculado que resultó en decimal se redondeó
 5 al siguiente minuto. Adicionalmente, a fin de mantener la
 temperatura del producto arriba de los 121.1°C para la
 esterilización, el punto de ajuste del esterilizador durante
 la exposición fue de 122.2°C.

La eficacia del proceso de esterilización se determinó
 10 por uniformidad de la temperatura y demostración de al menos
 una reducción de 6-log del conteo de esporas viable de *G.*
stearothermophilus, hubo un pico en 1×10^6 a 5×10^6 esporas por
 vial. Con base a la demostración exitosa del matado biológico
 durante el ciclo de validación, el tiempo de exposición del
 15 ciclo de producción tendría un tiempo de exposición de 40
 minutos (en la temperatura de exposición validada de 122.2°C
 ± 1.0°C), para corresponder con el tiempo de exposición
 requerido calculado del producto inoculado determinado
 durante el valor D. Para el tamaño del vial de 20 mL, tres
 20 (3) corridas del esterilizador de carga completa experimental
 se ejecutaron que consistieron en un tiempo de exposición de
 10 minutos, 15 minutos, y 20 minutos. Una vez que estas tres
 (3) corridas experimentales se habían completado, la corrida
 óptima se eligió y verificó al ejecutar dos (2) corridas

adicionales del esterilizador.

La validación consistió en dos partes. Tres (3) corridas del esterilizador de carga máxima se condujeron con dispositivos de medición de temperatura y los indicadores biológicos se distribuyeron a lo largo de la cámara con un énfasis en las ubicaciones determinadas de los ciclos de la cámara vacía realizados durante la recualificación de autoclave anual (las ubicaciones de los indicadores biológicos se colocarán en la misma ubicación para cada ciclo). Tres (3) ciclos del esterilizador de carga mínima se corrieron usando una (1) bandeja ubicada en el estante superior de la cámara (el esterilizador se cargó consistentemente del estante superior de la cámara, por lo tanto, cualquier carga del esterilizador con menos del máximo número de bandejas siempre tendría bandejas en el estante superior del esterilizador).

Un Indicador Biológico (BI) se colocó junto a cada revisión de sonda de carga/sonda de penetración (LPC/PP). El término sonda como se usa en esta sección se refiere a un dispositivo de medición de temperatura. Todas las sondas de penetración, sondas de carga del esterilizador, sondas de revisión de la sonda de carga e Indicadores Biológicos se colocaron en viales que contenían la formulación del producto; el resto de la carga se compuso de viales que

contenían una cantidad equivalente de agua. El uso de viales de agua era aceptable ya que la formulación del producto era una solución acuosa y sus propiedades térmicas eran esencialmente idénticas al agua pura.

5 **Prueba de Desafío - Carga Mínima y Máxima de la Cámara**

Objetivo: Demostrar la uniformidad de la temperatura y el matado biológico a lo largo de la carga del vial.

Criterios de Aceptación:

1) Todos los Indicadores Biológicos (BIs) expuestos no
10 muestran crecimiento.

2) Todos los controles positivos deben mostrar crecimiento al final de la incubación.

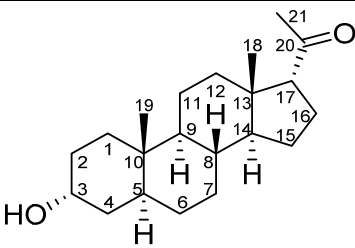
3) Todos los controles negativos deben dar negativo para el crecimiento al final de la incubación.

15 4) Todas las Sondas de Penetración y Sondas de Verificación de la Sonda de Carga deben mantenerse en un rango de temperatura de $122.2^{\circ}\text{C} \pm 1.0^{\circ}\text{C}$ durante la exposición.

Ejemplo 5. Datos de Caracterización para el Compuesto 1269.

20 Asignaciones RMN de ^1H y ^{13}C para **1269** se proporcionaron en la **Tabla 12.**

Tabla 12. Asignaciones NMR de ^1H y ^{13}C para 1269 (CDCl_3)

Estruc-tura						
Posición	δ_{H} (ppm)	Multiplicidad ¹ J_{H} (Hz)	Conteo de Proton es	δ_{C} (ppm)	Correlación gHSQC ^1J	Correlación gHMBC ^{23}J
1	1.43	om	1 H	32.36	32.36-1.43	32.36-0.76: $^3J_{\text{C}_1-\text{H}_{19}}$
	1.27	om	1 H		32.36-1.27	
2	1.64	om	2 H	29.17	29.17-1.64	-
3	4.02	quinteto br, $J = 2.4$ Hz	1 H	66.64	66.64-4.02	-
3a	1.30	br s	1 H	-	-	-
4	1.50	om	1 H	36.08	36.08-1.50	-
	1.38	om	1 H		36.08-1.38	
5	1.50	om	1 H	39.16	39.16-1.50	39.16-0.76: $^3J_{\text{C}_5-\text{H}_{19}}$
						39.16-1.43: $^3J_{\text{C}_5-\text{H}_1}$
6	1.16	om	2 H	28.72	28.72-1.16	-
						-
7	1.68	om	1 H	32.41	32.41-1.68	1.01-50.55: $^3J_{\text{H}_7-\text{C}_{14}}$
	1.01	m	1 H		32.41-1.01	
8	1.30	om	1 H	35.91	35.91-1.30	-
9	0.72	ddd, $J = 12.5, 10.2, 4.1$ Hz	1 H	53.77	53.77-0.72	53.77-0.76: $^3J_{\text{C}_9-\text{H}_{19}}$
						53.77-1.13: $^3J_{\text{C}_9-\text{H}_{12}}$
10	-	-	-	36.28	-	36.28-0.76: $^2J_{\text{C}_{10}-\text{H}_{19}}$
11	1.58	om	1 H	20.91	20.91-1.58	20.91-1.13: $^2J_{\text{C}_{11}-\text{H}_{12}}$
	1.28	om	1 H		20.91-1.28	20.91-0.72: $^2J_{\text{C}_{11}-\text{H}_9}$
12	1.73	om	1 H	35.57	35.57-1.73	35.57-2.78: $^3J_{\text{C}_{12}-\text{H}_{17}}$
	1.13	om	1 H		35.57-1.13	35.57-0.90: $^3J_{\text{C}_{12}-\text{H}_{18}}$
13	-	-	-	46.01	-	46.01-2.78: $^2J_{\text{C}_{13}-\text{H}_{17}}$ 46.01-0.90: $^2J_{\text{C}_{13}-\text{H}_{18}}$

14	1.25	om	1 H	50.55	50.55-1.25	50.55-0.90: $^3J_{C_{14}-H_{18}}$ 50.55-2.78: $^3J_{C_{14}-H_{17}}$
15	1.78	om	1 H	26.06	26.06-1.78	26.06-2.78: $^3J_{C_{15}-H_{17}}$
	1.20	om	1 H		26.06-1.20	
16	1.90	om	1 H	24.47	24.47-1.90	24.47-2.78: $^2J_{C_{16}-H_{17}}$
	1.70	om	1 H		24.47-1.70	
17	2.78	dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz	1 H	61.59	61.59-2.78	61.59-0.90: $^3J_{C_{17}-H_{18}}$ 61.59-2.12: $^3J_{C_{17}-H_{21}}$
18	0.90	s	3 H	21.15	21.15-0.90	21.15-2.78: $^3J_{C_{18}-H_{17}}$
19	0.76	s	3 H	11.33	11.33-0.76	11.33-0.72: $^3J_{C_{19}-H_9}$
20	-	-	-	212.96	-	212.96-2.12: $^2J_{C_{20}-H_{21}}$ 212.96-2.78: $^2J_{C_{20}-H_{17}}$
21	2.12	s	3 H	32.99	32.99-2.12	-

¹H cambios químicos para resonancias superpuestas (multiplete superpuesto) son de datos HSQC

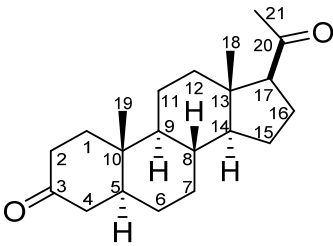
El análisis LC-MS de **1269** se representa en la **FIGURA 6** y **Tabla 13.**

Tabla 13. Asignaciones de Espectroscopia de Masas del Compuesto 1269

Identidad	Masa
[M+H] ⁺	303.36
[M+H-H ₂ O] ⁺	285.36
[M+H+MeOH] ⁺	335.41
[2M+H] ⁺	605.70

Ejemplo 6. Datos de Caracterización para el Compuesto 136

Tabla 14. Asignaciones NMR de Protones y Carbono para el Compuesto 136 (CDCl₃)

Estruc- tura						
Posición	δ_H (ppm)	Multiplicidad ¹ J_H (Hz)	Conteo de Proton es	δ_C (ppm)	Correlación gHSQC ^1J	Correlación gHMBC $^2,3J$
1	2.03 1.36	o m o m	1 H 1 H	38.73	38.73-2.03 38.73-1.36	38.73-1.02: $^3J_{C_1-H_{19}}$
2	2.39 2.30	m o m	1 H 1 H	38.32	38.32-2.39 38.32-2.30	-
3	-	-	-	212.01	-	212.-01-2.39: $^2J_{C_3-H_2}$ 212.-01-2.27: $^2J_{C_3-H_4}$
4	2.27 2.09	t, $J = 14.2$ Hz o m	1 H 1 H	44.83	44.83-2.27 44.83-2.09	-
5	1.54	m	1 H	46.85	46.85-1.55	46.85-1.02: $^3J_{C_5-H_{19}}$ 46.85-2.27: $^3J_{C_5-H_4}$
6	1.32	o m	2 H	29.01	29.01-1.32	29.01-1.72: $^2J_{C_6-H_7}$ 29.01-0.94: $^2J_{C_6-H_7}$ 29.01-2.27: $^2J_{C_6-H_4}$
7	1.72 0.94	m m	1 H 1 H	31.83	31.83-1.72 31.83-0.94	31.83-1.17: $^2J_{C_7-H_{14}}$
8	1.43	o m	1 H	35.55	35.55-1.43	-
9	0.79	m	1 H	53.85	53.85-0.79	53.85-1.02: $^3J_{C_9-H_{19}}$
10	-	-	-	35.87	-	35.87-2.27: $^3J_{C_{10}-H_4}$ 35.87-1.02: $^2J_{C_{10}-H_{19}}$
11	1.65 1.39	o m o m	1 H 1 H	21.62	21.62-1.65 21.62-1.39	21.62-0.79: $^2J_{C_{11}-H_9}$ 21.62-2.04: $^2J_{C_{11}-H_{12}}$
12	2.04 1.44	o m o m	1 H 1 H	39.12	39.12-2.04 39.12-1.44	39.12-2.53: $^3J_{C_{12}-H_{17}}$ 39.12-0.64: $^3J_{C_{12}-H_{18}}$
13	-	-	-	44.36	-	44.36-2.53: $^2J_{C_{13}-H_{17}}$ 44.36-0.64: $^2J_{C_{13}-H_{18}}$

14	1.17	om	1 H	56.64	56.64-1.17	56.64-2.53: $^3J_{C_{14}-H_{17}}$ 56.64-0.64: $^3J_{C_{14}-H_{18}}$
15	1.69	om	1 H	24.60	24.60-1.69	24.60-1.17: $^2J_{C_{15}-H_{14}}$
	1.23	om	1 H		24.60-1.39	24.60-1.65: $^2J_{C_{15}-H_{16}}$
16	2.17	m	1 H	23.02	23.02-2.17	23.02-2.53: $^2J_{C_{16}-H_{17}}$
	1.65	om	1 H		23.02-1.65	209.66-2.53: $^3J_{H_{16}-C_{20}}$
17	2.53	t, $J=9.0$ Hz	1 H	63.92	63.92-2.53	63.92-0.64: $^3J_{C_{17}-H_{18}}$
18	0.64	s	3 H	13.63	13.63-0.64	13.63-2.53: $^3J_{C_{18}-H_{17}}$
19	1.02	s	3 H	11.65	11.65-1.02	11.65-0.79: $^3J_{C_{19}-H_9}$
20	-	-	-	209.66	-	209.66-2.12: $^2J_{C_{20}-H_{21}}$
						209.66-2.53: $^2J_{C_{20}-H_{17}}$
21	2.12	s	3 H	31.70	31.70-2.12	-

¹H cambios químicos para resonancias superpuestas (o m) se tomaron de datos HSQC.

El análisis LC-MS de **136** se representa en la **FIGURA 7** y **Tabla 15**.

Tabla 15. Asignaciones de la Espectroscopía de Masa de 136

Identidad	Masa
[M+H] ⁺	317.33
[M+H+CH ₃ CN] ⁺	358.49
[2M+H] ⁺	633.71

Ejemplo 6. Estabilidad del pH de las Formulaciones de Alopregnanolona en SBECD

Una formulación de alopregnanolona (5 mg/mL) en 250 mg/mL de sulfobutileter-β-ciclodextrina se preparó a diferentes valores de pH, y se empacó en un vial de vidrio Tipo I. El ensayo de la formulación se midió después de 12 semanas a 40°C (FIGURA 8A). El ensayo de la formulación se midió

después de 12 semanas a 60°C (FIGURA 8B).

Ejemplo 7. Comparación de los Efectos de Diferentes

Amortiguadores

Las FIGURAS 3A-3B representan la pureza de la formulación
 5 medida después de 12 semanas a 40°C en Amortiguador de
 Fosfato. Las FIGURAS 4A-4B representan la pureza de la
 formulación medida después de 12 semanas a 40°C en
 Amortiguador de citrato. Las FIGURAS 5A-5B representan la
 formación de **136** sobre el tiempo a 40°C y 60°C en varias
 10 soluciones amortiguadoras.

Ejemplo 8. Estabilidad de la formulación de alopregnanolona

en Temperaturas Frías

La estabilidad de una formulación de 5 mg/mL de
 alopregnanolona en 250 mg/mL SBECD en un amortiguador de
 15 citrato de 10 mM pH = 6, se almacenó a 2-8°C por 12 meses.
 Los datos del estudio de estabilidad se muestran en la **Tabla**
16.

Tabla 16. Estabilidad de la Formulación para la Formulación

de Alopregnanolona Almacenada a 2-8°C por 12 meses

20

Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Aspecto		Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta	Se Ajusta
pH		5.8	5.7	5.8	5.8	5.8	5.8
Ensayo (%)		99.5	99.2	99.1	98.2	98.8	97.5
Sustancias	136	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Prueba		Inicial	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
Relacionadas por HPLC (% en peso)	1269	<0.10	<0.10	<0.10	0.10	<0.10	<0.10
Materia	≥ 10 μm	76	69	38	214	25	163
Particular	≥ 25 μm	7	0	3	16	1	34

5

10

15

20