

NOVEDAD DE LA INVENCION

Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo,
10 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
15 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; o

la solución amortiguadora está presente en una concentración de al menos 0.1 mM; o

la solución permanece sustancialmente libre (por
20 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.

2. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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.

3. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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).

4. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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.

5. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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 0°C hasta alrededor de 45°C (por ejemplo, entre alrededor de 0°C hasta alrededor de 30°C, 5 entre alrededor de 15°C hasta alrededor de 25°C).

6. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora en la solución está presente en una concentración desde alrededor de 5 hasta 100 mM (alrededor de 10 1 hasta 50 mM, alrededor de 1 hasta 20 mM, alrededor de 5 hasta 10 mM).

7. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora en la solución está presente en una 15 concentración desde alrededor de 0.1 hasta alrededor de 20 mM.

8. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora en la solución está presente en una 20 concentración de alrededor de 0.1, alrededor de 0.5, alrededor de 1.67, o alrededor de 3.3 mM.

9. La solución acuosa de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución es adecuada para uso parenteral.

10. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución es homogénea.

11. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el esteroide neuroactivo se selecciona
5 de pregnanolona, ganaxolona, alfadalona, alfaxalona, y alopregnanolona.

12. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el esteroide neuroactivo es alopregnanolona.

10 13. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el esteroide neuroactivo es un estrol.

14. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el ensayo del esteroide neuroactivo disminuye menos que 10% durante el almacenamiento por 1, 2,
15 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, $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$).

15. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución tiene un valor de ensayo (%) de $100 \pm 10\%$.

20 16. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución es químicamente estable.

17. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución es físicamente estable.

18. La solución de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizada porque la solución es estable al pH.

19. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución incluye menos que 0.5% p/p (por ejemplo, menos que 0.5, 0.4, 0.3, 0.2 % p/p) de un degradante de un esteroide neuroactivo, por ejemplo, alopregnanolona.

20. La solución de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el degradante es un producto oxidativo del esteroide neuroactivo (por ejemplo, producto oxidativo de alopregnanolona, **136**).

21. La solución de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque el degradante es un epímero del esteroide neuroactivo (por ejemplo, epímero de alopregnanolona, **1269**).

22. La solución de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada porque la cantidad de degradante del esteroide neuroactivo (por ejemplo, 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.

23. La solución de conformidad con la reivindicación 19,

caracterizada porque 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.

24. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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, 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.

25. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es desde 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 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.

26. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución está entre 0°C y 45°C.

27. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución está entre 0°C y 30°C.

28. La solución de conformidad con la reivindicación 1,

caracterizada porque la solución está a temperatura ambiente (por ejemplo, 15-25°C).

29. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución está desde 110 hasta 150°C
5 (por ejemplo, 121 hasta 123°C).

30. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora se selecciona de una solución amortiguadora ácida, básica, o neutra.

31. La solución de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizada porque la solución amortiguadora se selecciona de una solución amortiguadora ácida o neutra.

32. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora tiene un pKa de alrededor de 2 hasta alrededor de 9.

15 33. La solución de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la solución amortiguadora comprende un ácido monoprótico.

34. La solución de conformidad con la reivindicación 31, caracterizada porque la solución amortiguadora comprende un
20 ácido poliprótico (por ejemplo, citrato).

35. La solución de conformidad con la reivindicación 30, caracterizada porque 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.

36. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora es una solución de una o más sustancias (por ejemplo, una sal de un
5 ácido débil y una base débil; una mezcla de un ácido débil y una sal del ácido débil con una base fuerte).

37. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora se selecciona de ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinaetansulfónico (HEPES),
10 ácido 2-{[tris(hidroximetil)metil]amino}etansulfónico (TES), ácido 3-(N-morfolino)propanesulfónico (MOPS), piperazina-N,N'-bis(ácido 2-etansulfónico) (PIPES), ácido dimetilarsínico (cacodilato), Citrato (por ejemplo, citrato de sodio salino), ácido 2-(N-morfolino)etansulfónico (MES),
15 fosfato (por ejemplo, PBS, D-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), Bicine, Bis-Tris, Borato, ácido N-ciclohexil-3-aminopropansulfónico (CAPS), Glicina, ácido 3-[4-(2-Hidroxietil)-1-piperazinil]propansulfónico (HEPPS o EPPS),
20 ácido N-[Tris(hidroximetil)metil]-3-aminopropansulfónico, ácido [(2-Hidroxil-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-(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-hidroxil-1-propansulfónico (TAPSO), Piperazina-N,N'-bis(ácido 2-hidroxipropansulfónico) (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.

38. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora está en un pH adecuado para inyección (por ejemplo, seguro, tolerable, no irritante).

39. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora está dentro de su intervalo de capacidad de amortiguación efectiva.

40. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución amortiguadora es citrato.

41. La solución de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la solución de amortiguadora de citrato

está presente en una concentración de alrededor de 1 hasta alrededor de 100 mM o más.

42. La solución de conformidad con la reivindicación 40, caracterizada porque la solución de amortiguadora de citrato
5 está presente en una concentración de 5, 10, 20, 50, 100 mM o más.

43. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es alrededor de 3 hasta alrededor de 9.

10 44. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es alrededor de 5 hasta alrededor de 9.

45. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es alrededor de 4.5
15 hasta alrededor de 7.0.

46. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es alrededor de 5.0 hasta alrededor de 6.5.

47. La solución de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizada porque 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.

48. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el esteroide neuroactivo está formulado

con 2.5, 5, 6, 7.5, 10, 15, 20, 30% p/v o más de sulfobutiléter- β -ciclodextrina.

49. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la relación molar de esteroide
5 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.

50. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la relación molar de esteroide
10 neuroactivo a sulfoalquiléter- β -ciclodextrina es alrededor de 0.1, 0.05, 0.03, 0.02, 0.01, 0.008, 0.005 o menos.

51. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente comprende un tensoactivo.

52. La solución de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizada porque adicionalmente comprende un agente quelante.

53. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque adicionalmente comprende un conservador.

54. La solución de conformidad con la reivindicación 1
20 caracterizada porque también contiene un agente isotonizante en una cantidad para obtener isotonicidad.

55. La solución de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la solución se esteriliza por tratamiento térmico.

56. Una solución acuosa farmacéuticamente aceptable, caracterizada porque comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) un esteroide neuroactivo, una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una 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; 1, 2, 3 años o más).

57. Un método para preparar una solución estable caracterizada porque comprende alopregnanolona, el método caracterizado porque comprende poner en contacto alopregnanolona con una solución acuosa farmacéuticamente aceptable que comprende (por ejemplo, que consiste esencialmente de, que consiste de) una sulfobutil éter beta ciclodextrina y una solución amortiguadora.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque 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 hasta alrededor de 45°C).

59. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la solución está a temperatura ambiente

(por ejemplo, 35-45°C).

60. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la solución es químicamente estable.

61. El método de conformidad con la reivindicación 57,
5 caracterizado porque la solución es esterilizada en autoclave (por ejemplo, sometida a ciclos de esterilización térmica, por ejemplo, sometida a al menos 10 (por ejemplo, al menos 15, 20, 30, 40 minutos) de calor (por ejemplo, desde 110 hasta 150°C (por ejemplo, 121 hasta 123°C)).

10 62. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la solución está desde 110 hasta 150°C (por ejemplo, 121 hasta 123°C).

63. La solución de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque la cantidad de degradante del esteroide
15 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.

64. Una solución acuosa farmacéuticamente aceptable,
20 caracterizada porque 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 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 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 que 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.

65. Un método de administración parenteral, el método caracterizado porque 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.

66. El método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la primera solución se diluye con dos

partes de diluyente a una primera parte de solución.

67. El método de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque la primera solución se diluye con nueve partes de diluyente a una primera parte de solución

5 68. Un método para preparar una solución acuosa, caracterizado porque 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
10 (por ejemplo, por homogenización de corte alto) 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 micra o más de diámetro).

15 69. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque la solución se mezcla con un método o dispositivo de mezclado adecuado.

70. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque el dispositivo de mezclado es un
20 mezclador de impulsor de alto corte, mezclador de estator rotor, homogeneizador, dispositivo ultrasónico, o microfluidizador.

71. El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque el mezclador de estator rotor gira a

2,000 hasta 18,000 rpm.

72. El método de conformidad con la reivindicación 70, caracterizado porque el homogeneizador funciona a 70.3 hasta 351.5 kg/cm² (1000 hasta 5000 psi).

5 73. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque la solución se mezcla por dispositivo de mezclado de corte alto adecuado tal como dispositivo de rotor/estator, un homogeneizador, microfluidizador o dispositivo de sonicación.

10 74. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque el dispositivo de mezclado de corte alto (por ejemplo, un rotor/estator, homogeneizador, microfluidizador o dispositivo de sonicación usa montajes de corte alto en línea).

15 75. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque el método se usa por un periodo de tiempo adecuado para alcanzar la solubilización (por ejemplo, al menos 15, 30, 60 o más minutos).

20 76. El método de conformidad con la reivindicación 68, caracterizado porque la solución se diluye con un diluyente, por ejemplo, para producir una mezcla.

77. Un recipiente cerrado, caracterizado porque 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 (por ejemplo, que comprende más de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 5 99.1, 99.5, 99.98, 99.99% de un gas inerte (por ejemplo, nitrógeno, argón).

78. El recipiente cerrado de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque la capa gaseosa comprende menos que 21, 20, 17, 15, 12, 10, 8, 5, 3, 1, 0.5, 10 0.2, 0.1, 0.05% de gas de oxígeno (por ejemplo, libre de gas de oxígeno).

79. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el recipiente comprende un vial, tope, o un sello superior.

15 80. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el recipiente es una jeringa prellenada.

81. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el recipiente es un recipiente de 20 vidrio.

82. El recipiente de conformidad con la reivindicación 77, caracterizado porque el recipiente es un recipiente de plástico.

83. El recipiente de conformidad con la reivindicación

77, caracterizado porque el recipiente de plástico y niveles de oxígeno bajo se proporcionan por una envoltura (por ejemplo bolsa laminada de aluminio).

84. Un método para tratar un sujeto (por ejemplo, un
5 sujeto que padece de una enfermedad o trastorno descrito en la presente (por ejemplo, depresión (por ejemplo, depresión posparto), el método caracterizado porque comprende administrar una solución acuosa o mezcla descrita en la presente (por ejemplo, una solución acuosa de conformidad con
10 la reivindicación 1), tratando así un sujeto.