

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 974 259**

51 Int. Cl.:

C07C 211/35 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

C07C 65/11 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2020 PCT/CN2020/071404**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020 WO20143762**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2020 E 20739053 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2023 EP 3908570**

54 Título: **Pamoato de ketamina y su uso**

30 Prioridad:

11.01.2019 US 201962791058 P
09.07.2019 US 201962871763 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
26.06.2024

73 Titular/es:

ALAR PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
Rm. 312, 3F., No. 19, Keyuan Rd, Xitun Dist
Taichung City, Taiwan 40763, TW

72 Inventor/es:

LIN, TONG-HO;
WEN, YUNG-SHUN;
CHEN, CHIA-HSIEN y
CHANG, WEI-JU

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 974 259 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

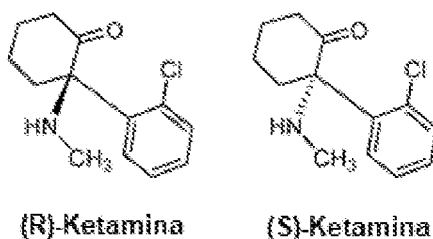
Pamoato de ketamina y su uso

Campo técnico

La presente divulgación se refiere al campo de la química médica. Más específicamente, la presente divulgación se refiere a sales de ketamina en forma cristalina o amorfa, y a usos farmacéuticos de las mismas.

ANTECEDENTES

La ketamina es una mezcla racémica que contiene cantidades iguales de *S*-ketamina y *R*-ketamina, que también se denominan *isómero S* e *isómero R* de la ketamina y están representados por las siguientes fórmulas:



La ketamina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Su característica farmacodinámica se informa como anestésico, analgésico o antidepresivo, y también es relevante para tratar algunas enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como la patogénesis asociada con la excitotoxicidad mediada por NMDAR y los efectos neurodegenerativos inflamatorios, que incluyen la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, el accidente cerebrovascular y la lesión cerebral traumática (LCT), y la esclerosis múltiple (EM) [1-3].

La ketamina se ha utilizado como anestésico y antidepresivo. Además, también tiene una característica específica de inicio rápido, que puede mejorar los síntomas depresivos en las 24 horas siguientes al tratamiento. Por ejemplo, *R,S*-ketamina HCl se ha comercializado desde 1970 como Ketalar inyectable (Pfizer) para uso anestésico. Además, un producto intranasal de *S*-ketamina HCl, pulverizador nasal Spravato, ha sido aprobado por la FDA en 2019 para la depresión resistente al tratamiento (TRD).

En la actualidad, la ketamina (incluidos el *isómero S* y el *isómero R*) no sólo es conocida por su uso anestésico, analgésico, antidepresivo y antiinflamatorio [4], sino que es uno de los fármacos que han atraído la atención para los trastornos depresivos mayores (TDM), TDM con riesgo inminente de ideación suicida, TRD, trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático (en adelante, TEPT), el trastorno del espectro autista, el tinnitus, la migraña crónica refractaria, el asma, la ansiedad, los trastornos por consumo de sustancias, el trastorno por consumo de alcohol, los trastornos de la conducta alimentaria, el estado epiléptico refractario y la isquemia cerebral mediante investigaciones clínicas o no clínicas [5-23].

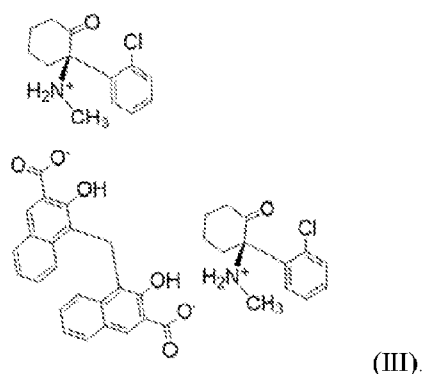
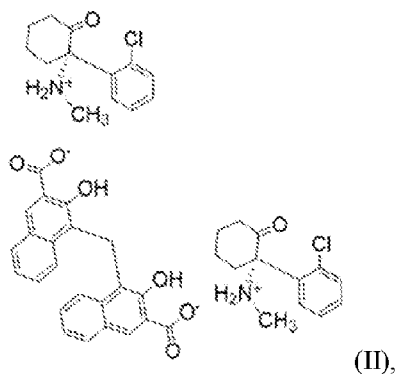
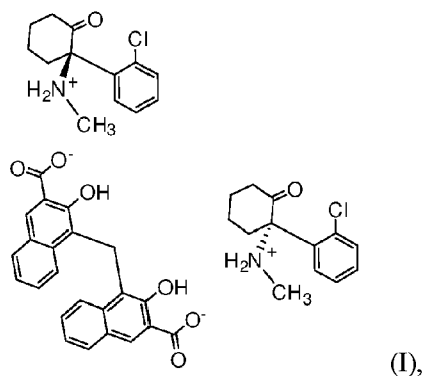
Sin embargo, la ketamina tiene problemas de efectos secundarios que incluyen síntomas psicóticos como alucinaciones, delirios, dependencia y responsabilidad de abuso. Se han observado efectos adversos clínicos, entre los que se incluyen efectos psicóticos como disociación, trastornos del sistema nervioso como mareos y sedación, deterioro cognitivo y de la memoria, efectos periféricos directos o indirectos como taquicardia, depresión respiratoria leve hipertensión, palpitaciones, efectos musculoesqueléticos (mioclonía, contracciones, espasmos, ataxia, fasciculación) y complicaciones urológicas (disuria, aumento de la frecuencia y urgencia miccional, incontinencia, dolor, hematuria y cistitis ulcerosa) [4, 24]. La mayor incidencia de efectos adversos son los trastornos psiquiátricos y del sistema nervioso, incluidas la disociación y la sedación [4]. Además, los efectos toxicológicos en animales relacionados con la ketamina incluyen neurotoxicidad, toxicidad vesical y renal, y toxicidades relacionadas con el corazón [25]. El documento CN 106 562 952 desvela el uso de ketamina o *S*-(+)-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas y escitalopram en el tratamiento de trastornos depresivos mayores.

Por lo tanto, es un objeto de la presente divulgación proporcionar una composición farmacéutica que sea segura para los pacientes y proporcione eficazmente un efecto terapéutico sin afectar negativamente a las funciones corporales de los pacientes.

SUMARIO

En vista de lo anterior, la presente divulgación proporciona sales de pamoato de ketamina y polimorfos de las mismas. En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina tiene una estequiometría de 2:1 de ketamina a pamoato. En otra realización, la ketamina puede ser *S*-ketamina, *R*-ketamina o *R,S*-ketamina (una mezcla racémica que contiene cantidades iguales de *S*-ketamina y *R*-ketamina).

En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina es pamoato de *R*, *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina, o pamoato de *R*-ketamina, que están representados por las siguientes Fórmulas (I), (II), y (III), respectivamente:



En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina puede ser amorfa o cristalina. En otra realización, la forma cristalina de la sal de pamoato de ketamina está representada por un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende uno o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 y 30,3 ($\pm 0,2$ 2θ).

En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina es pamoato de *R*, *S*-ketamina en forma cristalina representada por un patrón XRPD que comprende uno o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 8,6, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 y 36,6 ($\pm 0,2$ 2θ).

En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina es pamoato de *S*-ketamina en forma cristalina representada por un patrón XRPD que comprende uno o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm 0,2$ 2θ).

En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina es pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina representada por un patrón XRPD que comprende uno o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7,

12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm$ 0,2 2 θ).

En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina está en forma cristalina representada por un patrón XRPD sustancialmente de acuerdo con el patrón mostrado en la FIG. 2A, FIG. 2B, o FIG. 2C.

- 5 En una realización de la presente divulgación, la sal de pamoato de ketamina tiene una pureza superior al 95%. En otra realización, la sal de pamoato de ketamina tiene una pureza superior al 99%, tal como 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% y sustancialmente 100%.

- 10 La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica aplicable a la administración de antidepresivos, antiinflamatorios, anestésicos y analgésicos. En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica comprende la anterior sal de pamoato de ketamina y un excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica se utiliza para tratar una enfermedad del SNC, en la que se administra una cantidad eficaz de la composición farmacéutica a un individuo necesitado de dicho tratamiento.

- 15 En una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica se utiliza para anestesiarse a un individuo que lo necesite, administrándose al individuo una cantidad eficaz de la composición farmacéutica.

En una realización de la presente divulgación, el tratamiento de la enfermedad del SNC dura al menos 10 días tras la administración de la composición farmacéutica. En otra realización, la composición farmacéutica puede proporcionar efectos antidepresivos, antiinflamatorios, anestésicos o analgésicos que duren al menos aproximadamente 10 días.

- 20 En la presente divulgación, se proporciona una sal de pamoato de ketamina y un polimorfo de la misma, que puede utilizarse como antidepresivo, agente antiinflamatorio, anestésico o analgésico con la seguridad mejorada que la ketamina o el HCl de ketamina, y por lo tanto podría superar las restricciones de aplicación de la ketamina. Por lo tanto, las sales de ketamina y los polimorfos de la misma proporcionados en la presente divulgación tienen excelentes propiedades para aplicaciones farmacéuticas.

25 Breve descripción de los dibujos

La presente divulgación puede comprenderse mejor leyendo las siguientes descripciones de las realizaciones, con referencia a los dibujos adjuntos.

Las FIGS. 1A y 1B ilustran imágenes de microscopio de cristalino y amorfo de *R*, sales de pamoato de 5-ketamina, respectivamente.

- 30 Las FIGS. 2A a 2F ilustran los patrones de difracción de polvo de rayos X de pamoato de *R*, *S*-ketamina, pamoato de 5-ketamina y pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina (FIGS. 2A a 2C) o amorfa (FIGS. 2D a 2F), respectivamente.

Las FIGS. 3A a 3C ilustran los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H de pamoato de *R*, de *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina, respectivamente.

- 35 Las FIGS. 4A y 4B ilustran los espectros de resonancia magnética nuclear ^{13}C de pamoato de *S*-ketamina y del pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina, respectivamente.

Las FIGS. 5A a 5E ilustran el espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FT) de pamoato de *S*-ketamina y de pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina (FIGS. 5A y 5B) o amorfa (FIGS. 5C y 5D), y pamoato de *R*, *S*-ketamina en forma amorfa (FIG. 5E), respectivamente.

- 40 Las FIGS. 6A a 6F ilustran los patrones de calorimetría diferencial de barrido de pamoato de *R*, *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina en forma cristalina (FIGS. 6A a 6C) o amorfa (FIGS. 6D a 6F), respectivamente.

Las FIGS. 7A a 7C ilustran los resultados del análisis por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) de la forma cristalina de pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina, y de la forma amorfa de pamoato de *R*, *S*-ketamina, respectivamente.

- 45 La FIG. 8 es un diagrama que ilustra el protocolo del modelo animal de depresión inducida por dexametasona (DEX) para evaluar los efectos antidepresivos del HCl de ketamina (KET), pamoato de *R*, *S*-ketamina (KEP), pamoato de *S*-ketamina (S-KEP) y pamoato de *R*-ketamina (R-KEP). A los ratones ICR se les inyectó por vía intraperitoneal solución salina o DEX en los días postnatales 1 a 3 (P1-P3) con dosis decrecientes de 0,5 mg/kg, 0,3 mg/kg y 0,1 mg/kg, respectivamente. Los fármacos para cada grupo o la solución salina se administraron por vía subcutánea en el día posnatal 35, P35 (es decir, el día de dosificación 0, D0), y la prueba de natación forzada (FST) se llevó a cabo el día de dosificación 1 (D1, P36) y el día de dosificación

10 (P45) después de la administración del fármaco. También se evaluó el comportamiento de sedación mediante una escala de valoración de la sedación desde el momento inmediatamente posterior a la inyección hasta el día 14 (P49) después de la administración del fármaco.

La FIG. 9 es un gráfico que muestra los efectos antidepresivos del HCl de ketamina (KET), *R, S-pamoato de ketamina* (KEP), *pamoato de S-ketamina* (S-KEP) y *pamoato de R-ketamina* (R-KEP) mediante la prueba de natación forzada (FST) el día 1 y el día 10 tras la administración del fármaco. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ indican diferencias significativas en comparación con el grupo de solución salina.

La FIG. 10 es un gráfico que muestra las puntuaciones del índice de sedación de ratones tratados con solución salina (Salina), HCl de ketamina (KET), *pamoato de R, S-ketamina* (KEP), *pamoato de S-ketamina* (S-KEP) y *pamoato de R-ketamina* (R-KEP) desde el momento inmediatamente posterior a la inyección hasta los 14 días.

La FIG. 11 es un diagrama que ilustra el protocolo de un estudio toxicológico de dosis repetidas durante 3 meses de Control (solución salina), HCl de ketamina (KET) y *pamoato de R, S-ketamina* (KEP) en ratas hembra Sprague Dawley (SD). Al grupo KET se le inyectó por vía subcutánea (s.c) dos veces por semana una dosis de 60 mg/kg de peso corporal, y al grupo KEP se le inyectó por vía subcutánea una dosis de 480 mg/kg de peso corporal mensualmente. Los animales fueron sacrificados en el día 84 para el análisis histopatológico. INY: inyecciones.

Las FIGS. 12A a 12F son imágenes de tinción con hematoxilina y eosina (HE) de tejidos de puntos de inyección de ratas, en las que las FIGS. 12A, 12C y 12E son imágenes representativas de los tejidos del punto de inyección de HCl de ketamina bajo aumentos de x40, x100 y x400, respectivamente, y las FIGS. 12B, 12D y 12F son imágenes representativas de los tejidos del punto de inyección de *pamoato de R, S-ketamina* con aumentos de x40, x100 y x400, respectivamente. Las estrellas negras indican células inflamatorias.

Las FIGS. 13A a 13F son imágenes de tinción HE de tejidos de vejiga de rata, en las que las FIGS. 13A y 13D son imágenes representativas de tejidos de vejiga de rata Control bajo aumentos de x400 y x40, respectivamente; las FIGS. 13B y 13E son imágenes representativas de tejidos de vejiga de rata KET bajo aumentos de x400 y x40, respectivamente; y las FIGS. 13C y 13F son imágenes representativas de tejidos de vejiga de rata KEP con aumentos de x400 y x40, respectivamente.

Las FIGS. 14A a 14F son imágenes de tinción HE de tejidos cerebrales de rata en la corteza prefrontal, en las que las FIGS. 14A y 14D son imágenes representativas de tejidos cerebrales de ratas Control bajo aumentos de x100 y x400, respectivamente; las FIGS. 14B y 14E son imágenes representativas de tejidos cerebrales de ratas KET bajo aumentos de x100 y x400, respectivamente; y las FIGS. 14C y 14F son imágenes representativas de tejidos cerebrales de ratas KEP con aumentos de x100 y x400, respectivamente. Las estrellas negras indican las células granulares. Las flechas negras indican las células piramidales.

Descripción detallada

Los siguientes ejemplos se utilizan para ilustrar la presente divulgación. Un experto en la técnica puede concebir fácilmente las demás ventajas y efectos de la presente divulgación, con base en la divulgación de la especificación. La presente divulgación también puede implementarse o aplicarse como se describe en diferentes ejemplos. Es posible modificar o alterar los ejemplos anteriores para llevar a cabo esta divulgación sin contravenir su alcance, para diferentes aspectos y aplicaciones.

Cabe señalar además que, tal como se utilizan en la presente divulgación, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que se limiten expresa e inequívocamente a un referente. El término "o" se utiliza indistintamente con el término "y/o" a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente divulgación está dirigida a una sal de *pamoato de ketamina* con una proporción de ketamina a *pamoato* de 2:1.

En una realización, la sal de *pamoato de ketamina* puede ser amorfa o estar en una forma cristalina caracterizada por un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 y 30,3 ($\pm 0,2$ 2θ). En otra realización, los valores 2θ se miden utilizando radiación CuK α a temperatura ambiente.

En una realización, la presente divulgación proporciona una sal cristalina de *pamoato de R, S-ketamina* que tiene un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 y 30,3 ($\pm 0,2$ 2θ), o uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2θ seleccionados entre 8,6, 15,3, 17,9, 18,6, 20,0, 21,1, 21,6, 23,4, 24,4, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 32,4, 34,0 y 36,6 ($\pm 0,2$ 2θ). En otra realización, la sal cristalina de *pamoato de R, S-ketamina* tiene un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes: (i) el patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2θ seleccionados entre 6,0, 8,6, 10,7, 11,6,

12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 y 36,6 ($\pm 0,2$ 2 θ); y ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2A. En otra realización, la sal cristalina de pamoato de *R*, *S*-ketamina tiene un patrón XRPD como se muestra en la FIG. 2A.

En una realización, la presente divulgación proporciona una sal cristalina de pamoato de 5-ketamina que tiene un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 13,1, 14,6, 15,1, 19,7, 22,0, 25,2 y 30,1 ($\pm 0,2$ 2 θ), o uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 12,6, 18,2, 19,2, 20,1, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 27,3, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm 0,2$ 2 θ). En otra realización, la sal cristalina de pamoato de *S*-ketamina tiene un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes: (i) el patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm 0,2$ 2 θ); y ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2B. En otra realización, la sal cristalina de pamoato de *S*-ketamina tiene un patrón XRPD como se muestra en la FIG. 2B.

En una realización, la presente divulgación proporciona una sal cristalina de pamoato de *R*-ketamina que tiene un patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 13,1, 14,6, 15,0, 19,7, 22,0, 25,2 y 30,1 ($\pm 0,2$ 2 θ), o uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 12,6, 18,2, 19,3, 20,6, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,9, 27,3, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm 0,2$ 2 θ). En otra realización, la sal cristalina de pamoato de *R*-ketamina tiene un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes: (i) el patrón XRPD que comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más valores 2 θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2 ($\pm 0,2$ 2 θ); y ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2C. En otra realización, la sal cristalina de pamoato de *R*-ketamina tiene un patrón XRPD como se muestra en la FIG. 2C.

La presente divulgación también se dirige a un procedimiento para tratar a un individuo que padece una enfermedad del SNC, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de pamoato de ketamina y un excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización, la enfermedad del SNC puede incluir, entre otras, MDD, MDD con riesgo inminente de ideación suicida, TRD, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, PTSD, trastorno del espectro autista, tinnitus, migraña crónica refractaria, asma, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, trastorno por consumo de alcohol, trastornos alimentarios, estado epiléptico refractario, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple y dolor.

La presente divulgación también se dirige a un procedimiento para anestesiarse a un individuo que lo necesite, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende una sal de pamoato de ketamina y un excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.

Los términos "paciente" o "individuo" utilizados indistintamente en el presente documento en el contexto de una terapia se refieren a un ser humano o a un animal no humano, como destinatario de una terapia o de cuidados preventivos.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la administración de una cantidad efectiva de una sal de pamoato de ketamina, un polimorfo de la misma, o una composición farmacéutica que contenga la misma a un individuo que la necesite para curar, aliviar, remediar, mejorar o prevenir una enfermedad, el síntoma de la misma o la predisposición a la misma. Dicho individuo puede ser identificado por un profesional sanitario basándose en los resultados de cualquier procedimiento de diagnóstico adecuado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad terapéutica que es suficiente para prevenir el desarrollo, la recurrencia o la aparición de una enfermedad del SNC y uno o más síntomas de la misma, aumentar o mejorar un efecto profiláctico de otra terapia, reducir la gravedad o la duración de un trastorno, mejorar uno o más síntomas de un trastorno, prevenir el avance de un trastorno psicótico o un trastorno inflamatorio, y/o aumentar o mejorar un efecto terapéutico de otra terapia.

Tal como se usa en la presente memoria, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y que no interactúa de forma adversa con un principio activo.

Dependiendo del tipo de composiciones farmacéuticas, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede elegirse entre uno cualquiera o una combinación de excipientes conocidos en la técnica. La elección del excipiente farmacéuticamente aceptable depende en parte del procedimiento de administración que se desee utilizar. Para una composición farmacéutica de la presente divulgación, debe elegirse un excipiente que mantenga sustancialmente la forma particular de un compuesto activo (por ejemplo, una sal de pamoato de ketamina), ya sea cristalino o no. En otras palabras, el excipiente no alteraría sustancialmente la forma del compuesto activo. El excipiente tampoco sería incompatible de otro modo con la forma de un compuesto activo, como por ejemplo produciendo algún efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica.

En ciertas realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica se administra al individuo por vía oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, intranasal, rectal, intratecal, intramucosa o intraocular.

- 5 En ciertas realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica de la presente divulgación está formulada en una forma adecuada para la administración oral y, por lo tanto, la composición farmacéutica puede administrarse al individuo por vía oral. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse en forma de polvo seco, comprimido, pastilla, cápsula, gránulo o píldora.

- 10 La composición farmacéutica de la presente divulgación sólo puede comprender la sal de pamoato de ketamina como principio activo para uso anestésico y tratamiento de una enfermedad del SNC. En otras palabras, la sal de pamoato de ketamina puede servir como el único ingrediente activo por ser un anestésico y prevenir o tratar una enfermedad del SNC en la composición. En esta realización, la presente divulgación proporciona una terapia segura y eficaz para tratar una enfermedad del SNC o anestesia mediante el uso de la sal de pamoato de ketamina sola como ingrediente activo. Alternativamente, en otra realización, la composición farmacéutica puede incluir o administrarse a un individuo en combinación con otro principio activo a menos que se inhiba el efecto de la divulgación.

- 15 En una realización, un efecto terapéutico proporcionado por las sales de pamoato de ketamina de la presente divulgación comienza dentro de las 24 horas posteriores a la administración de la composición farmacéutica. En otra realización, las sales de pamoato de ketamina de la presente divulgación muestran un efecto terapéutico que dura al menos 24 horas, al menos dos días, al menos una semana, al menos diez días o al menos dos semanas.

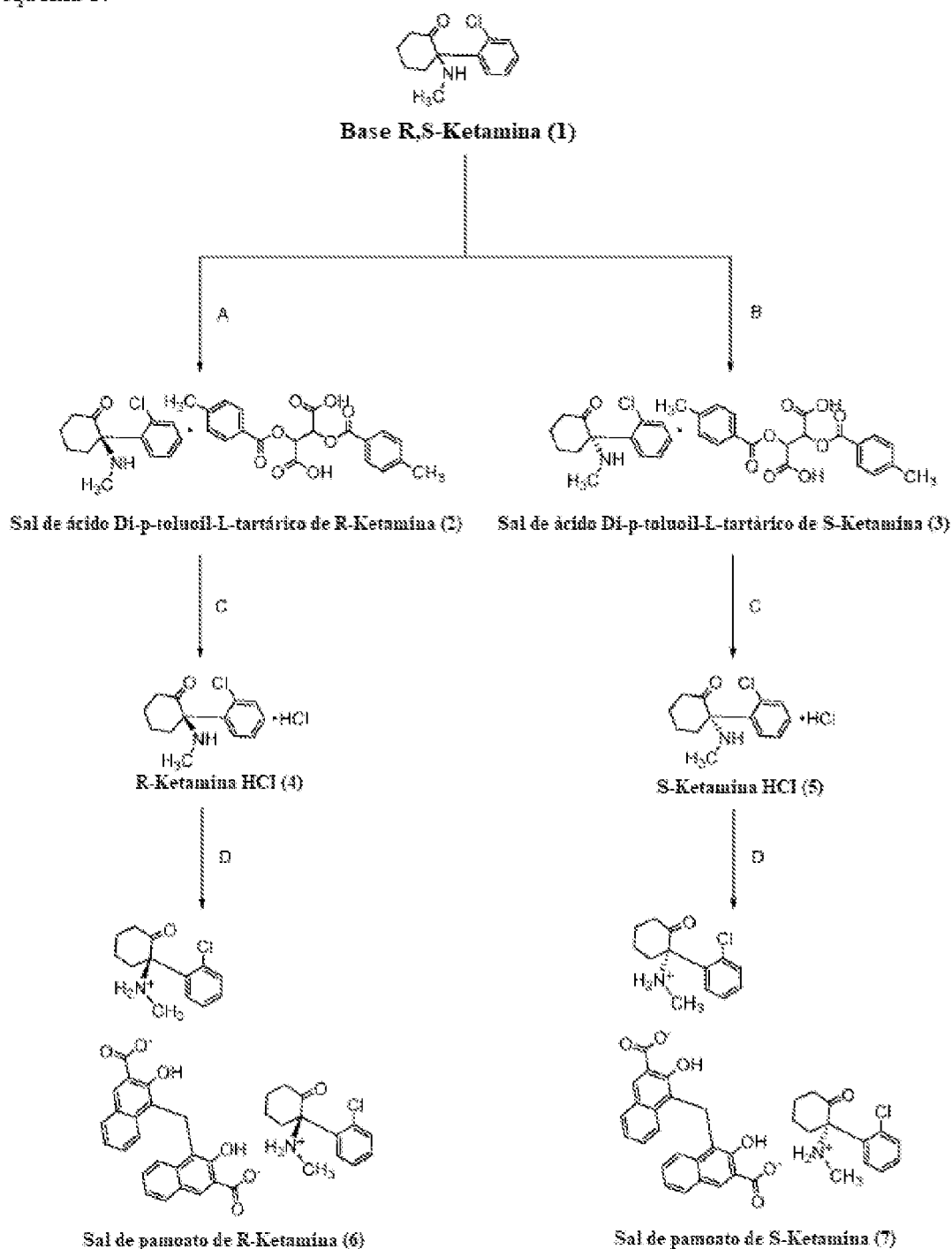
- 20 Se han utilizado diferentes ejemplos para ilustrar la presente divulgación. Los ejemplos que figuran a continuación no deben considerarse un límite al alcance de la presente divulgación.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de los enantiómeros S y R de pamoato de ketamina

El flujo de preparación de pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina* se mostró como Esquema 1 a continuación.

Esquema 1:

A: ácido Di-p-toluoil-L-tartárico/EtOH, EtOH/H₂O(3:2)B: ácido Di-p-toluoil-L-tartárico /EtOH, EtOH/H₂O(2:3)

C: HCl/THF

D: Pamoato disódico/H₂O

Ejemplo 1-1. Preparación de la base libre de *R, S-ketamina* (1)

Se disolvieron 10 g de clorhidrato de *R, S-ketamina* en 100 ml de agua, y después se añadieron 150 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico con agitación durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (100 ml × 2). Las capas orgánicas separadas se combinaron y se destilaron a presión reducida para obtener la base libre de *R, S-ketamina* (1).

Ejemplo 1-2. Preparación de la sal de ácido (-)-O, O'-Di-p-toluoil-L-tartárico de *R-ketamina* (2)

El ácido di-p-toluoil-L-tartárico (13 g, 33,6 mmol) y la base libre de *R, S-ketamina* (8 g, 33,6 mmol) se disolvieron en etanol (EtOH, 160 ml) con agitación durante 5 min. Se añadieron 10 ml de agua gota a gota a la solución a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 h para obtener un precipitado. La solución filtrada se recogió tras filtración por succión y se secó al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de solución de etanol al 60% (es decir, EtOH:H₂O=3:2) a 60°C, y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h para obtener el sólido, seguido de secado al vacío.

El polvo resultante se analizó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), calorimetría diferencial de barrido (DSC), rotación óptica, espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) e información bibliográfica. La caracterización de la sal de ácido (-)-O, O'-Di-p-toluoil-L-tartárico de *R-ketamina* (2) se confirmó por rotación específica, punto de fusión (p.m.) y pureza quiral por HPLC, como se muestra a continuación: p.m. = 133,5-141,3°C, $[\alpha]_D^{25} = -75^\circ$, $c = 1,0$, dimetilformamida, pureza quiral = 98,4 %. ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,87 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 5,74 (s, 2H), 2,66-2,32 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,58 (m, 6H).

Ejemplo 1-3. Preparación de la sal de ácido (-)-O, O'-Di-p-toluoil-L-tartárico de *S-ketamina* (3)

El precipitado del Ejemplo 1-2 se secó a presión reducida. El sólido se disolvió en 100 ml de solución de etanol al 40% (es decir, EtOH:H₂O=2:3) a 60°C, y se enfrió a temperatura ambiente durante 1 h para obtener el sólido, seguido de secado al vacío.

El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, rotación óptica, espectro de RMN e información bibliográfica. La caracterización de la sal de ácido (-)-O, O'-Di-p-toluoil-L-tartárico de *S-ketamina* (3) se confirmó por rotación específica, punto de fusión (p.m.) y pureza quiral por HPLC, como se muestra a continuación: p.m. = 157,1-163,3°C, $[\alpha]_D^{25} = -108^\circ$, $c = 1,0$, dimetilformamida, pureza quiral = 100 %. ¹H RMN (DMSO-d₆): 7,87 (d, 4H, $J = 7,6$ Hz), 7,67 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,44 (m, 3H), 7,36 (d, 4H, $J = 8,0$ Hz), 5,74 (s, 2H), 2,64-2,31 (m, 2H), 2,39 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,91-1,59 (m, 6H).

Ejemplo 1-4. Preparación de pamoato de *R-ketamina* (6) (Cristalina)

La sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico de *R-ketamina* (2) se disolvió en diez veces tetrahidrofurano (THF) agitando de 2°C a 10°C. Se añadió clorhidrato (37%) a la solución para obtener un precipitado, que se recogió mediante filtración por succión para obtener clorhidrato de *R-ketamina* (4). Se añadió clorhidrato (37%) a la solución para obtener un precipitado, y el precipitado se recogió mediante filtración por succión para obtener clorhidrato de *R-ketamina* (4). El clorhidrato de *R-ketamina* (4) y el pamoato disódico se disolvieron por separado en diez veces agua. Después, se destiló agua de la mezcla de reacción por descompresión. El residuo se disolvió en etanol agitando a 60°C y se recristalizó disminuyendo la temperatura.

El polvo resultante se analizó por HPLC, DSC, infrarrojo (IR), patrón de difracción de rayos X (XRD) y espectros de RMN. La caracterización de la forma cristalina del pamoato de *R-ketamina* (6) fue confirmada por los resultados del análisis y la rotación específica del pamoato de *R-ketamina* (6) de $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$.

Ejemplo 1-5. Preparación de pamoato de *S-ketamina* (7) (Cristalina)

La sal de ácido di-p-toluoil-L-tartárico de *S-ketamina* (3) se disolvió en diez veces tetrahidrofurano (THF) agitando de 2°C a 10°C. Se añadió clorhidrato (37%) a la solución para obtener un precipitado. Se añadió clorhidrato (37%) a la solución para obtener un precipitado, y el precipitado se recogió mediante filtración por succión para obtener clorhidrato de *S-ketamina* (5). El clorhidrato de *S-ketamina* (5) y el pamoato disódico se disolvieron por separado en diez veces agua. Después, se destiló agua de la mezcla de reacción por descompresión. El residuo se recristalizó con etanol agitado a 60°C y se aisló por filtración al vacío.

El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, rotación óptica, IR, XRD y espectros de RMN. La caracterización de la forma cristalina del pamoato de *S-ketamina* (7) fue confirmada por los resultados del análisis y la rotación específica del pamoato de *S-ketamina* (7) de $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$.

Ejemplo 1-6- Preparación de pamoato de *R*-ketamina (Amorfa)

El pamoato de *R*-ketamina (6) se disolvió en metanol, y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la forma amorfa del pamoato de *R*-ketamina.

- 5 El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, rotación óptica, IR, XRD y espectros de RMN. La caracterización de la forma amorfa del pamoato de *R*-ketamina se confirmó mediante los resultados de los análisis y la rotación específica del pamoato de *R*-ketamina $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$.

Ejemplo 1-7- Preparación de la sal de pamoato de *S*-ketamina (Amorfa)

El pamoato de *S*-ketamina (7) se disolvió en metanol y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la forma amorfa del pamoato de *S*-ketamina.

- 10 El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, rotación óptica, IR, XRD y espectros de RMN. La caracterización de la forma amorfa del pamoato de *S*-ketamina se confirmó mediante los resultados de los análisis y la rotación específica del pamoato de *S*-ketamina de $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$.

Ejemplo 1-8- Preparación de pamoato de *R*, *S*-ketamina (Cristalina)

- 15 Se añadieron HCl de ketamina y agua desionizada para formar una solución, que se añadió gota a gota a una solución acuosa de pamoato disódico monohidratado con agitación en un matraz de fondo redondo. La mezcla se agitó constantemente a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla de reacción se filtró, y el polvo se recogió y se secó a presión reducida. El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, IR, DRX y espectros de RMN.

Ejemplo 1-9- Preparación de pamoato de *R*, *S*-ketamina (amorfa)

- 20 Los polvos recogidos del Ejemplo 1-8 se disolvieron en metanol. Además, el disolvente se eliminó a presión reducida y se secó para obtener la forma amorfa de pamoato de *R*, *S*-ketamina. El polvo resultante se analizó mediante HPLC, DSC, IR, DRX y espectros de RMN.

Ejemplo 2. Caracterización del pamoato de ketamina

- 25 La sal de pamoato de pamoato de ketamina obtenida en el Ejemplo 1 era cristalina o amorfa. En el microscopio de polarización Olympus CX41, estos polvos densos cristalinos y no cristalinos se mostraron en las FIGS. 1A y 1B, respectivamente.

Además, las caracterizaciones de pamoato de *R*, *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina en forma amorfa o cristalina se analizaron por HPLC, DSC, IR, XRD y espectros de RMN. A continuación se describen detalladamente los procedimientos de dichos análisis y las caracterizaciones del pamoato de ketamina.

Ejemplo 2-1- Análisis XRPD

- 30 El patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) se obtuvo en un difractómetro de rayos X en polvo Bruker D8 Discover, equipado con una fuente de radiación CuK α de longitud de onda ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), funcionando a 40 kV y 40 mA.

- 35 Cada muestra se barrió ópticamente entre 2° y 80° en 2θ , con un tamaño de paso de $0,02^\circ$ en 2θ y una velocidad de barrido de 0,6 segundos/etapa. Las posiciones angulares de los picos en 2θ y los datos I/I_0 correspondientes para todas las formas cristalinas de pamoato de ketamina con picos de intensidades iguales o superiores al 10% del pico mayor se tabularon en la Tabla 1 que figura a continuación.

Las formas cristalinas y amorfas de las sales de pamoato de *S*-ketamina, pamoato de *R*-ketamina, y pamoato de *R*, *S*-ketamina fueron caracterizadas por DRX, y los resultados fueron proporcionados en las FIGS. 2A a 2F.

Tabla 1. Picos de difracción de rayos X de formas cristalinas de pamoato de R, S-ketamina, pamoato de S-ketamina y pamoato de R-ketamina

Pamoato de R, S-ketamina			Pamoato de S-ketamina			Pamoato de R-ketamina		
2 θ [°]	espaciamento d	I/I _o	2 θ [°]	espaciamento d	I/I _o	2 θ [°]	espaciamento d	I/I _o
6,0	14,70	10,1	6,0	14,72	13,7	6,0	14,75	14,3
8,6	10,32	14,7	-	-	-	-	-	-
10,7	8,26	22,7	10,8	8,19	19,3	10,8	8,19	25,0
11,6	7,64	32,1	11,7	7,56	36,1	11,7	7,56	46,4
12,0	7,34	100,0	12,0	7,35	34,0	12,0	7,35	39,8
-	-	-	12,6	7,01	12,1	12,6	7,01	15,9
13,0	6,79	80,1	13,1	6,76	38,8	13,1	6,77	46,9
14,7	6,01	50,0	14,6	6,08	16,5	14,6	6,07	19,3
15,0	5,91	59,0	15,1	5,87	26,7	15,0	5,89	33,4
15,3	5,75	11,6	-	-	-	-	-	-
17,9	4,96	63,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	18,2	4,87	48,9	18,2	4,86	57,0
18,6	4,77	40,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	19,2	4,61	32,7	19,3	4,60	38,4
19,6	4,53	40,4	19,7	4,50	22,4	19,7	4,50	28,2
20,0	4,43	28,0	20,1	4,41	12,4	20,6	4,31	10,8
21,1	4,22	14,1	-	-	-	-	-	-
21,6	4,11	28,6	-	-	-	-	-	-
22,2	4,00	15,1	22,0	4,04	15,6	22,0	4,04	19,7
-	-	-	22,8	3,89	21,0	22,9	3,89	25,4
23,3	3,81	46,5	23,3	3,81	16,4	23,6	3,76	22,0
-	-	-	23,7	3,76	18,1	24,1	3,69	20,4
24,4	3,65	37,3	24,1	3,69	15,8	-	-	-
-	-	-	24,7	3,60	12,3	24,7	3,60	17,1
25,2	3,54	26,8	25,2	3,53	13,6	25,2	3,53	16,9
25,9	3,42	14,7	-	-	-	25,9	3,43	13,6

Pamoato de <i>R</i> , <i>S</i> -ketamina			Pamoato de <i>S</i> -ketamina			Pamoato de <i>R</i> -ketamina		
2 θ [°]	espaciamiento d	I/I _o	2 θ [°]	espaciamiento d	I/I _o	2 θ [°]	espaciamiento d	I/I _o
26,9	3,31	20,0	-	-	-	-	-	-
-	-	-	27,3	3,27	13,2	27,3	3,26	19,3
28,6	3,11	16,0	-	-	-	-	-	-
29,7	3,00	16,1	-	-	-	-	-	-
30,3	2,95	20,7	30,1	2,97	11,9	30,1	2,97	14,9
-	-	-	31,6	2,83	100,0	31,6	2,83	100,0
32,4	2,76	11,6	-	-	-	-	-	-
34,0	2,64	18,6	-	-	-	-	-	-
36,6	2,45	10,8	-	-	-	-	-	-
-	-	-	45,4	2,00	49,4	45,4	2,00	54,2
-	-	-	56,4	1,63	10,6	56,4	1,63	16,6
-	-	-	75,2	1,26	12,3	75,2	1,26	12,2

Ejemplo 2-2- Análisis RMN

Las sales de *R*, pamoato de *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina se disolvieron en un disolvente de deuterio (DMSO), y se obtuvieron espectros de RMN utilizando un espectrómetro de RMN Bruker Ascend TM 400 MHz.

Las caracterizaciones de las sales de pamoato *R*, *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketaminay pamoato de *R*-ketamina se confirmaron mediante espectroscopia ¹H-RMN (como se ilustra en la Tabla 2 y las FIGS. 3A a 3C). Además, el pamoato de *S*-ketamina y el pamoato de *R*-ketamina se sometieron a espectroscopia ¹³C-RMN, y los desplazamientos químicos se indicaron en ppm (como se ilustra en la Tabla 3 y las FIGS. 4A y 4B).

Tabla 2. Datos ¹H-RMN (400 MHz, DMSO) de *R*, pamoato de *S*-ketamina, pamoato de *S*-ketamina y pamoato de *R*-ketamina

Compuesto	Pamoato de <i>R</i> , <i>S</i> -ketamina (Cristalina)	Pamoato des- <i>ketamina</i> (Cristalina)	Pamoato de <i>R</i> -ketamina (Cristalina)
Desplazamiento químico	1,96-1,57 (m, 12H)	1,95-1,51 (m, 12H)	1,97-1,53 (m, 12H)
(δ ppm)	2,12 (s, 6H)	2,19 (s, 6H)	2,15 (s, 6H)
	2,51-2,34 (m, 4H)	2,51-2,34 (m, 4H)	2,50-2,37 (m, 4H)
	4,72 (s, 2H)	4,74 (s, 2H)	4,72 (s, 2H)
	7,09 (dd, 2H, <i>J</i> = 14,8 Hz, 7,2 Hz)	7,08 (dd, 2H, <i>J</i> = 14,8 Hz, 7,2 Hz)	7,08 (dd, 2H, <i>J</i> = 14,8 Hz, 7,2 Hz)

Compuesto	Pamoato de <i>R, S-ketamina</i> (Cristalina)	Pamoato des- <i>ketamina</i> (Cristalina)	Pamoato de <i>R-ketamina</i> (Cristalina)
	7,21 (dd, 2H, $J = 8,4$ Hz, 1,2 Hz)	7,21 (dd, 2H, $J = 15,2$ Hz, 7,2 Hz)	7,21 (dd, 2H, $J = 15,2$ Hz, 7,2 Hz)
	7,51 (m, 6H)	7,52 (m, 6H)	7,52 (m, 6H)
	7,75 (dd, 4H, $J = 16,4$ Hz, 8 Hz)	7,82 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8$ Hz)	7,79 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz)
	8,17 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	8,19 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	8,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz)
	8,29 (s, 2H)	8,30 (s, 2H)	8,28 (s, 2H)

Tabla 3. Datos ^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO) de pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina*

Compuesto	Pamoato des- <i>ketamina</i> (Cristalina)	Pamoato de <i>R-ketamina</i> (Cristalina)	Número de carbonos	Asignación
Desplazamiento químico (δ ppm)	20,3	20,3	1C	Ph-CH ₂ -Ph
	21,4	21,3	2C	-CH ₂ -
	28,6	28,7	6C	-CH ₂ -
	37,2	37,3	2C	N-CH ₃
	71,1	70,9	2C	>C-N
	119,8	119,6	2C	Aromático, =C<
	120,3	120,3	2C	Aromático, =CH-
	122,4	122,4	2C	Aromático, =CH-
	124,0	124,0	2C	Aromático, =CH-
	126,9	126,8	2C	Aromático, =C<
	127,4	127,4	2C	Aromático, =CH-
	128,3	128,2	2C	Aromático, =C<
	129,9	129,9	2C	Aromático, =C<
	130,3	130,3	2C	Aromático, =CH-
	131,7	131,4	4C	Aromático, =CH-

Compuesto	Pamoato de <i>S</i> -ketamina (Cristalina)	Pamoato de <i>R</i> -ketamina (Cristalina)	Número de carbonos	Asignación
	131,9	131,8	4C	Aromático, =CH-
	134,0	133,8	2C	Aromático, =C<
	136,0	136,1	2C	Aromático, =C-OH
	155,9	155,9	2C	Aromático, =C-Cl
	172,4	172,2	2C	O-C=O
	206,9	206,7	2C	>C=O

Ejemplo 2-3- Análisis por espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

Los polimorfos de pamoato de ketamina se caracterizaron además por espectroscopia infrarroja (IR) obtenida en un disco usando un sistema Bruker FPA-FTIR Vertex 70V, Hyperion 3000, y los resultados se mostraron en las FIGS. 5A a 5E. Las absorbancias IR (en números de onda, cm^{-1}) suficientes para identificar las formas cristalinas y amorfas de los enantiómeros *S*, *R* del pamoato de ketamina se informaron en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Picos FT-IR de pamoato de *S*-ketamina, pamoato de *R*-ketamina y pamoato de *R*, *S*-ketamina

Pamoato de <i>S</i> -ketamina (Cristalina) cm^{-1}	Pamoato de <i>S</i> -ketamina (Cristalina) cm^{-1}	Pamoato de <i>S</i> -ketamina (amorfa) cm^{-1}	Pamoato de <i>R</i> -ketamina (amorfa) cm^{-1}	Pamoato de <i>R</i> , <i>S</i> -ketamina (amorfa) cm^{-1}
716	716	715	715	715
731	730	-	-	-
760	759	755	756	755
812	811	811	812	812
832	832	831	831	831
853	854	-	-	-
895	901	-	-	-
1049	1048	1048	1048	1048
1087	1087	1084	1083	1083
1143	1143	1149	1148	1148
1233	1233	1232	1232	1232
1333	1332	1334	1335	1334
1352	1351	1351	1351	1351
1393	1392	1392	1392	1392

Pamoato de <i>S-ketamina</i> (Cristalina) cm ⁻¹	Pamoato de <i>S-ketamina</i> (Cristalina) cm ⁻¹	Pamoato de <i>S-ketamina</i> (amorfa) cm ⁻¹	Pamoato de <i>R-ketamina</i> (amorfa) cm ⁻¹	Pamoato de <i>R, S-ketamina</i> (amorfa) cm ⁻¹
1448	1448	1449	1450	1449
1509	1510	1509	1509	1509
1556	1554	1561	1561	1561
1643	1643	1641	1641	1641
1728	1727	1724	1725	1725

Ejemplo 2-4- Análisis DSC

- El análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de las muestras de pamoato de *R, S-ketamina*, pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina* exhibió una transición vítrea a aproximadamente 233°C, 212°C y 214°C, indicando que dichas muestras tenían forma cristalina (ver FIGS. 6A a 6C). El análisis DSC de la muestra de pamoato de *R, S-ketamina* exhibió una transición vítrea a aproximadamente 213°C, indicando que la muestra era amorfa (véase la FIG. 6D). El análisis DSC de las muestras de pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina* exhibió una transición vítrea a aproximadamente 210°C y 193°C, indicando que las muestras eran amorfas (véanse las FIGS. 6E y 6F). El análisis DSC se realizó con un Mettler Toledo DSC3 en condiciones estándar.
- El análisis DSC para las formas cristalinas de los enantiómeros *S-*, *R-* y la forma racémica del pamoato de ketamina se resumieron en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5. Picos de análisis DSC de pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina*

Núm.	Compuesto	Temperatura de inicio (°C)
1	Pamoato de <i>S-ketamina</i> (Cristalina)	212,1
2	Pamoato de <i>R-ketamina</i> (Cristalina)	214,0

Ejemplo 2-5- Análisis HPLC

- La pureza quiral del pamoato de *S-ketamina* del pamoato de *R-ketamina* se obtuvo utilizando un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) Agilent 1260 Infinity II con columna quiral (Agilent Poroshell 120 Chiral-V 2,7 µm, 4,6 × 150 mm) en condiciones internas. Para el análisis por HPLC, la pureza quiral de la forma *S* fue del 100% (Tiempo de Retención (TR): 9,0 min) y la pureza quiral de la forma *R* fue del 100% (TR: 9,5 min). Los resultados del análisis por HPLC del pamoato de *S-ketamina*, pamoato de *R-ketamina* y pamoato de *R, S-ketamina* se muestran en las FIGS. 7A a 7C.

Ejemplo 2-6- Análisis de Karl Fisher

El análisis de Karl Fisher indicó que las muestras utilizadas en estos ejemplos no contenían agua y no eran una forma hidratada (contenido de agua: 0,329% para el pamoato de ketamina). El análisis de Karl Fischer se realizó con el Metrohm 870 KF Titrino plus en condiciones estándar.

Ejemplo 3. Efectos antidepresivos *in vivo*

- Se utilizó un modelo animal similar a la depresión inducida por dexametasona (en adelante abreviado como DEX) para evaluar los efectos antidepresivos del HCl de ketamina (KET), pamoato de *R, S-ketamina* (KEP), pamoato de *S-ketamina* (S-KEP) y pamoato de *R-ketamina* (R-KEP) a una dosis equivalente (120 mg/kg de ketamina base libre). El protocolo de este estudio se muestra en la FIG. 8 y se describen a continuación.
- Ratones ICR neonatales (BioLASCO, Taipei, Taiwán) fueron inyectados intraperitonealmente con solución salina o DEX en los días postnatales 1, 2 y 3 (P1, P2 y P3) a dosis de 0,5 mg/kg, 0,3 mg/kg y 0,1 mg/kg, respectivamente. Los ratones que recibieron solución salina se denominaron grupo de control, y los ratones que recibieron DEX se dividieron en los grupos de KET, KEP, S-KEP, R-KEP y solución salina (n=10 a 14 ratones en cada grupo). A continuación, los fármacos se inyectaron por vía subcutánea a los ratones de los grupos correspondientes en el día 35 postnatal,

mientras que a los ratones de los grupos Control y Salino se les inyectaron volúmenes iguales de solución salina al 0,9%. Los fármacos para la administración se prepararon en solución salina tamponada con fosfato (PBS), y luego se mezclaron bien mediante vórtex de alta velocidad antes de la inyección.

Los efectos antidepresivos se evaluaron mediante la prueba de natación forzada (FST), que se realizó el día de dosificación 1 (P36) y el día de dosificación 10 (P45) después de la administración del fármaco. Los ratones de todos los grupos fueron entrenados para nadar antes de la administración del fármaco. Durante el FST, los ratones se colocaron individualmente en cilindros de vidrio de 5 L (altura 27 cm, diámetro 18 cm) llenos de 4 L de agua ($23\pm 1^\circ\text{C}$). Se observó la duración total del tiempo de inmovilidad durante 5 minutos de FST. Los resultados se presentan como media $\pm$ SEM. Se utilizó la prueba t de Student para analizar el grupo de solución salina (grupo de ratones tratados con DEX e inyectados con solución salina) frente a los demás grupos en cada punto temporal. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ y *** $p < 0,001$ indican diferencias significativas en comparación con el grupo Salina.

Los ratones expuestos neonatalmente a DEX mostraron un aumento significativo del tiempo de inmovilidad en FST en comparación con el grupo Control. Los resultados de FST en la 9 mostraron que todas las KET, KEP, S-KEP y R-KEP redujeron los tiempos de inmovilidad el día 1 y el día 10 tras la administración, que aumentaron en los ratones tratados con DEX.

Además, el comportamiento de sedación también se evaluó mediante la escala de calificación de sedación en roedores (Tabla 6) inmediatamente después de la administración del fármaco hasta 14 días. Como se muestra en la FIG. 10, los ratones del grupo KET mostraron inmediatamente un fuerte comportamiento relacionado con la sedación tras la inyección, y este efecto se recuperó totalmente hasta 2 horas después de la administración. Los ratones tratados con KEP, S-KEP y R-KEP mostraron un comportamiento normal de 0 a 14 días tras la inyección.

Tabla 6. Contenido de la escala de valoración de la sedación de roedores

Puntaje	Contenido de Clasificación
5 despierto, activo	Participa en la locomoción, la cría, los movimientos de cabeza o el acicalamiento
4-despierto, inactivo	Ojos completamente abiertos, cabeza erguida, escasa o nula locomoción, encabritamiento o acicalamiento, postura normal
3-sedación suave	Ojos parcialmente cerrados, cabeza algo baja, locomoción alterada incluyendo postura anormal, uso de sólo algunas extremidades, arrastre y tropiezos
2-Sedación moderada	Cabeza casi o completamente hacia abajo, ojos parcialmente cerrados, postura aplanada, sin movimiento espontáneo
1- sedación fuerte	Ojos casi siempre cerrados, pérdida del reflejo de giro a la derecha
0-dormido	Ojos completamente cerrados, cuerpo relajado, dormido

En consecuencia, KET, KEP, S-KEP y R-KEP revelaron efectos antidepresivos de inicio rápido en FST después de una inyección única a una dosis equivalente (120 mg/kg de ketamina base libre), y este efecto duró al menos 10 días en ratones tratados con DEX. Inesperadamente, en los grupos KEP, S-KEP y R-KEP no se producía sedación ni otros efectos psicotomiméticos relacionados con la ketamina ni trastornos del sistema nervioso tras la administración, lo que implicaba que KEP, S-KEP y R-KEP tenían otra propiedad beneficiosa para su uso como antidepresivo en comparación con KET.

Ejemplo 4. Estudio toxicológico de dosis repetidas in vivo

Se realizó un estudio toxicológico de repetición de dosis de 3 meses en ratas hembra Sprague Dawley (SD) de 10 semanas de edad (BioLASCO, Taipei, Taiwán) para evaluar las reacciones de toxicidad del HCl de ketamina (KET) y del pamoato de *R*, *S*-ketamina (KEP) a una dosis total equivalente (1440 mg/kg de ketamina base libre) durante 12 semanas. El protocolo de este estudio se muestra en la FIG. 11 y se describe a continuación.

Las ratas del grupo KET recibieron por vía subcutánea 60 mg/kg de peso corporal dos veces por semana durante 12 semanas. Se seleccionó la dosis de 60 mg/kg por inyección subcutánea porque se probó que una dosis más alta era letal para las ratas. Las ratas del grupo Control recibieron por vía subcutánea una cantidad equivalente (a la del grupo KET) de solución salina al 0,9%. Las ratas del grupo KEP recibieron por vía subcutánea 480 mg/kg de peso corporal al mes durante 12 semanas. Todos los animales fueron sacrificados para el análisis toxicológico terminal.

Para la evaluación del sitio de inyección, las ratas que recibieron ketamina HCl mostraron eritema en el sitio de inyección, que gradualmente se convirtió en herida abierta después de las administraciones, mientras que las ratas en los grupos Control y KEP mostraron superficies de piel normales después de las inyecciones.

Para el análisis histopatológico, los sitios de inyección de KET revelaron daños morfológicos en la epidermis, dermis, subcutis y tejidos musculares (FIG. 12A), y la infiltración de células inflamatorias en los tejidos conectivos se encontró en imágenes de mayor aumento (FIGS. 12C y 12E). En el grupo KEP, el análisis histopatológico mostró una morfología normal de los cortes de piel en los puntos de inyección (FIG. 12B). Mediante imágenes de mayor aumento, también se observó que KEP provocaba la infiltración de células inflamatorias en los tejidos conjuntivos; sin embargo, la densidad de células inflamatorias en los campos microscópicos era mucho menor que la del grupo KET (FIGS. 12D y 12F). En el campo ampliado 400 veces (FIG. 12F), se encontró que el sitio de inyección del grupo KEP causó algunos espacios focales vacíos similares a quistes, donde las partículas pamoato de *R, S- ketamina* podrían existir y haber sido difundidas o eliminadas al sistema circulatorio. Las partículas de pamoato de ketamina no indujeron agregación ni encapsulación de células inflamatorias.

Se ha informado que el abuso de ketamina causa cistitis vesical [26]; por lo tanto, en este ejemplo también se realizó un análisis histopatológico de los tejidos de la vejiga. Las superficies epiteliales apicales de la vejiga eran rugosas en los grupos Control y KEP (FIGS. 13A y 13C; aumento: x400), pero lisas en el grupo KET (FIG. 13B; aumento: x400). Además, los grupos Control y KEP presentaban pliegues mucosos finos (FIGS. 13D y 13F; aumento: x40), mientras que el grupo KET presentaba pliegues mucosos protrusivos y agrandados (FIG. 13E; aumento: x40), lo que indica una expansión fibrosa en los tejidos conectivos.

Para la evaluación del sistema nervioso central, se recogieron rodajas de cerebro de rata para su examen patológico macroscópico. En la corteza prefrontal, faltaban células granulares, y la morfología de las células piramidales cambió a ser pequeña o encogerse como en procedimiento de degradación en las ratas del grupo KET (FIGS. 14B y 14E). Por otra parte, la morfología neuronal en el córtex prefrontal de las ratas Control y KEP era normal (FIGS. 14A, 14C, 14D y 14F).

En consecuencia, la dosis máxima tolerada (DMT) de KET mediante inyección subcutánea fue de 60 mg/kg de ketamina base libre en ratas. La inyección subcutánea única de KEP a 480 mg/kg de base libre de ketamina fue superior a la dosisLD₅₀ de ketamina (229 mg/kg) y fue bien tolerada en ratas. El tratamiento subcrónico con altas dosis de KEP durante 12 semanas en ratas no causó cambios patológicos en la vejiga ni en el cerebro, mientras que las ratas KET mostraron cambios que incluían fibrosis de la vejiga y alteración de la morfología neuronal en el cerebro. De acuerdo con estos resultados, el KEP presentó específicamente muchos menos efectos tóxicos que el KET a una dosis total equivalente.

Ejemplo 5. Evaluación *in vivo* del lugar de inyección

Se realizó un estudio *in vivo* específico para evaluar la reacción en el lugar de inyección de KEP en perros beagle (KITAYAMALABES, CO., LTD. Ina, Japón). Cuatro perros macho fueron inyectados con KEP a una dosis equivalente (44 mg/kg de ketamina base libre). Se utilizaron las puntuaciones de Draize de eritema cutáneo/escaras (Tabla 7 a continuación) para evaluar las reacciones en el lugar de inyección los días 1, 2, 4, 8 y 15 después de la administración de KEP.

Tabla 7. Escala Draize de eritema cutáneo/escaras

Puntaje	Eritema y formación de escaras
0	Sin eritema
1	Eritema muy leve (apenas perceptible)
2	Eritema bien definido
3	Eritema de moderado a grave
4	Eritema severo (enrojecimiento de la remolacha) hasta formaciones de escaras graduación del eritema

Un estudio toxicológico previo de dosis repetidas en ratas había demostrado que el KEP tenía una menor respuesta en el lugar de la inyección, tanto por la observación del lugar local como por el análisis patológico. Este ejemplo demostró una vez más la seguridad de la inyección de KEP en perros. De acuerdo con la evaluación de la escala de Draize, en los cuatro perros beagle no se observó eritema en los puntos de inyección desde el día 1 hasta el día 15 tras la administración de una dosis única alta de KEP (Tabla 8).

Tabla 8. Evaluación individual del punto de inyección de los animales mediante la escala de Draize de eritema cutáneo/escaras

Número de Animal	Observaciones	Día de observación
1001	Sin eritema (puntaje 0)	Día 1, 2, 4, 8, 15
1002	Sin eritema (puntaje 0)	Día 1, 2, 4, 8, 15
1003	Sin eritema (puntaje 0)	Día 1, 2, 4, 8, 15
1004	Sin eritema (puntaje 0)	Día 1, 2, 4, 8, 15

5 De lo anterior se desprende que las sales de ketamina, incluyendo pamoato de *R, S-ketamina*, pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina*, y los polimorfos de las mismas proporcionados en la presente divulgación tienen un inicio rápido y efectos antidepresivos similares a los del clorhidrato de ketamina.

10 Inesperadamente, el efecto antidepresivo no se acompaña de comportamiento de sedación en ratones tratados con pamoato de *R, S-ketamina*, pamoato de *S-ketamina* y pamoato de *R-ketamina*, mientras que el comportamiento de sedación ocurre en ratones que recibieron ketamina HCl inmediatamente y dura 2 horas post administración. La toxicidad subcrónica de la administración de *R, S-pamoato de ketamina* durante 12 semanas en ratas no causa cambios patológicos en la vejiga y el cerebro, mientras que las ratas que recibieron clorhidrato de ketamina muestran cambios que incluyen fibrosis de la vejiga y alteración de la morfología neuronal en el cerebro. Además, el pamoato de 5-ketamina R presenta una reacción subcutánea más leve en el punto de inyección en comparación con el clorhidrato de ketamina.

15 Estos resultados indican que las sales de ketamina y los polimorfos de las mismas proporcionados en la presente divulgación tienen menos efectos secundarios y una dosis tolerable más alta, es decir, tienen mayor seguridad que la ketamina HCl y, por lo tanto, son útiles para aplicaciones farmacéuticas.

20 Mientras que algunas de las realizaciones de la presente divulgación se han descrito en detalle anteriormente, es, sin embargo, posible para aquellos de habilidad ordinaria en el arte hacer varias modificaciones y cambios a las realizaciones particulares mostradas sin apartarse sustancialmente de la enseñanza y las ventajas de la presente divulgación. Tales modificaciones y cambios se incluyen en el ámbito de la presente divulgación, tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

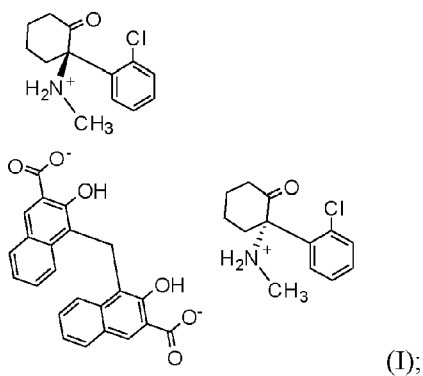
Referencias

- 25 [1] Wang, R., Zhang, Z., Kumar, M., Xu, G., & Zhang, M. (2019) Neuroprotective potential of ketamine prevents developing brain structure impairment and alteration of neurocognitive function induced via isoflurane through the PI3K/AKT/GSK-3 β pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 13: 501-512.
- [2] Ferro, M.M., Angelucci, M.E.M., Anselmo-Franci, J.A., Canteras, N.S., & Da Cunha, C. (2007) Neuroprotective effect of ketamine/xylazine on two rat models of Parkinson's disease. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40(1): 89-96.
- 30 [3] Sakai, T., Ichiyama, T., Whitten, C.W., Giesecke A.H., & Lipton J.M. (2000) Ketamine suppresses endotoxin-induced NF-kB expression. *Can. J. Anesth.*, 47: 1019-1024.
- [4] Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P.J., Riggs, L.M., Highland, J.N., Georgiou, P., Pereira E.F.R., Albuquerque E.X., & Thomas C.J., Zarate C.A. Jr., Gould T.D. (2018) Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3): 62-660.
- 35 [5] Kenji Hashimoto (2019) Application of R-ketamine and salt thereof as pharmaceuticals. Documento de Patente de EE. UU. Núm. 10.406.121 B2.
- [6] Guillon M., Puel J.L., & Pujol R. (2012) Methods for the treatment of tinnitus induced by cochlear excitotoxicity. Documento de Patente de EE. UU. Núm. 8.268.866 B2.
- 40 [7] Diazgranados N., Ibrahim L., Brutsche N.E., Newberg A., Kronstein P., Khalife S., Kammerer W.A., Quezado Z., Luckenbaugh D.A., Salvatore G., Machado-Vieira R., Manji H.K., & Zarate C.A. Jr. (2010) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 67: 793-802.

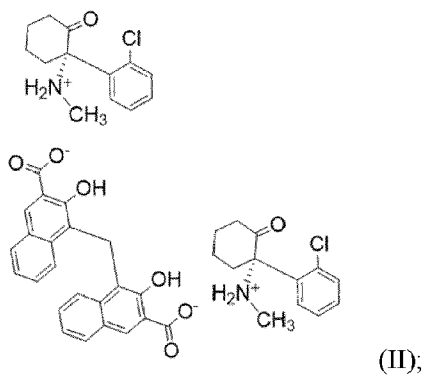
- [8] Bloch M.H., Wasylink S., Landeros-Weisenberger A., Panza K.E., Billingslea E., Leckman J.F., Krystal J.H., Bhagwagar Z., Sanacora G., & Pittenger C. (2012) Effects of ketamine in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry*, 72(II): 964-970.
- 5 [9] Rodriguez C.I., Kegeles L.S., Levinson A., Feng T., Marcus S.M., Vermees D., Flood P., & Simpson H.B. (2013) Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology*, 38: 2475-83.
- [10] Feder A., Parides M.K., Murrough J.W., Perez A.M., Morgan J.E., Saxena S., Kirkwood K., Aan Het Rot M., Lapidus K.A., Wan L.B., Losifescu D., & Charney D.S. (2014) Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71: 681-688.
- 10 [11] DiazGranados N., Ibrahim L.A., Brutsche N.E., Ameli R., Henter I.D., Luckenbaugh D.A., Machado-Vieira R., Zarate C.A. Jr. (2010) Rapid resolution of suicidal ideation after a single infusion of an N-methyl-D-aspartate antagonist in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 71(12): 1605-1611.
- 15 [12] Wink L.K., O'Melia A.M., Shaffer R.C., Pedapati E., Friedmann K., Schaefer T., & Erickson C.A. (2014) Intranasal ketamine treatment in an adult with autism spectrum disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 75(8): 835-836.
- [13] Krystal J.H., Sanacora G., & Duman R.S. (2013) Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol. Psychiatry*, 73: 1133-1141.
- [14] Domino E.F. (2010) Taming the ketamine tiger. 1965. *Anesthesiology*, 113: 678-686.
- 20 [15] Lauritsen, C., Mazuera, S., Lipton, R.B., & Ashina, S. (2016) Intravenous ketamine for subacute treatment of refractory chronic migraine: a case series. *The Journal of Headache and Pain*, 17(1): 106.
- [16] Goyal, S. & Agrawal, A. (2013) Ketamine in status asthmaticus: A review. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 17(3): 154-161.
- 25 [17] Taylor, J.H., Landeros-Weisenberger, A., Coughlin, C., Mulqueen, J., Johnson, J. A., Gabriel, D., Reed M.O., Jakubovski E. & Bloch, M.H. (2018) Ketamine for social anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Neuropsychopharmacology*, 43(2): 325-333.
- [18] Jones, J.L., Mateus, C.F., Malcolm, R.J., Brady, K.T., & Back, S.E. (2018) Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 9: 277.
- [19] Synowiec A.S., Singh D.S., Yenugadhati V, Valeriano J.P., Schramke C.J., & Kelly K.M. (2013) Ketamine use in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsy Research*. 105(1-2): 183-188.
- 30 [20] Proescholdt M., Heimann A. & Kempfski O. (2001). Neuroprotection of S(+) ketamine isomer in global forebrain ischemia. *Brain Research*, 904(2): 245-251.
- [21] Mills, I., Park, G. & Manara, A. & Merriman, R. (1998). Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent ketamine infusions. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 91: 493-503.
- 35 [22] Lascelles K., Marzano L., Brand F., Trueman H., McShane R.M.D., & Hawton K. (2019) Effects of ketamine treatment on suicidal ideation: a qualitative study of patients' accounts following treatment for depression in a UK ketamine clinic. *BMJ Open*, 9: e029108.
- 40 [23] Canuso C.M., Singh J.B., Fedgchin M., Alphs L., Lane R., Lim P., Pinter C., Hough D., Sanacora G., Manji H. & Drevets W.C. (2018) Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 175(7): 620-630.
- [24] Jassen Research and Development, LLC. (2019). Esketamine nasal spray for patients with treatment-resistant depression. US FDA Advisory Committee Briefing Document.
- 45 [25] Li, Q., Chan, W.M., Rudd, J.A., Wang, C.M., Lam, P.Y., Wai, M.S., Wood, D.M., Dargan, P.I., & Yew, D.T. (2013). Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology. Book 2013. Chapter 12 - Ketamine.
- [26] Jhang, J., Hsu, Y & Kuo, H. (2015) Possible pathophysiology of ketamine - related cystitis and associated treatment strategies. *Int. J. Urol.*, 22: 816-825.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de pamoato de ketamina con una estequiometría de 2:1 de ketamina a pamoato.
- 5 2. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
una sal de pamoato de *R, S-ketamina* representada por la Fórmula (I) a continuación:

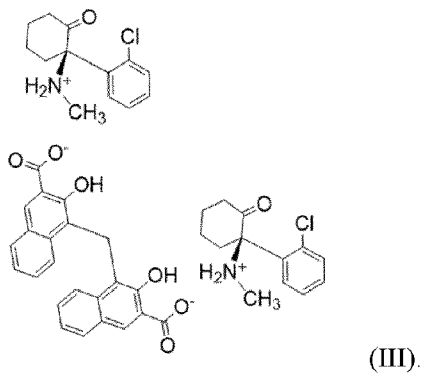


- 10 una sal de pamoato de *S-ketamina* representada por la Fórmula (II) a continuación:



o

- 15 una sal de pamoato de *R-ketamina* representada por la Fórmula (III) a continuación:



3. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 1, que es amorfa.
4. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 1, que es cristalina y tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) que comprende uno o más valores $2\theta \pm 0,2$ 2θ seleccionados entre 6,0, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 19,6, 22,2, 25,2 y 30,3.
- 5 5. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal de pamoato de *R*, *S*-ketamina es cristalina y tiene un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes:
- (i) el patrón XRPD que comprende uno o más valores $2\theta \pm 0,2$ 2θ seleccionados entre 6,0, 8,6, 10,7, 11,6, 12,0, 13,0, 14,7, 15,0, 15,3, 17,9, 18,6, 19,6, 20,0, 21,1, 21,6, 22,2, 23,3, 24,4, 25,2, 25,9, 26,9, 28,6, 29,7, 30,3, 32,4, 34,0 y 36,6; y
- 10 (ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2A.
6. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal de pamoato de *S*-ketamina es cristalina y tiene una rotación específica de $[\alpha]_D^{25} = -67^\circ$ y un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes:
- (i) el patrón XRPD que comprende uno o más valores $2\theta \pm 0,2$ 2θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,1, 18,2, 19,2, 19,7, 20,1, 22,0, 22,8, 23,3, 23,7, 24,1, 24,7, 25,2, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2; y
- 15 (ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2B.
7. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la sal de pamoato de *R*-ketamina es cristalina y tiene una rotación específica de $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$ y un patrón XRPD representado por al menos uno de los siguientes:
- 20 (i) el patrón XRPD que comprende uno o más valores $2\theta \pm 0,2$ 2θ seleccionados entre 6,0, 10,8, 11,7, 12,0, 12,6, 13,1, 14,6, 15,0, 18,2, 19,3, 19,7, 20,6, 22,0, 22,9, 23,6, 24,1, 24,7, 25,2, 25,9, 27,3, 30,1, 31,6, 45,4, 56,4 y 75,2; y
- (ii) el patrón XRPD mostrado en la FIG. 2C.
- 25 8. La sal de pamoato de ketamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que tiene una pureza superior al 95%.
9. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), que comprende administrar a un individuo necesitado de dicho tratamiento una cantidad eficaz de la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende la sal de pamoato de ketamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 10. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que la enfermedad del SNC se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor (TDM), TDM con riesgo inminente de ideación suicida, depresión resistente al tratamiento (TRD), trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático (TEPT), trastorno del espectro autista, tinnitus, migraña crónica refractaria, asma, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias, trastorno por consumo de alcohol, trastornos de la conducta alimentaria, estado epiléptico refractario, isquemia cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, esclerosis múltiple y dolor.
- 35 11. Una composición farmacéutica para su uso en la anestesia de un individuo necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de la composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende la sal de pamoato de ketamina de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 40 12. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en la que el tratamiento de la enfermedad del SNC o de la anestesia se inicia dentro de las 24 horas y dura al menos 10 días después de la administración de la composición farmacéutica.

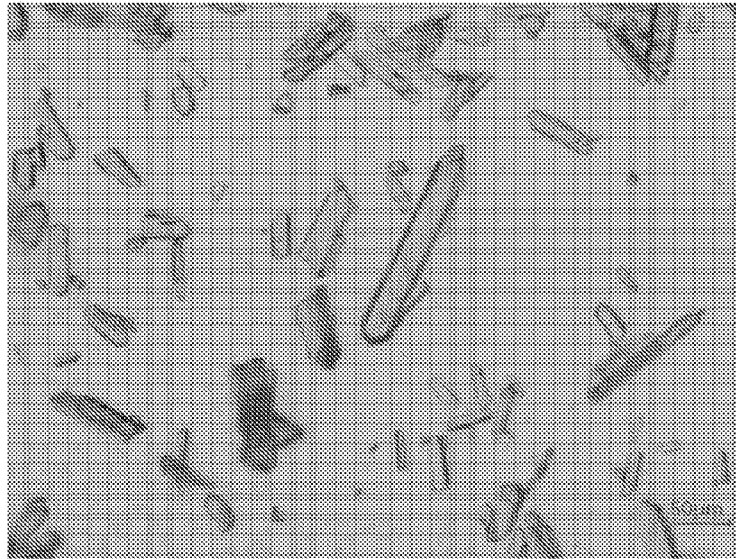


FIG. 1A

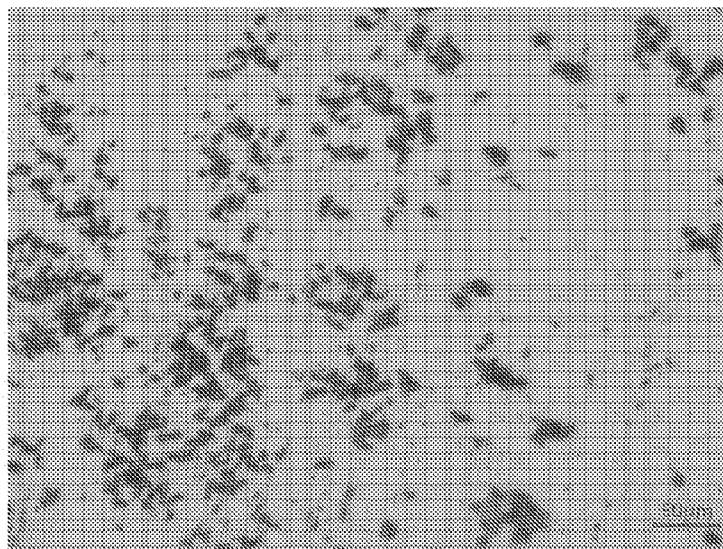


FIG. 1B

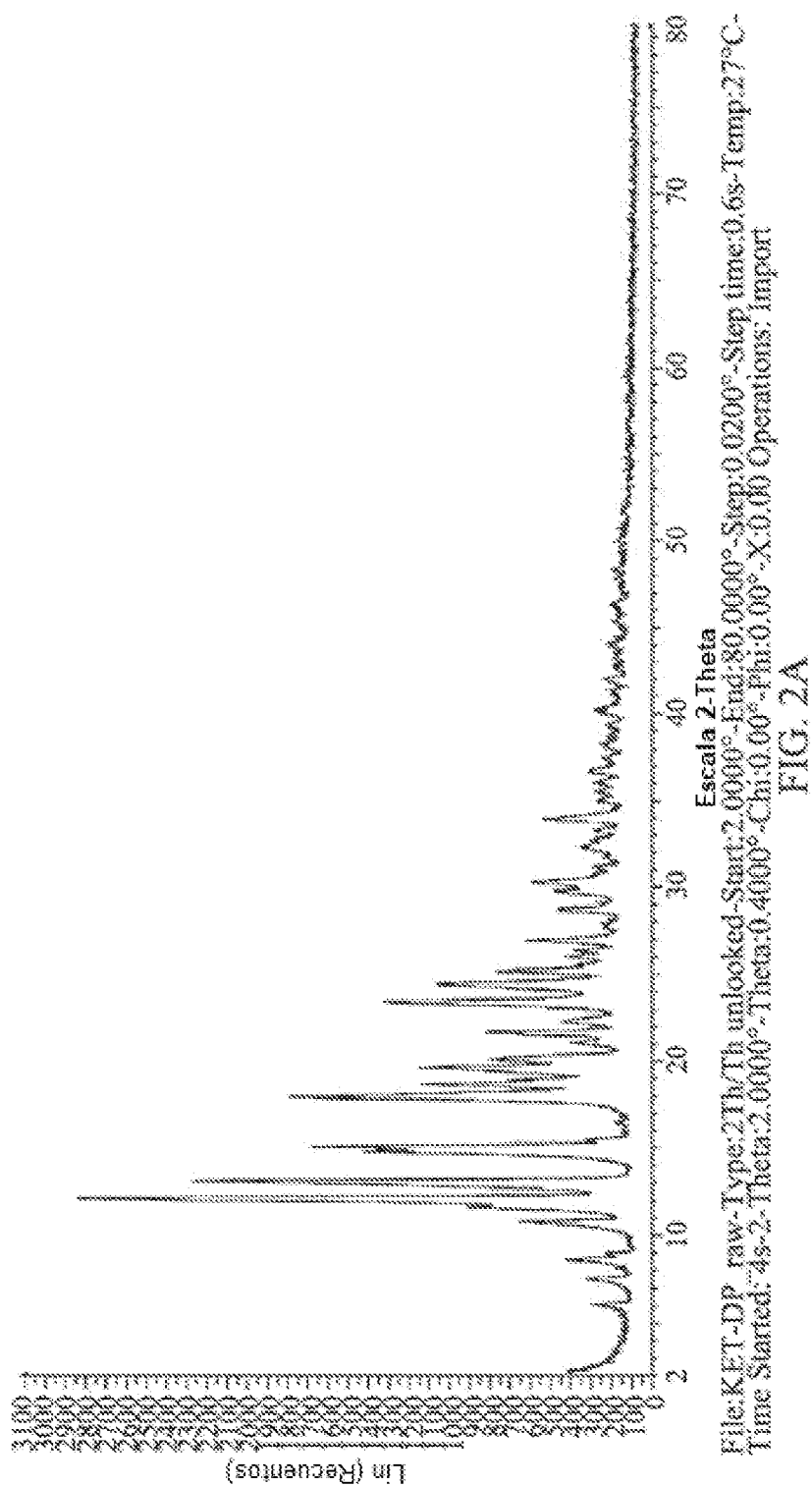
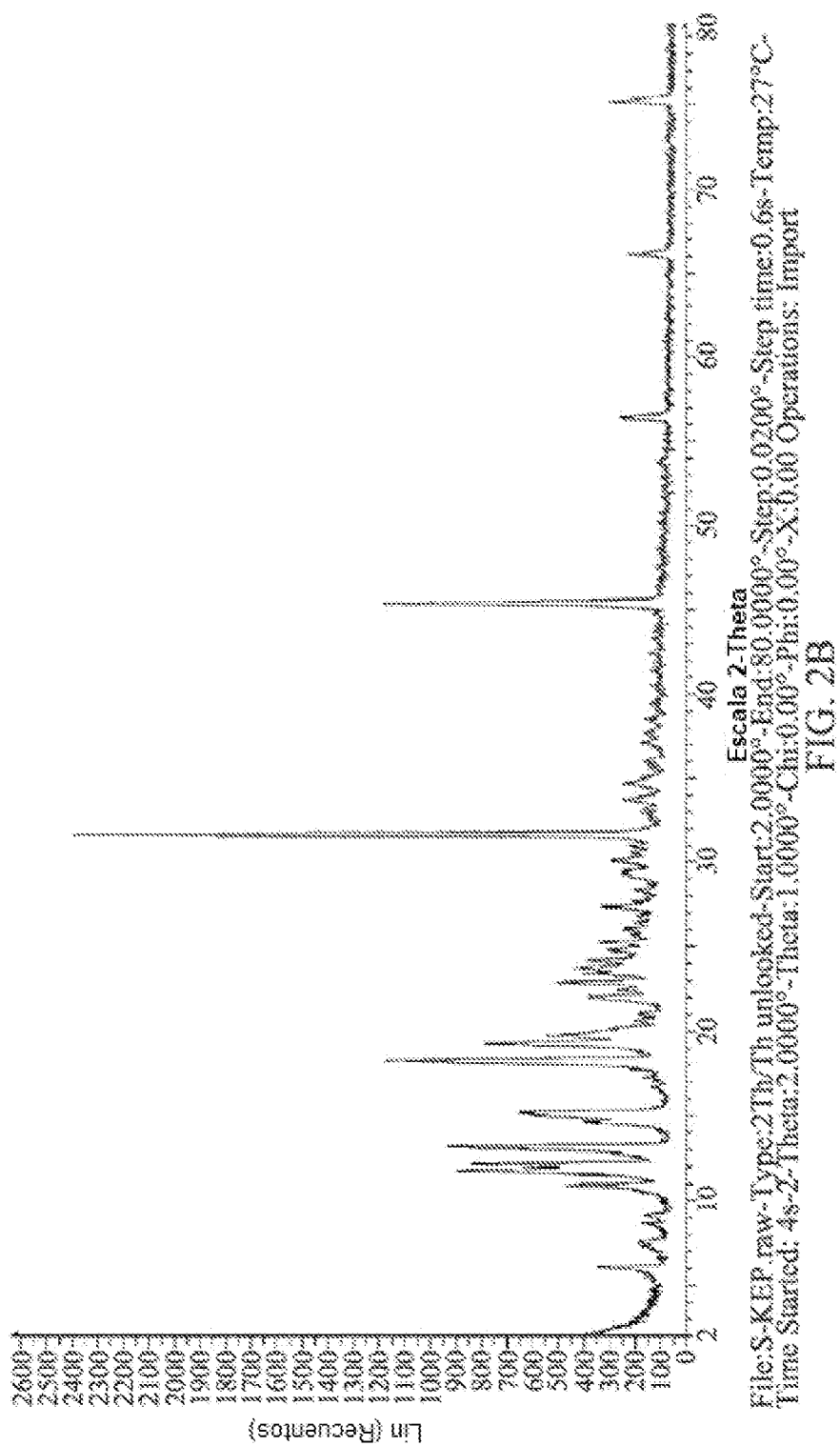
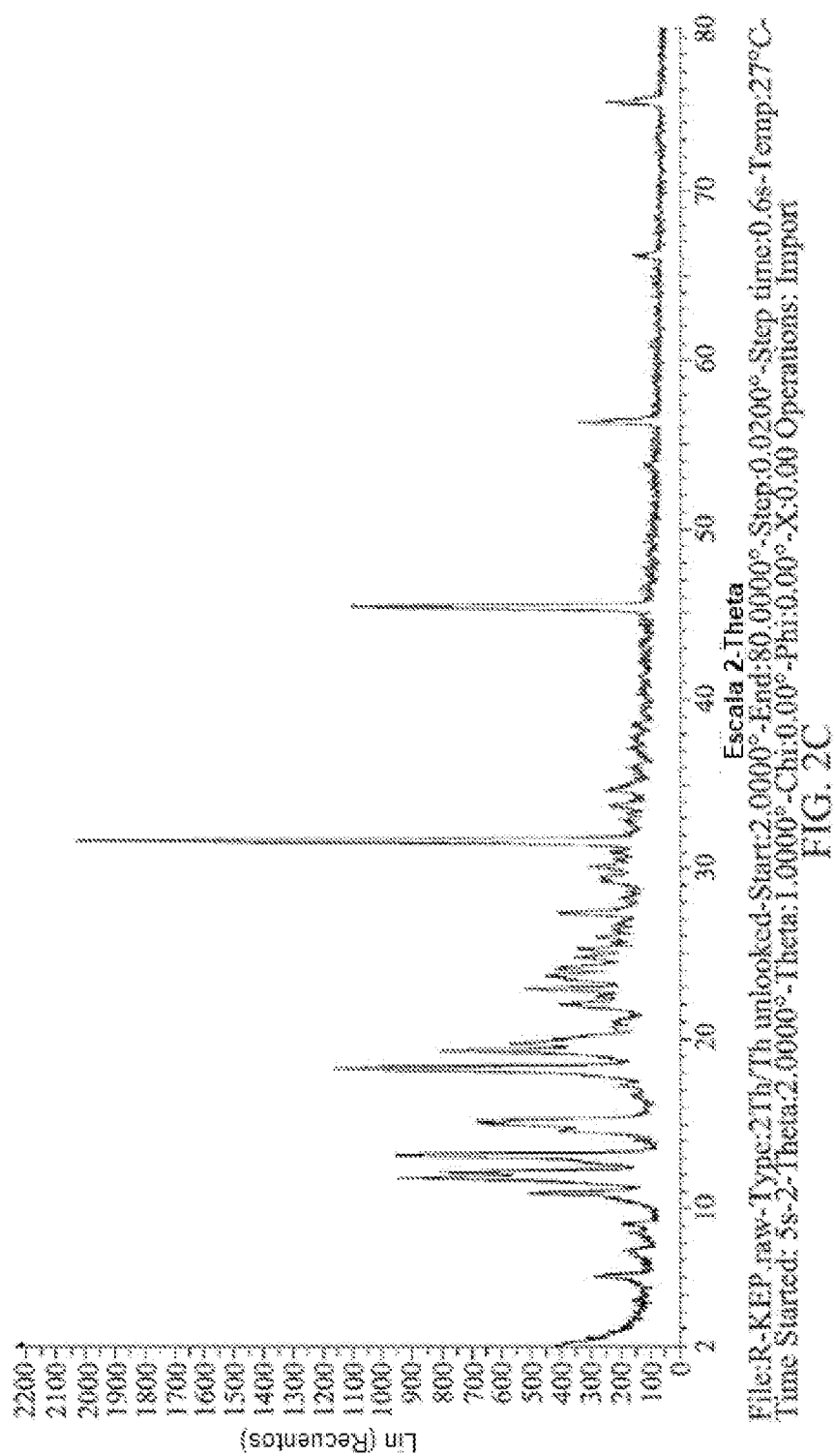
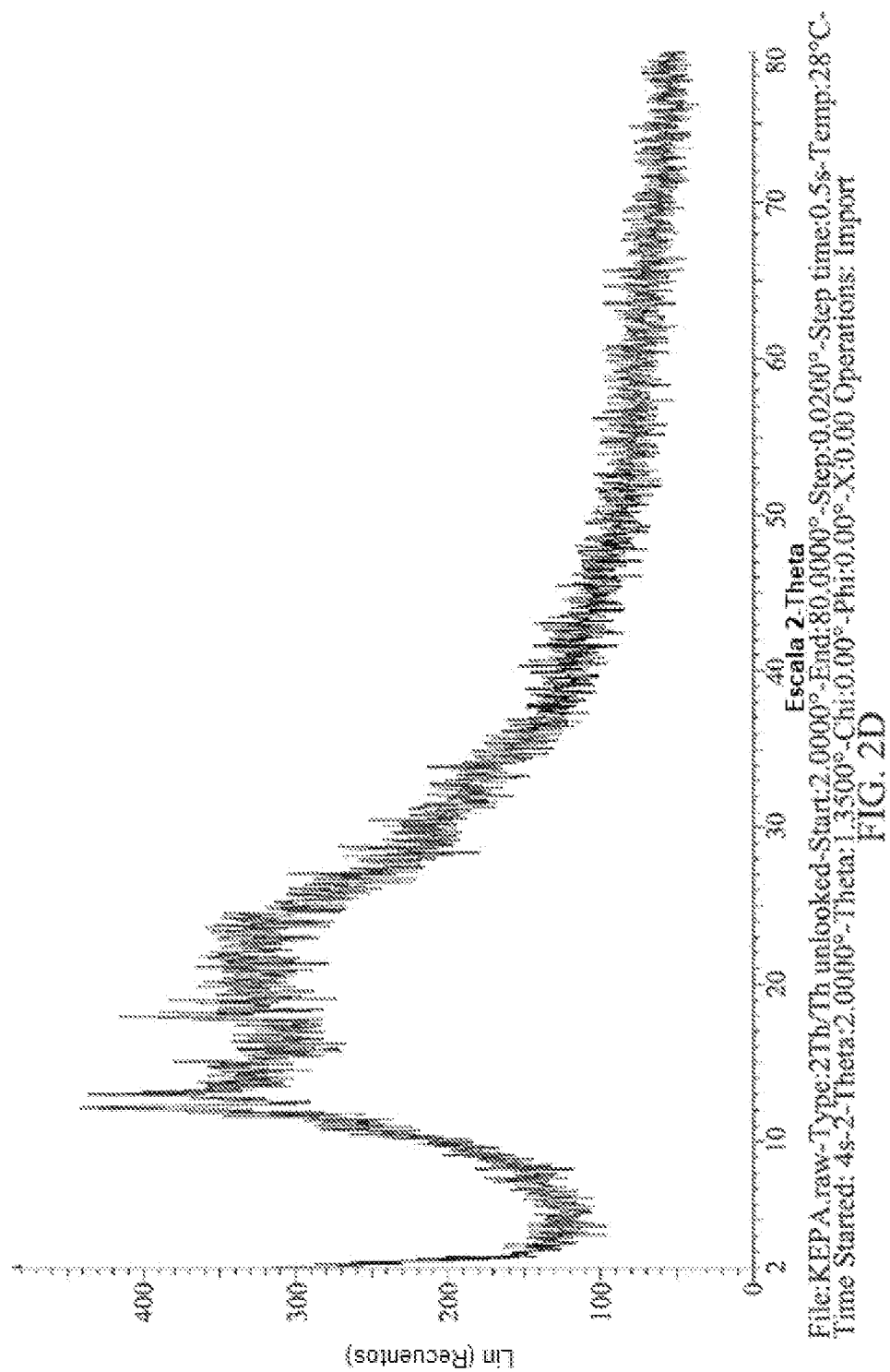


FIG. 2A







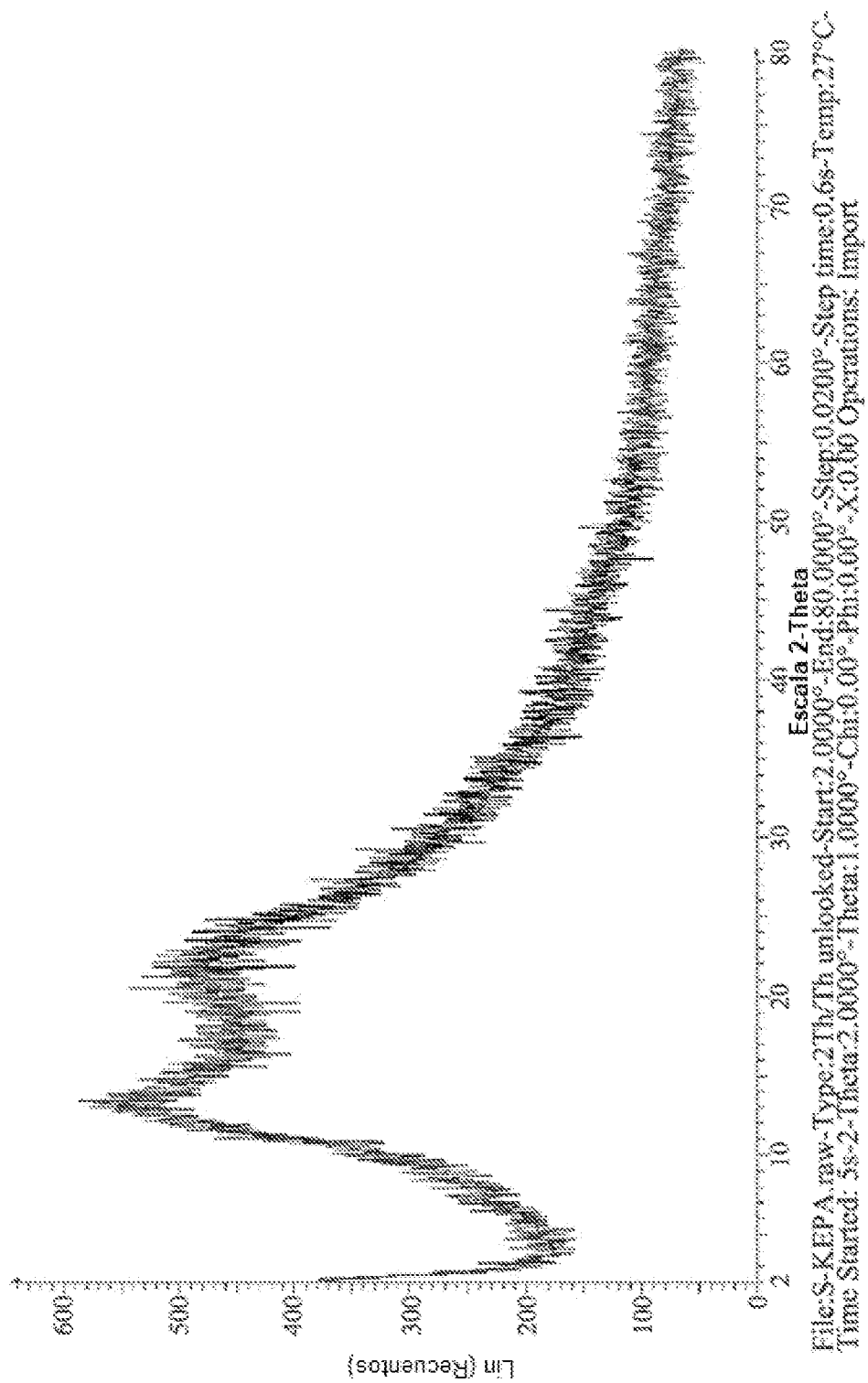
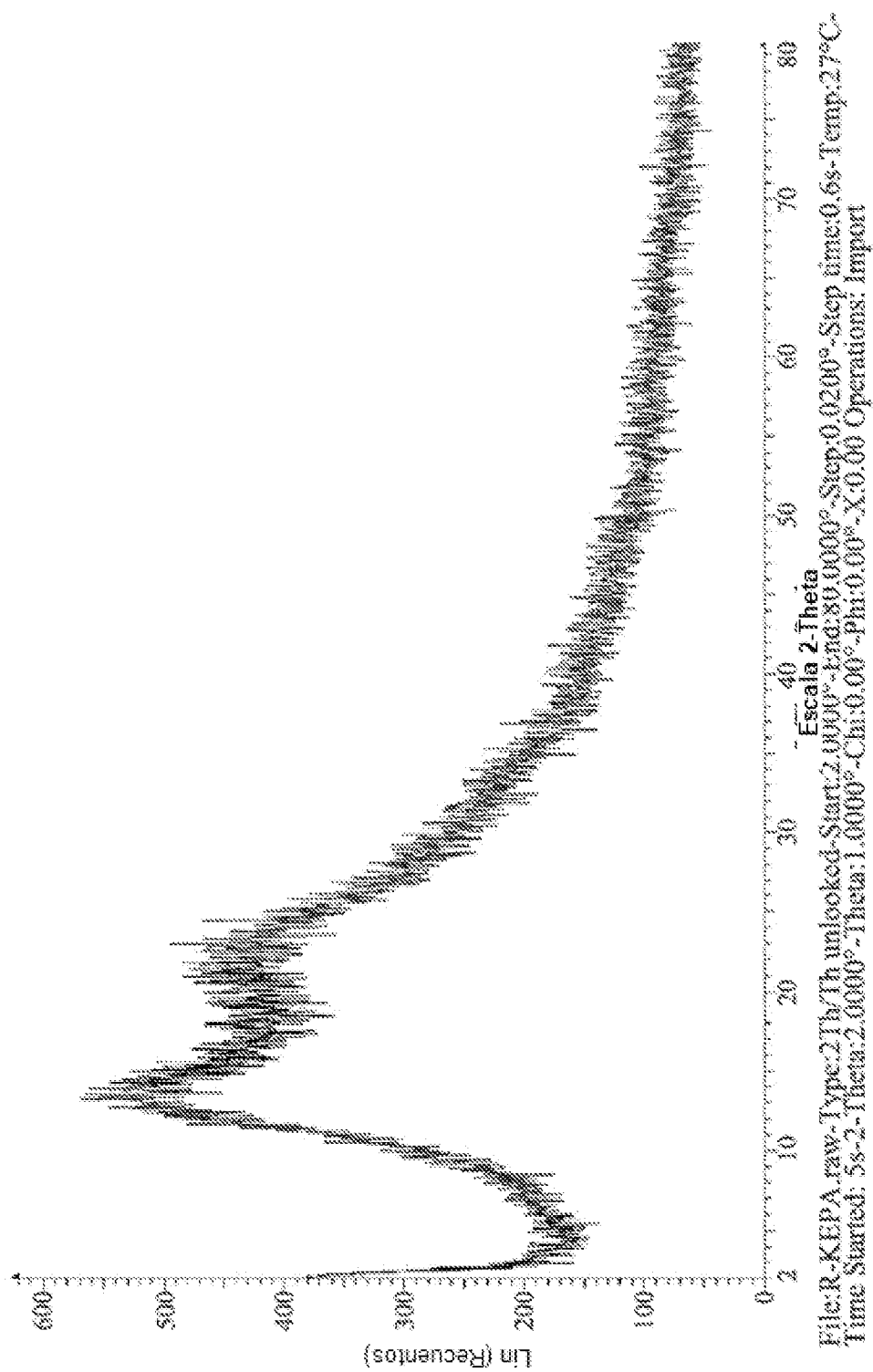


FIG. 2E



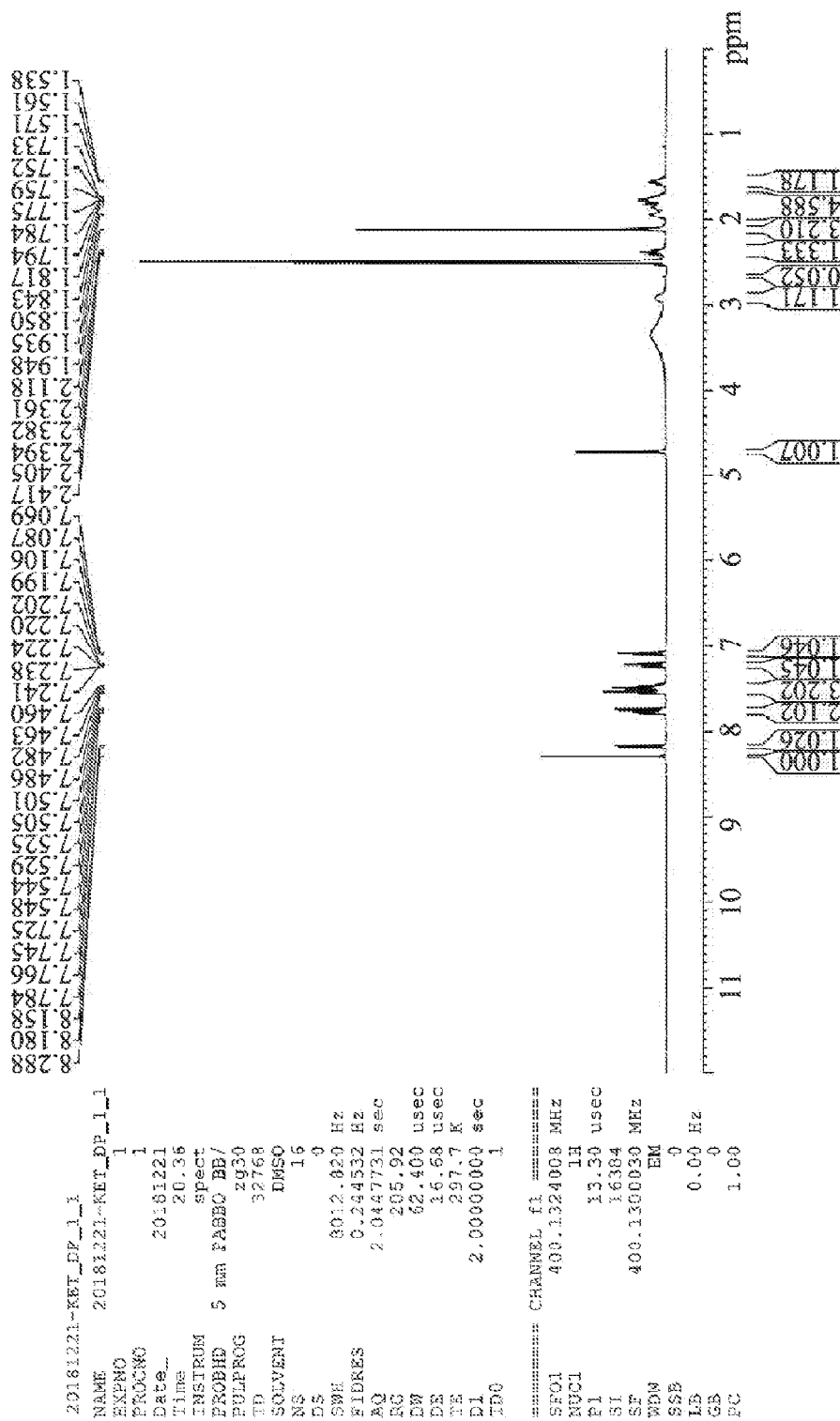
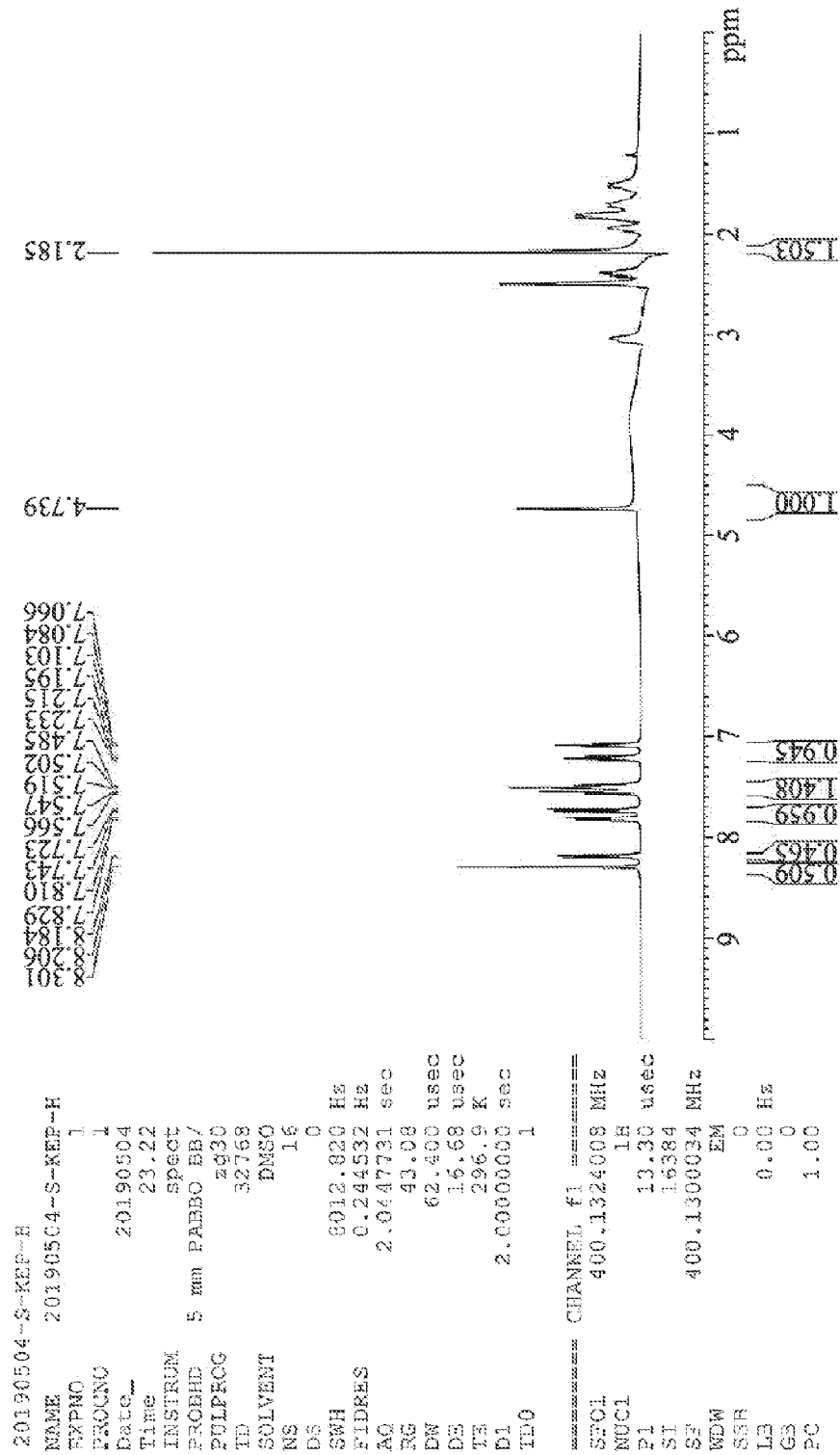


FIG. 3A



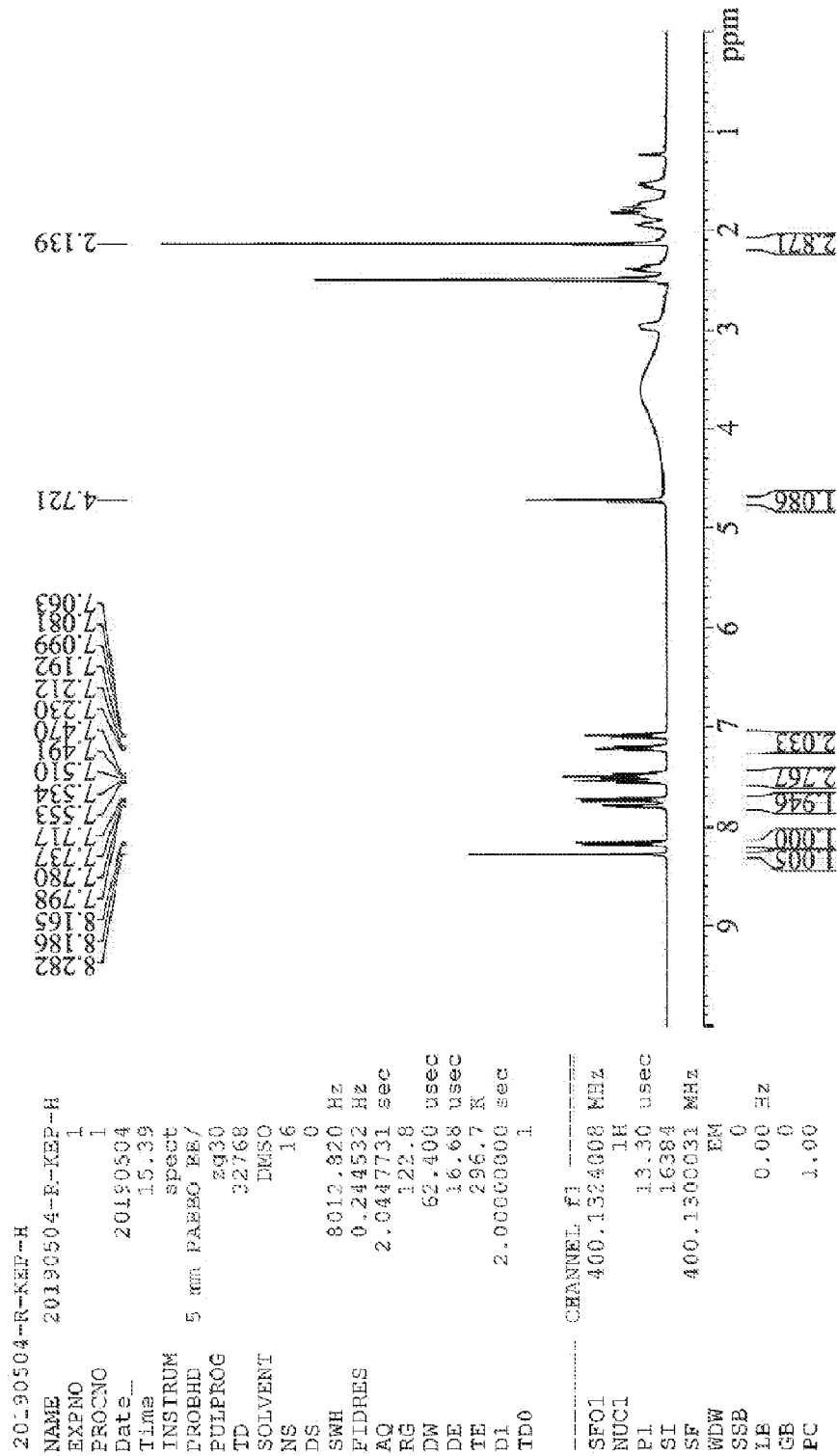


FIG. 3C

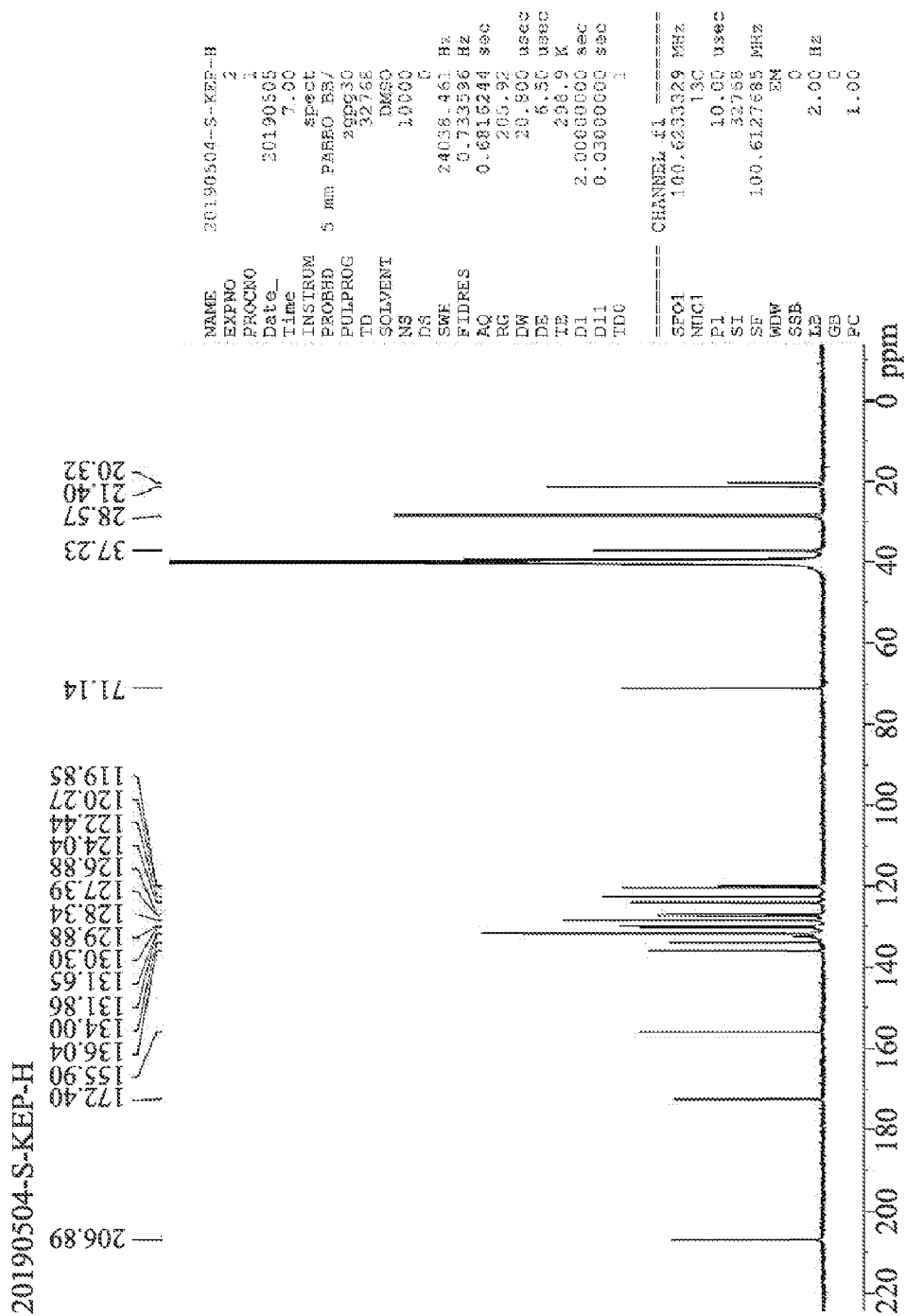


FIG. 4A

20190504-R-KEP-H

206.73
172.19
155.91
136.06
133.83
131.78
131.42
130.29
129.90
128.23
127.44
126.83
124.02
122.44
120.30
119.59
70.89
37.32
28.71
28.20
21.33
20.30

NAME 20190504-R-KEP-H
EXPNO 2
PROCNO 1
Date_ 20190504
Time 23.17
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BBO
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT DMSO
NS 10000
DS 0
SWH 24039.461 Hz
FIDRES 0.733556 Hz
AQ 0.6816244 sec
RG 205.92
DM 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 297.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.623329 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
SI 32768
SF 100.6127655 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.00

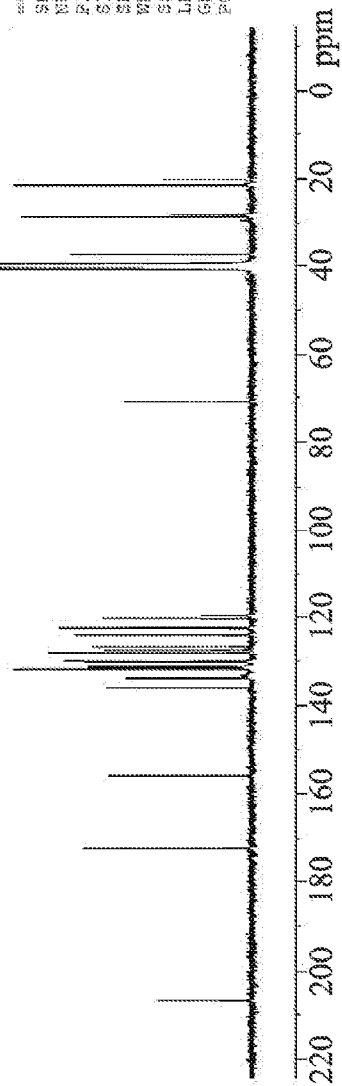


FIG. 4B

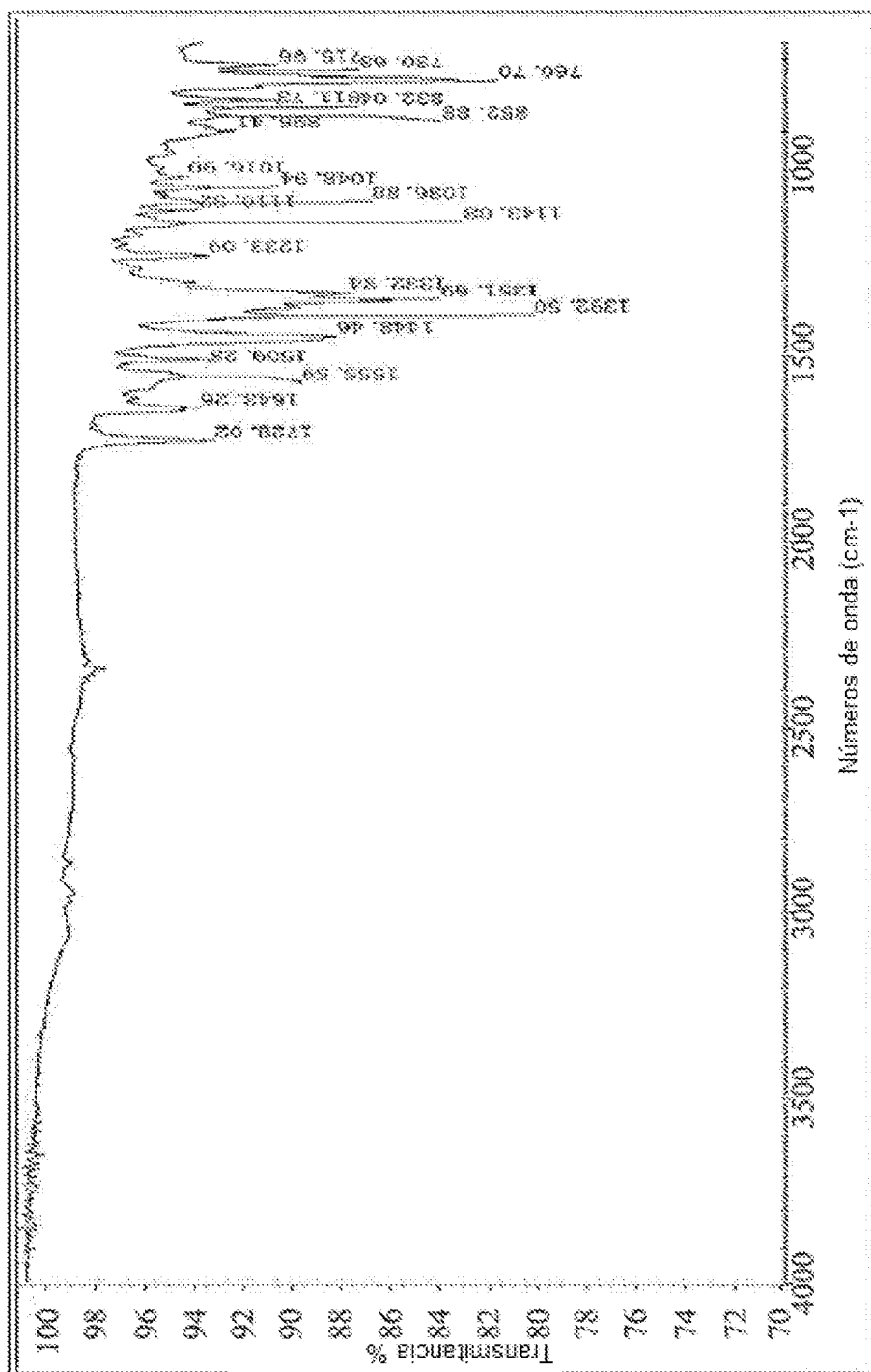


FIG. 5A

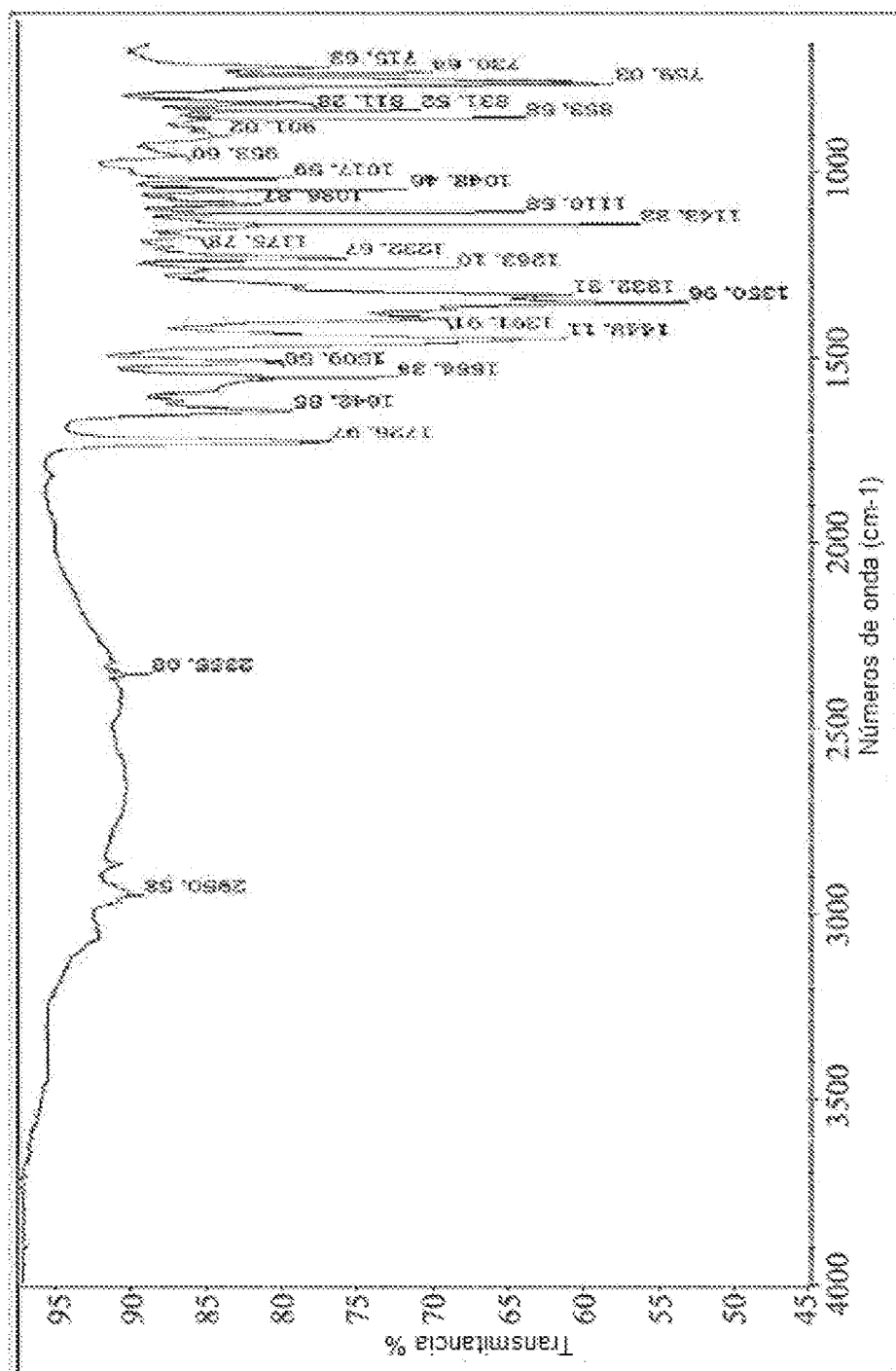


FIG. 5B

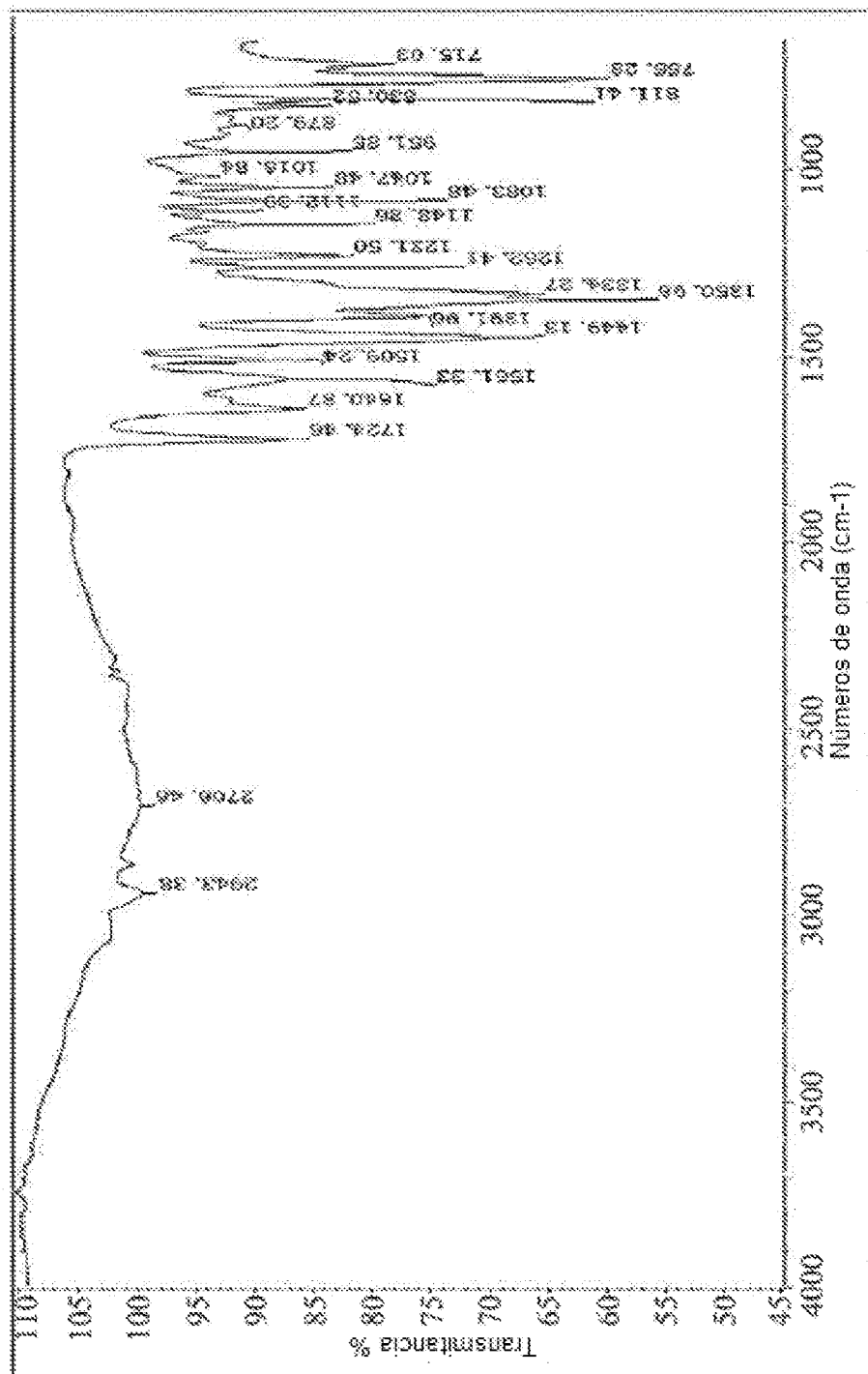


FIG. 5C

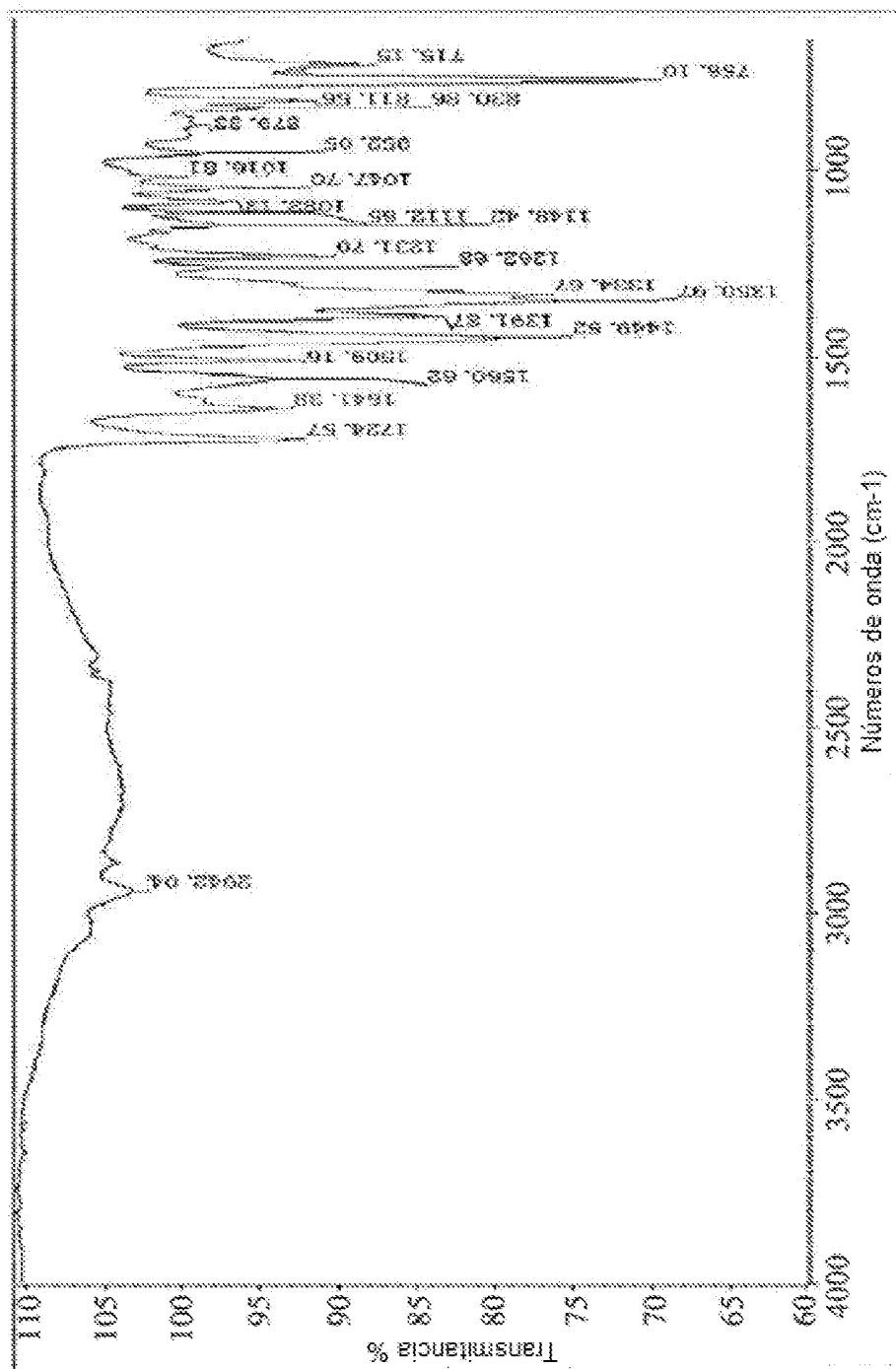


FIG. 5D

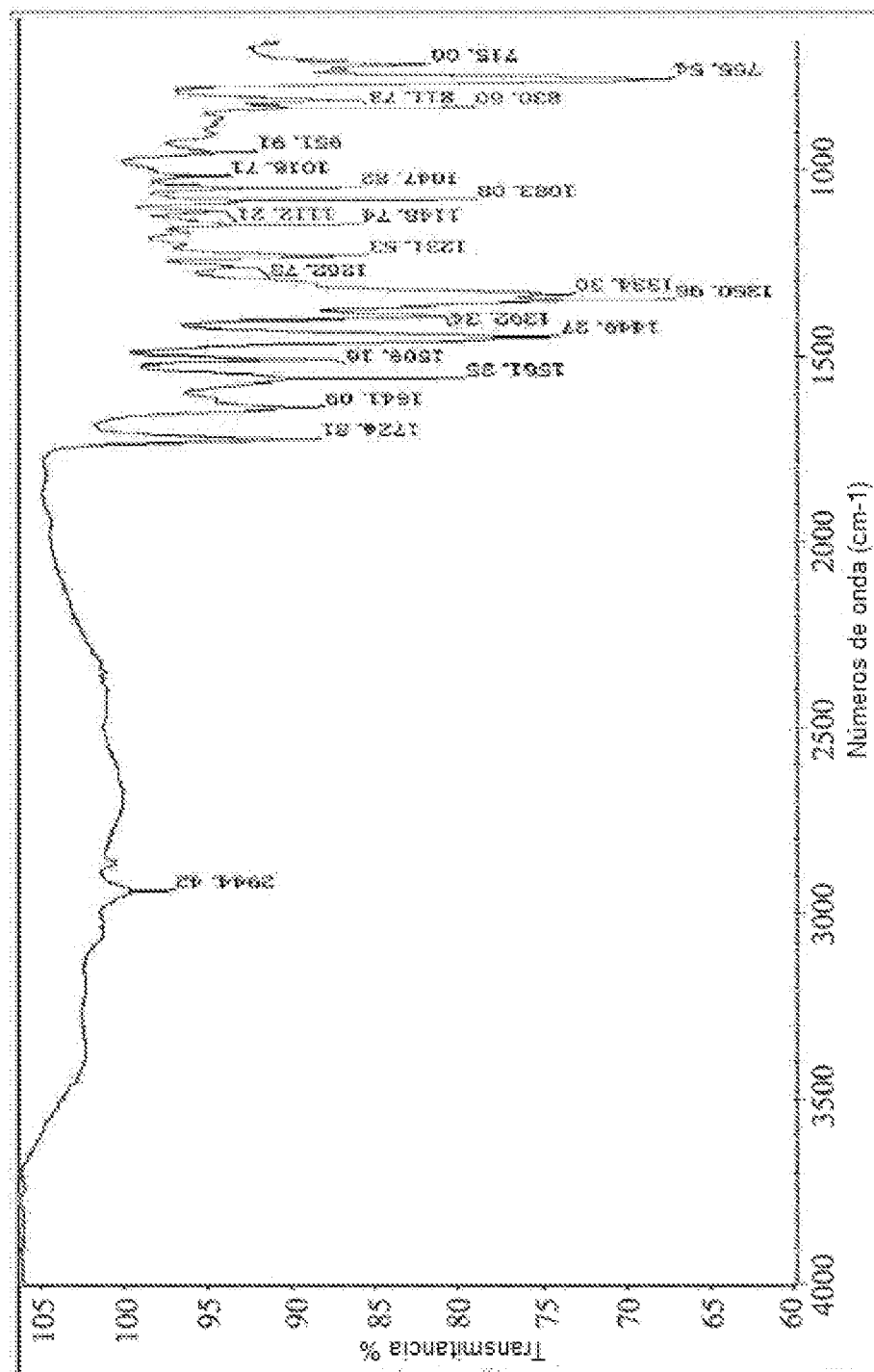
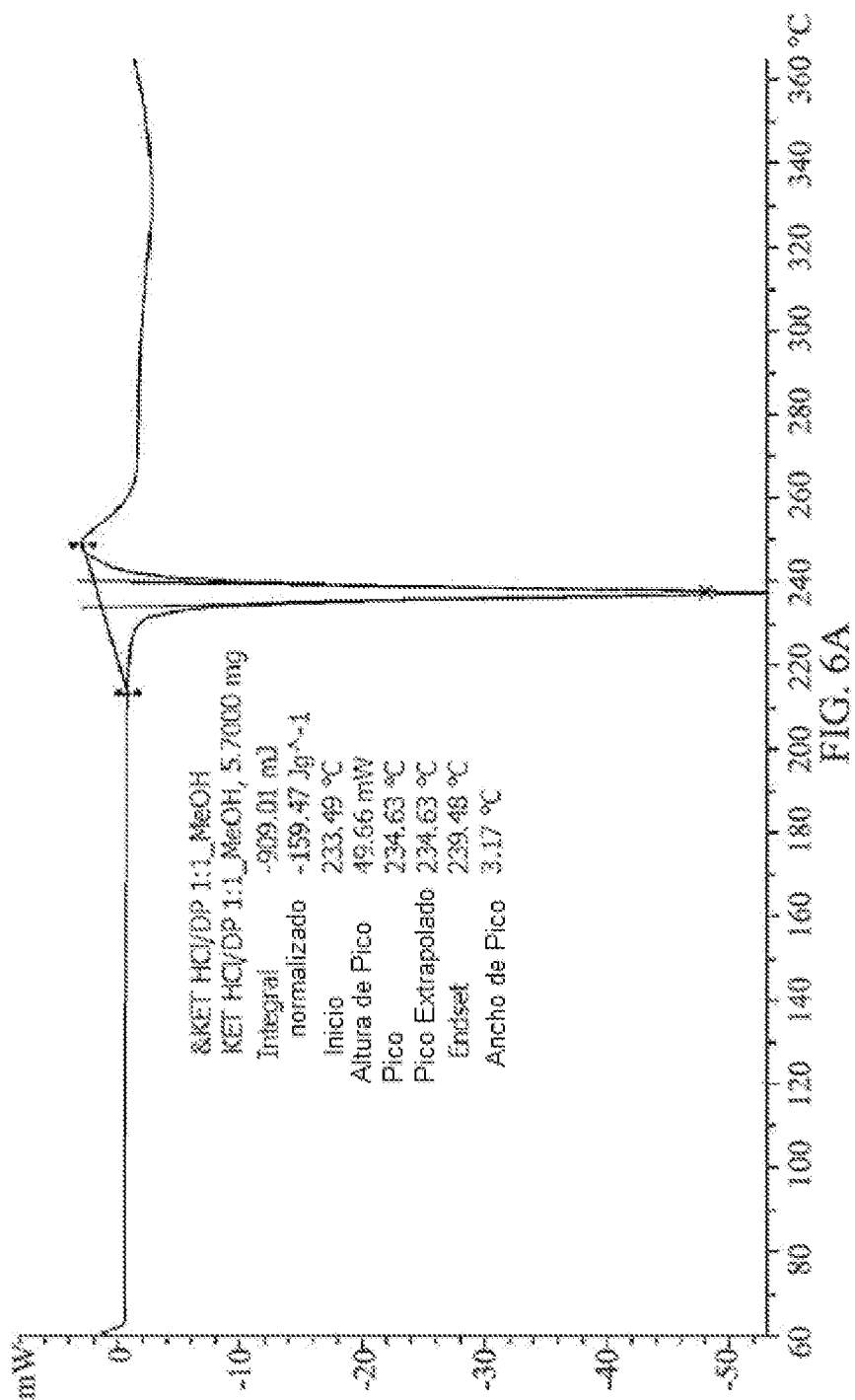


FIG. 5E



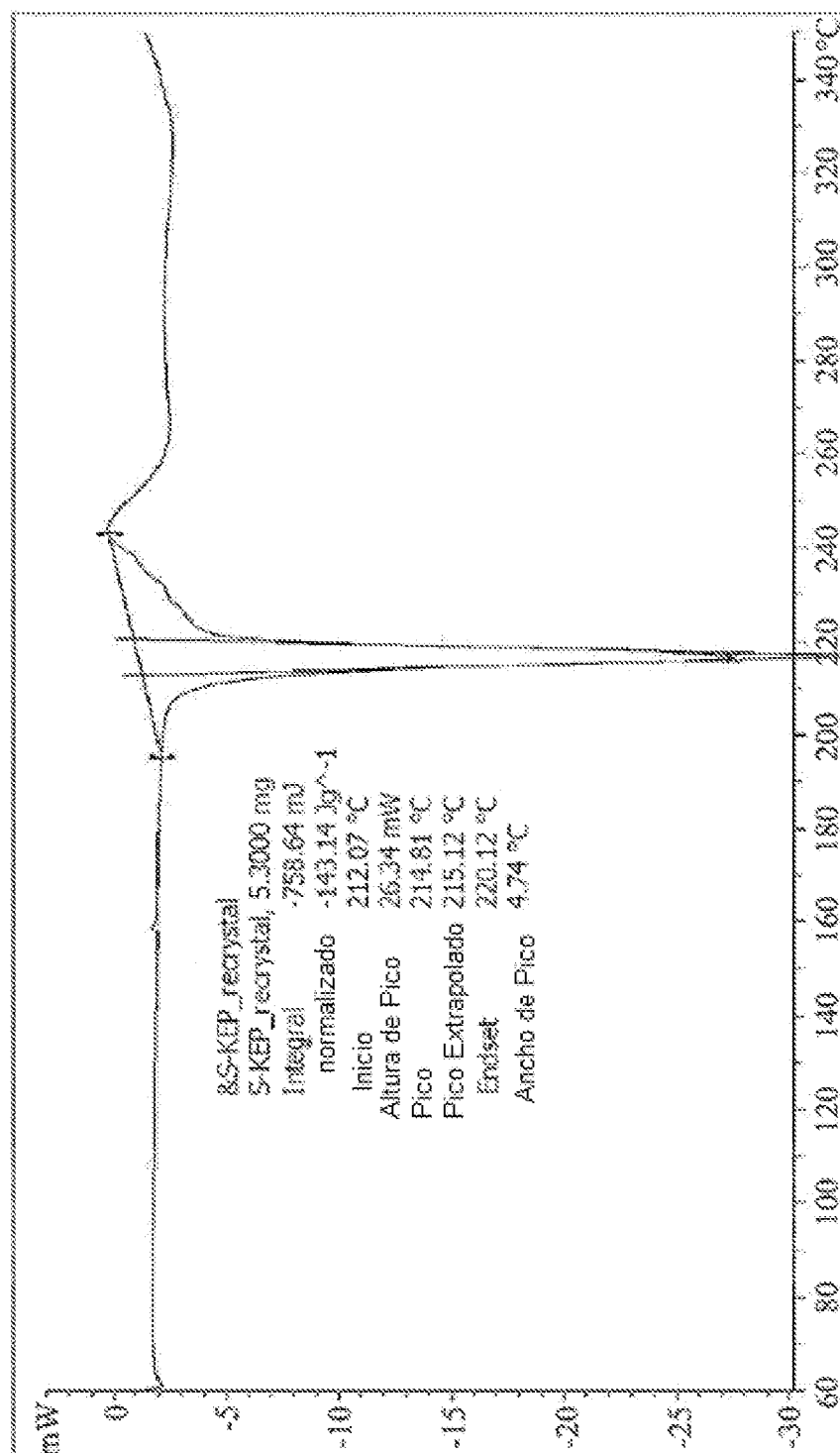


FIG. 6B

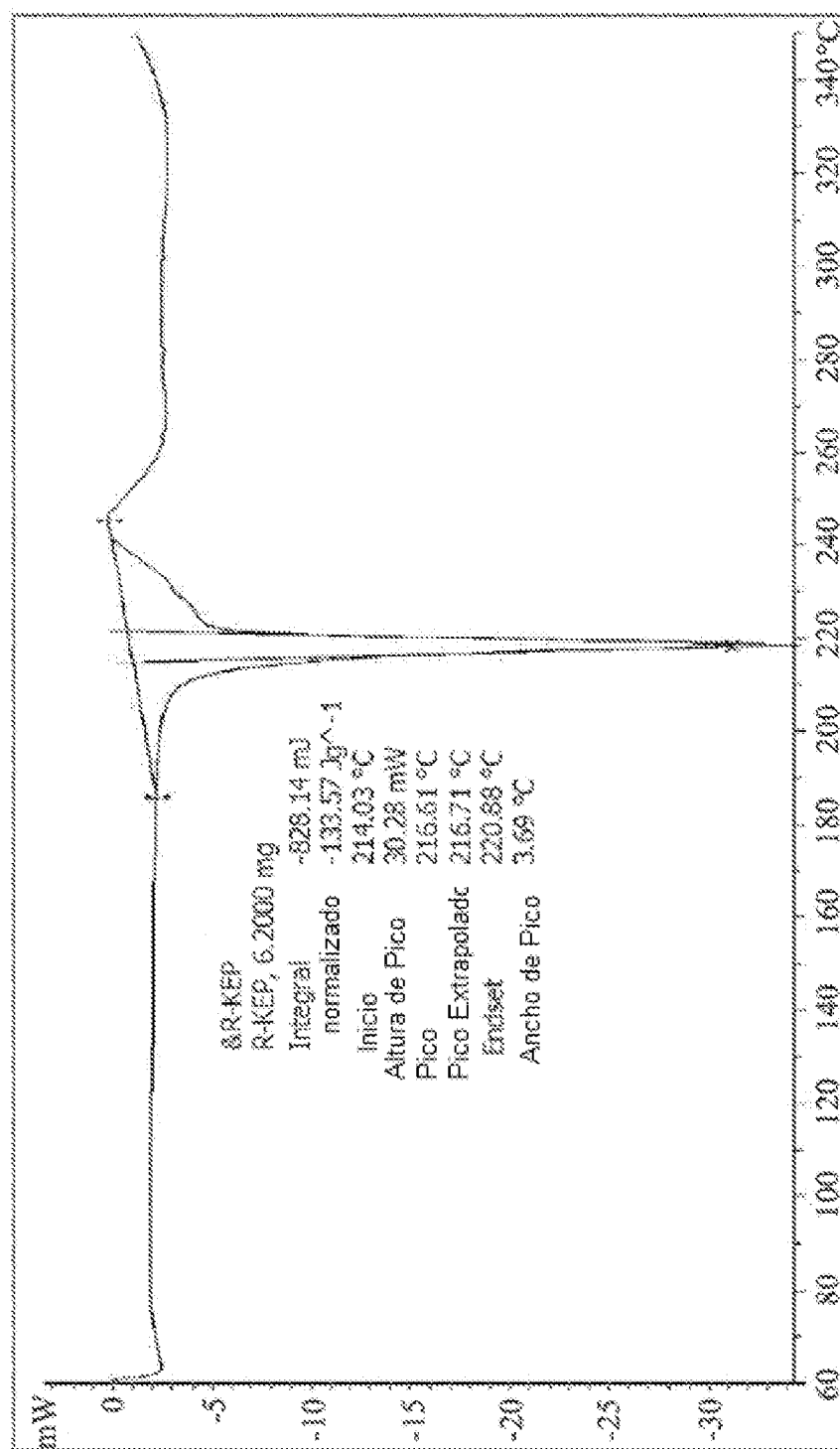


FIG. 6C

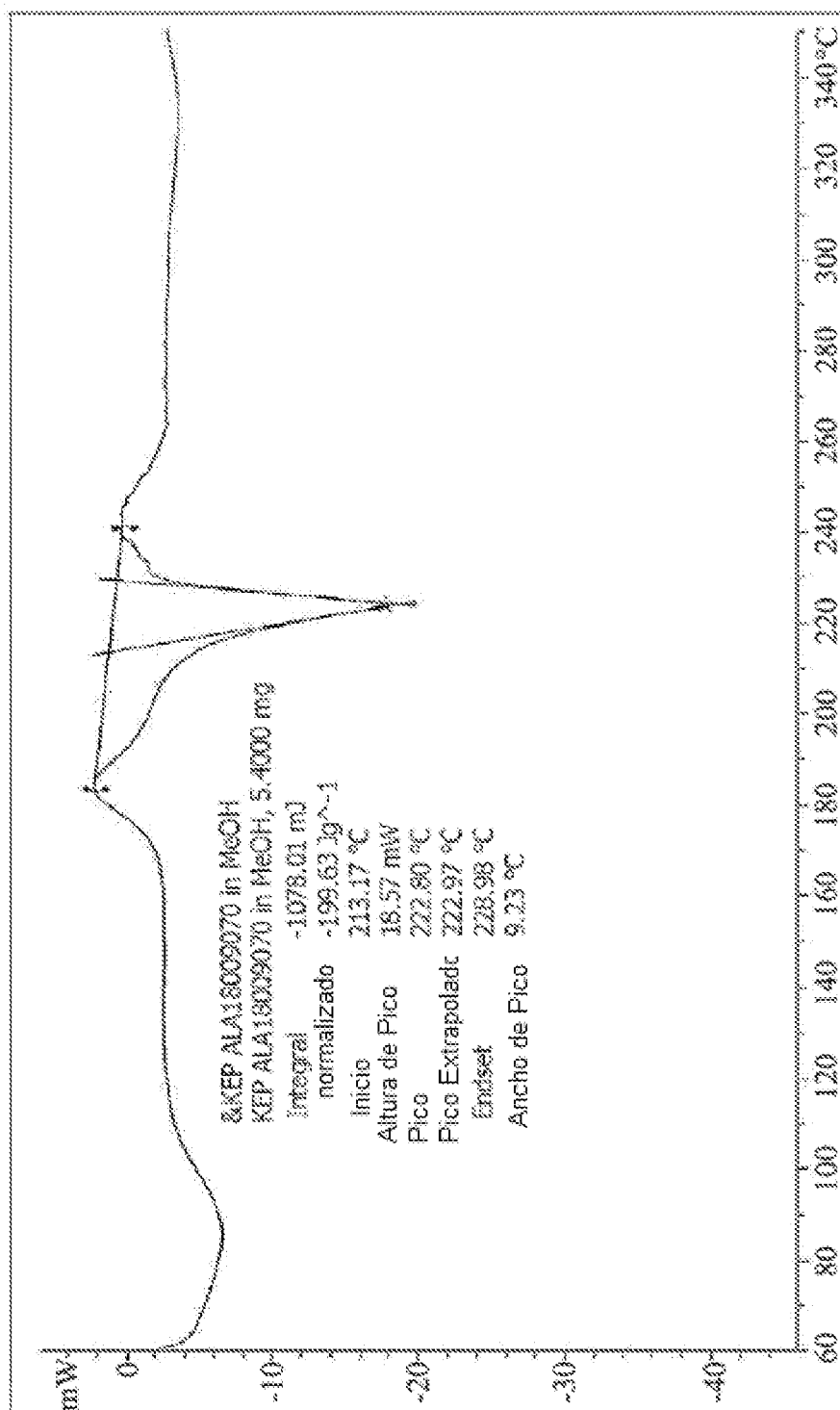


FIG. 6D

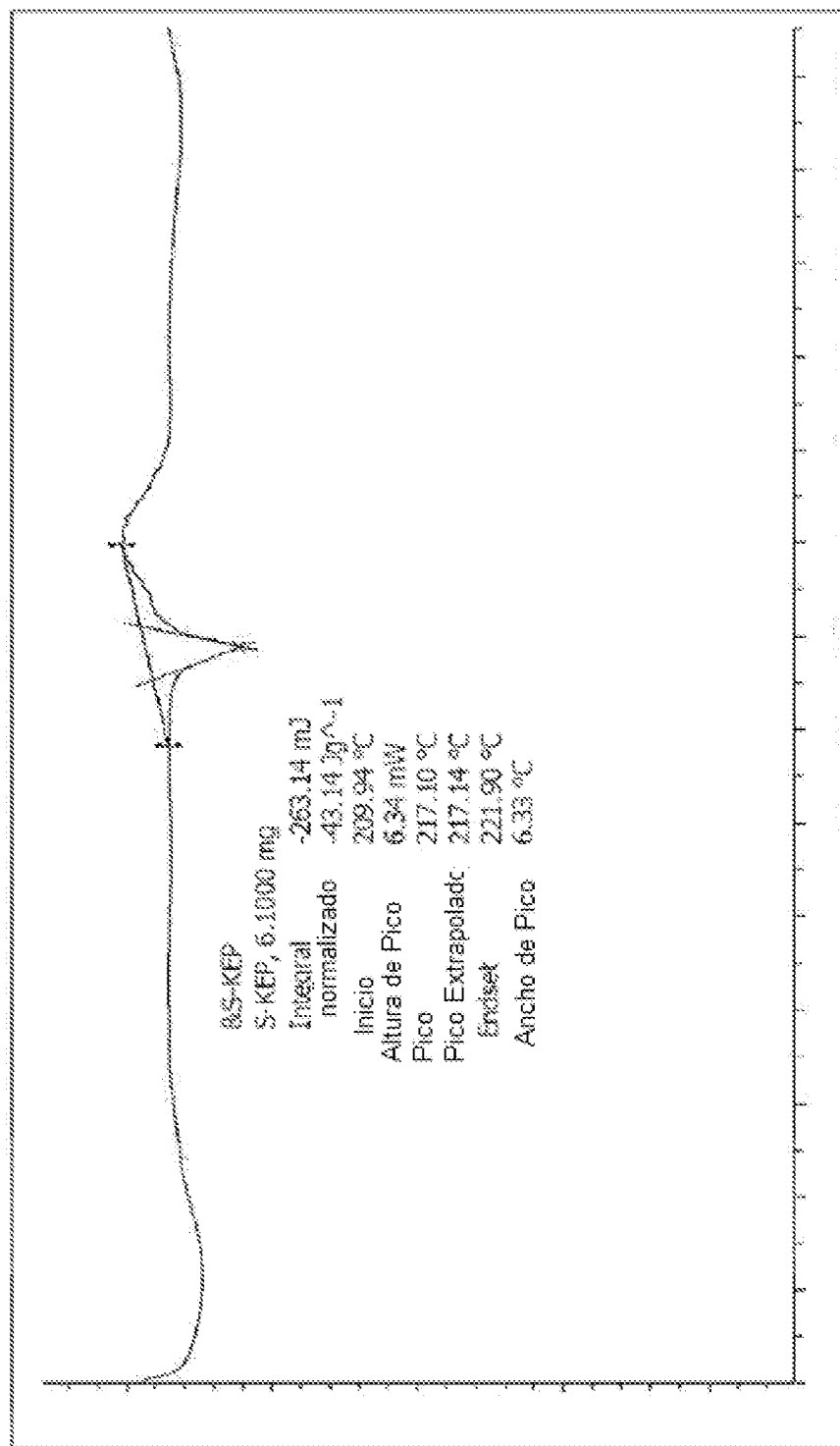


FIG. 6E

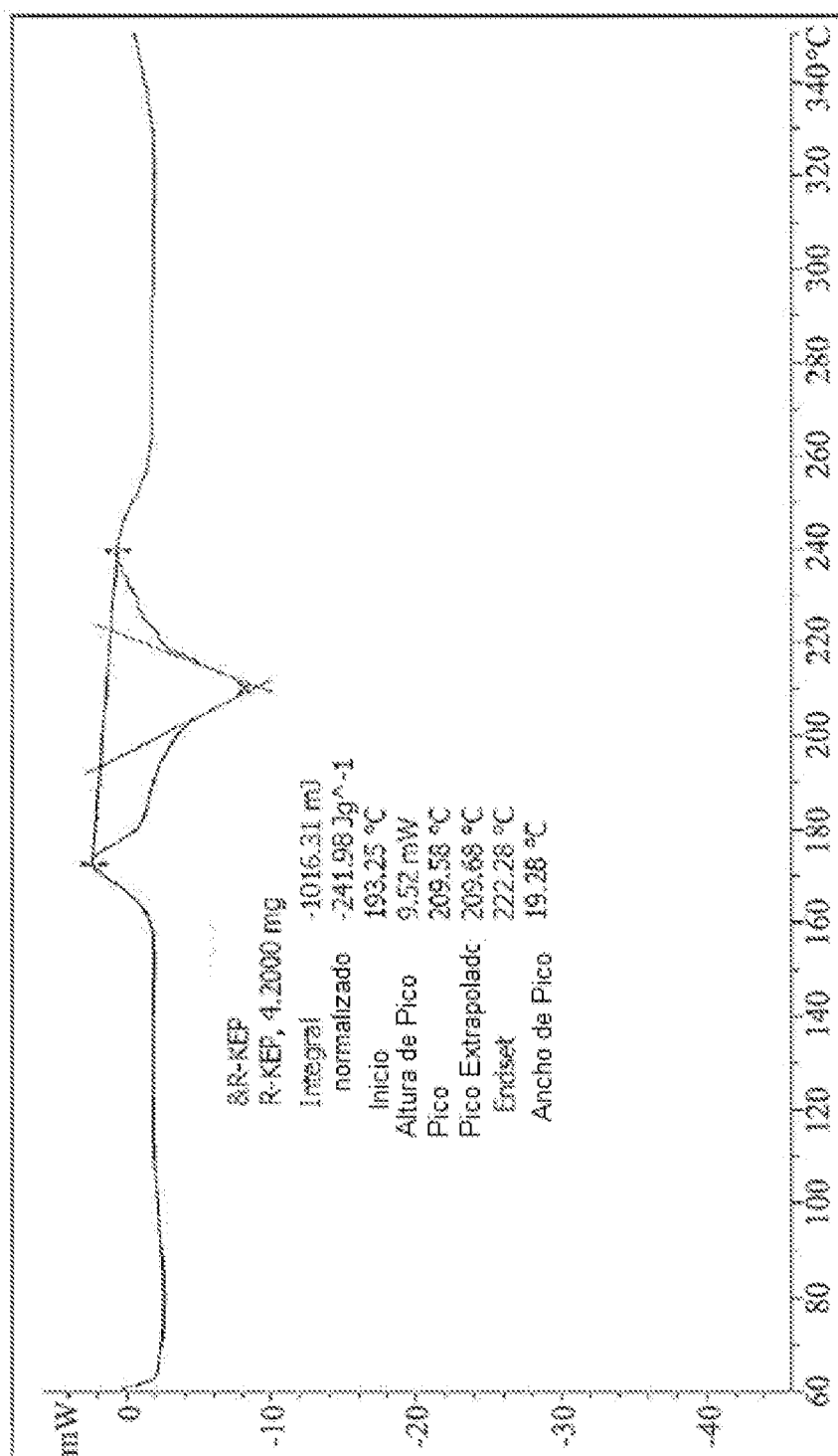


FIG. 6F

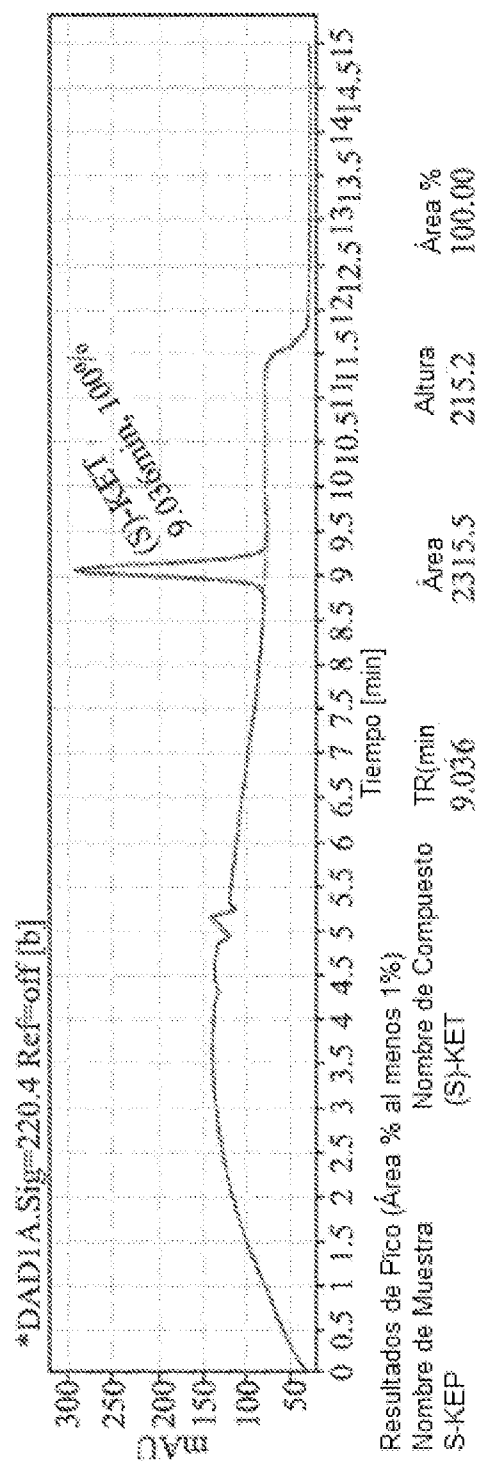


FIG. 7A

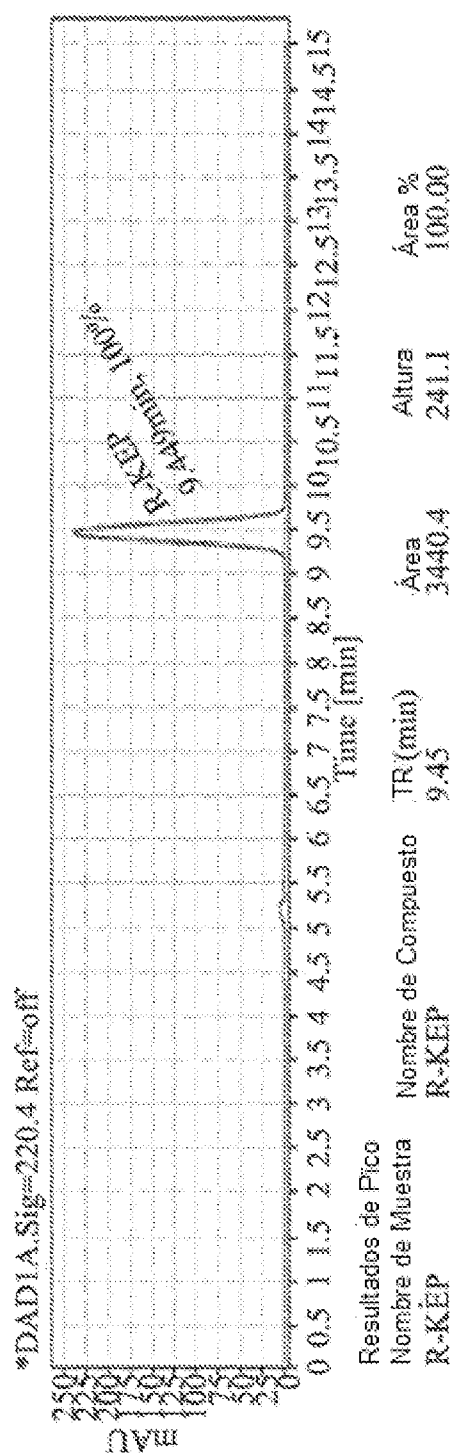


FIG. 7B

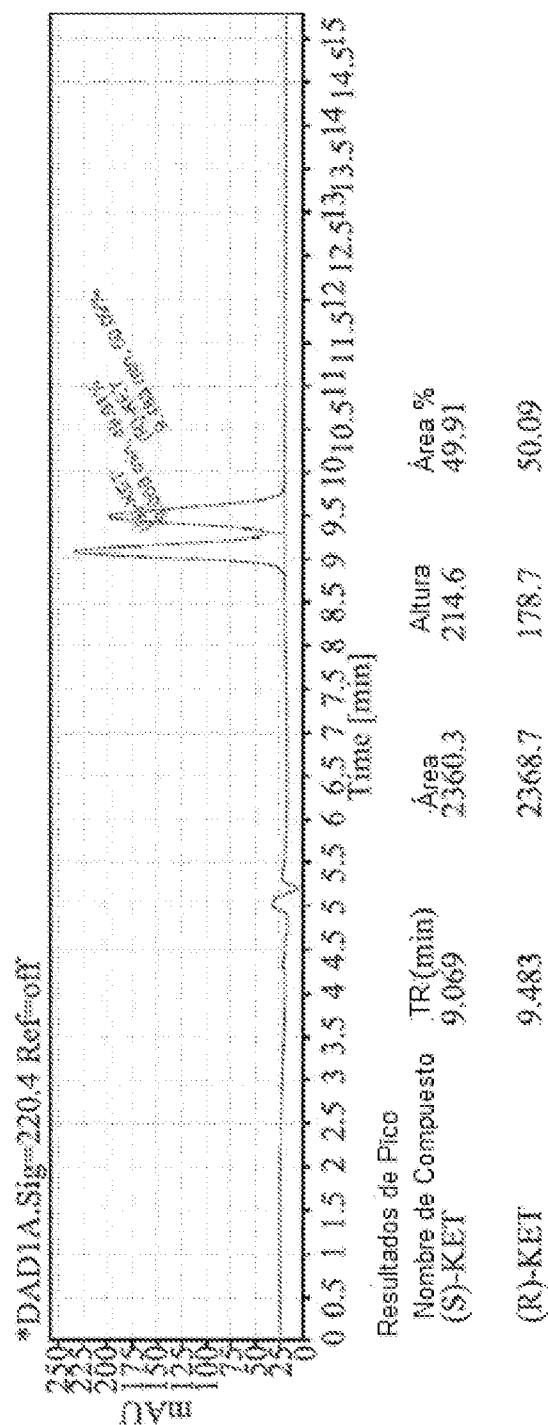


FIG. 7C

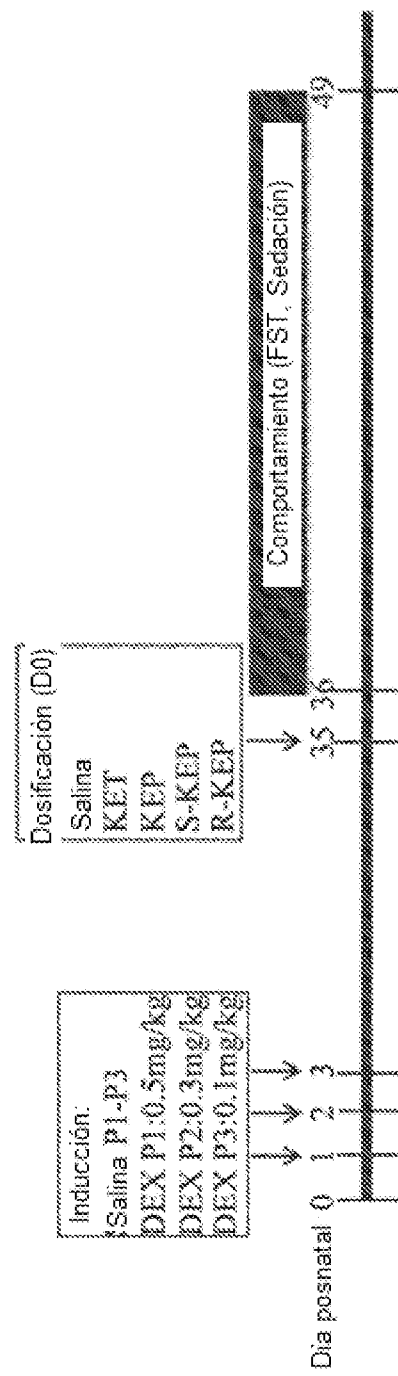
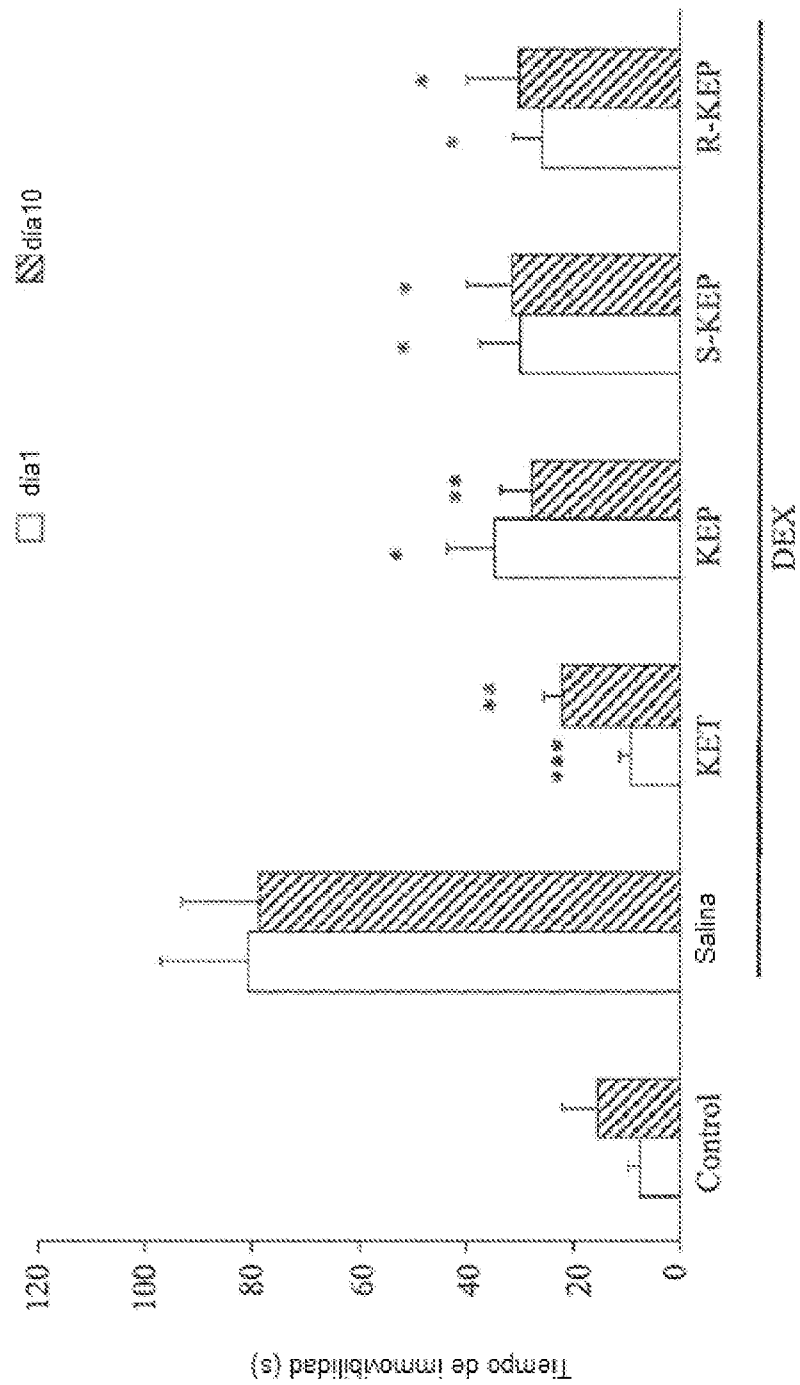


FIG. 8



922

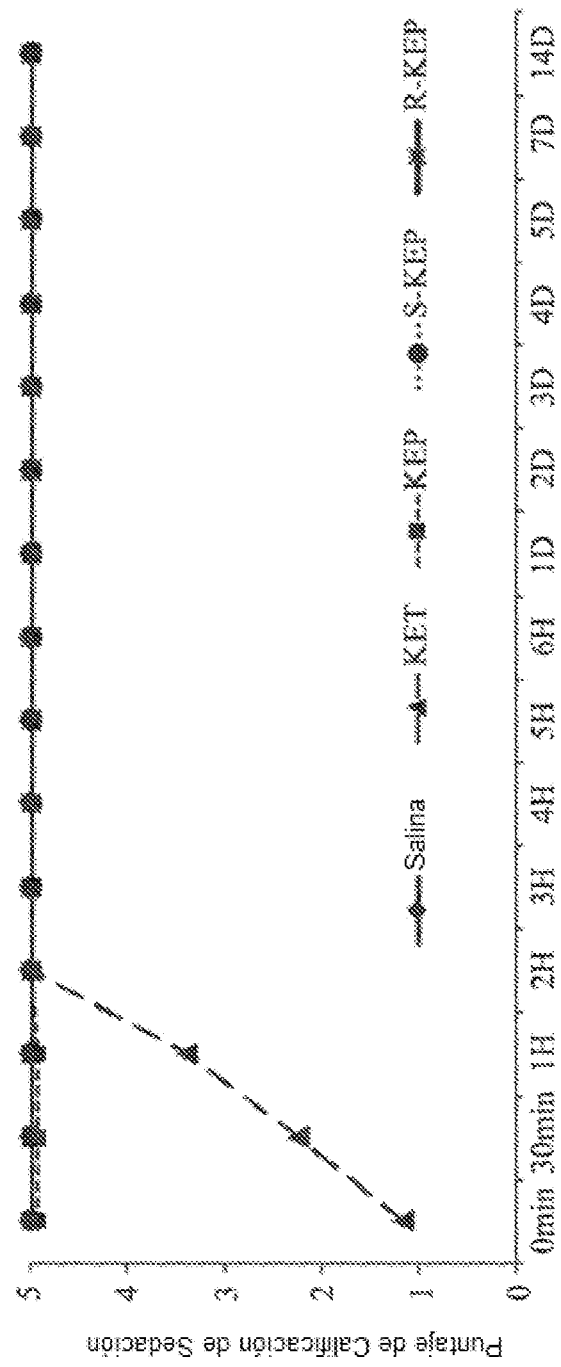


FIG. 10

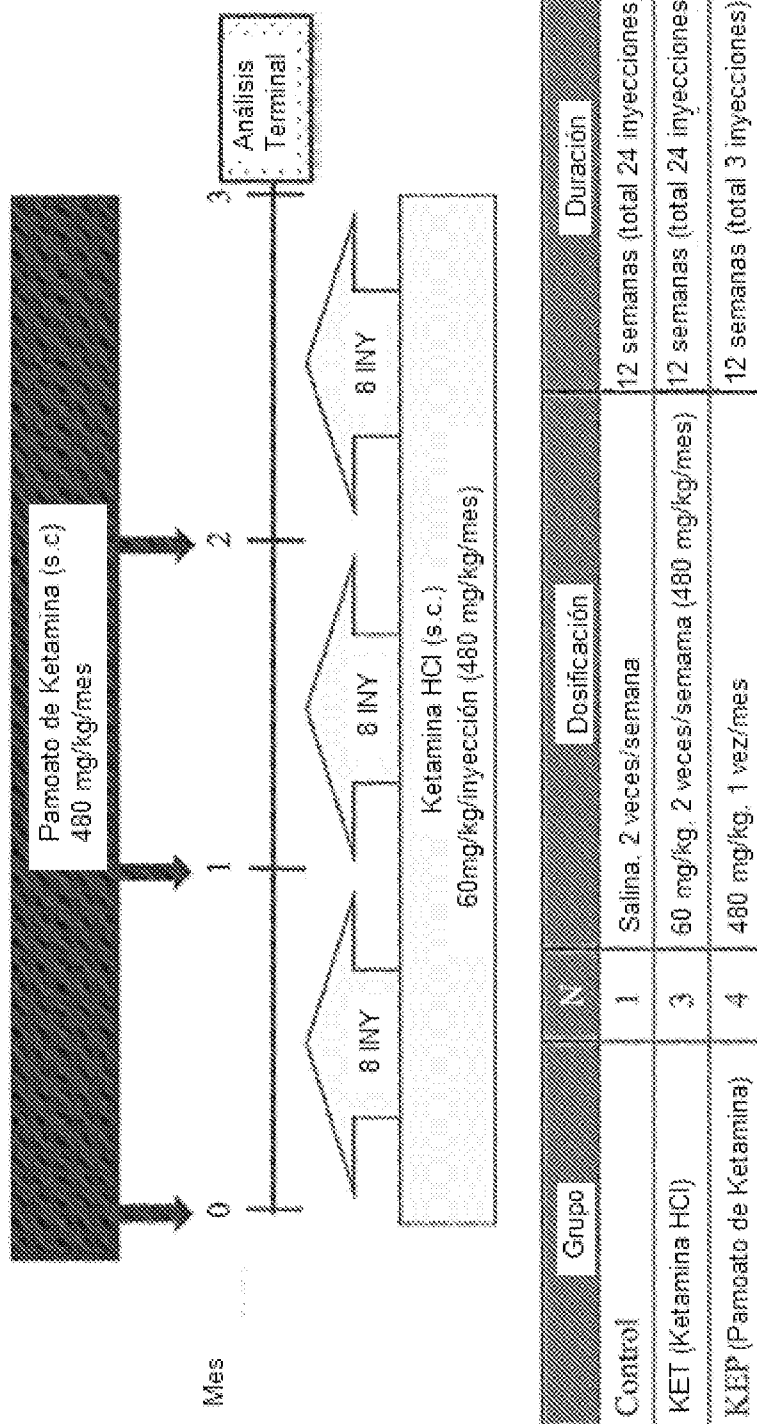


FIG. 11

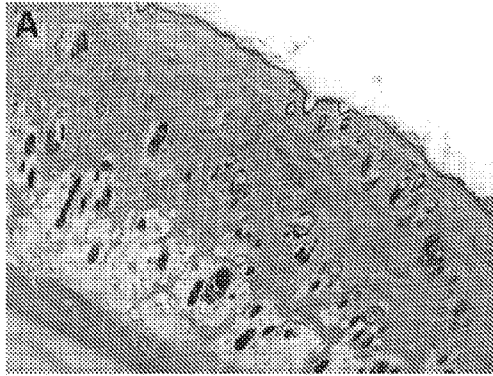


FIG. 12A

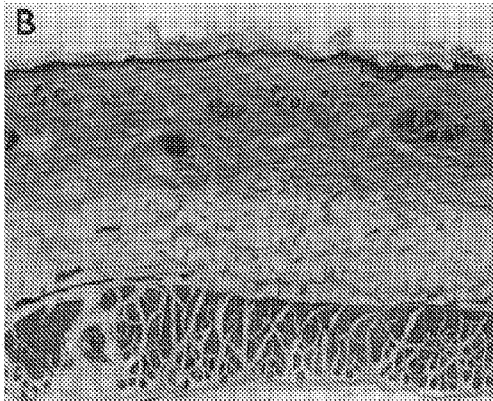


FIG. 12B

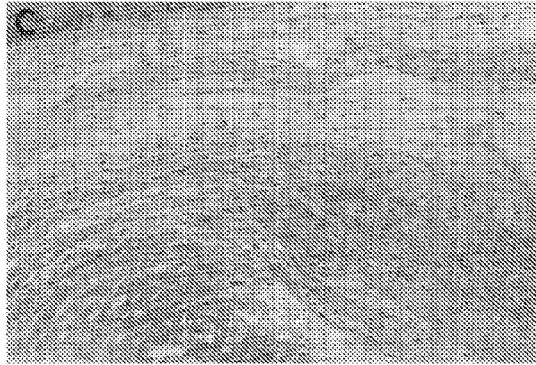


FIG. 12C

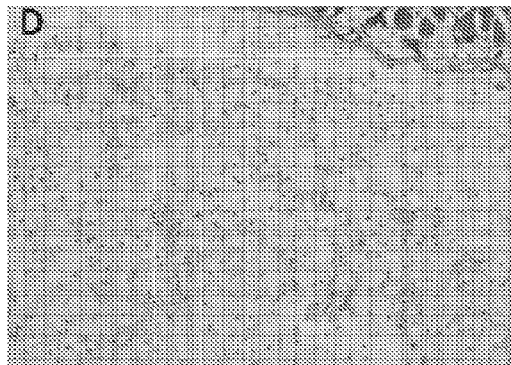


FIG. 12D

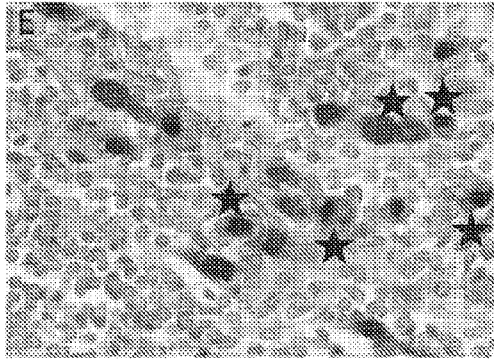


FIG. 12E

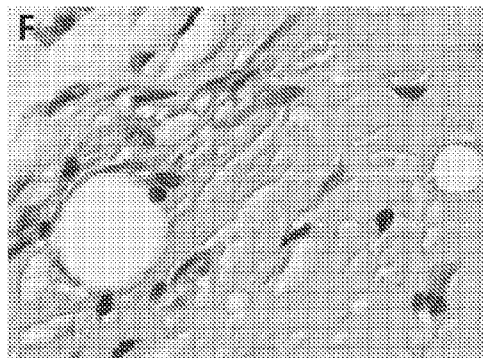


FIG. 12F

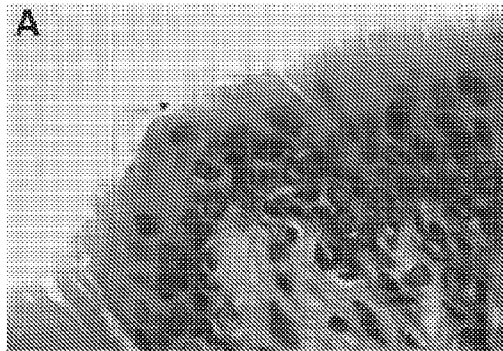


FIG. 13A

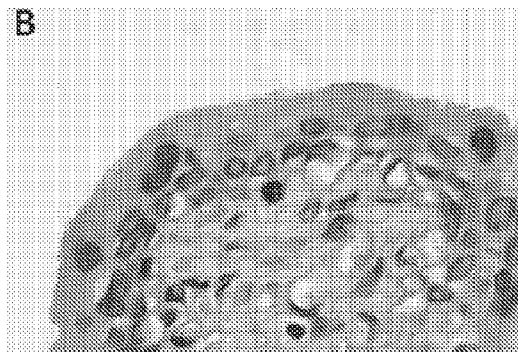


FIG. 13B



FIG. 13C



FIG. 13D



FIG. 13E

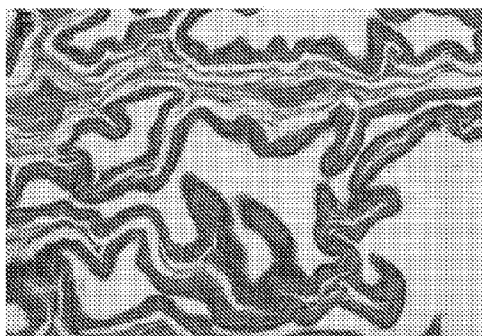


FIG. 13F

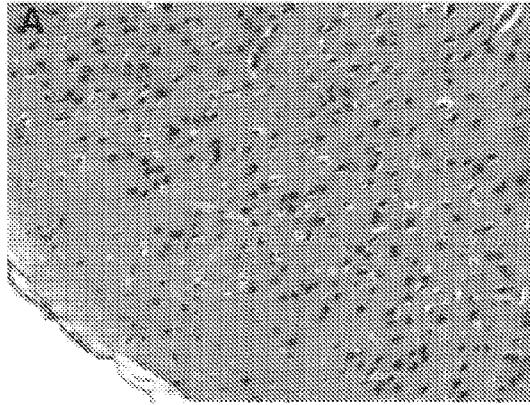


FIG. 14A

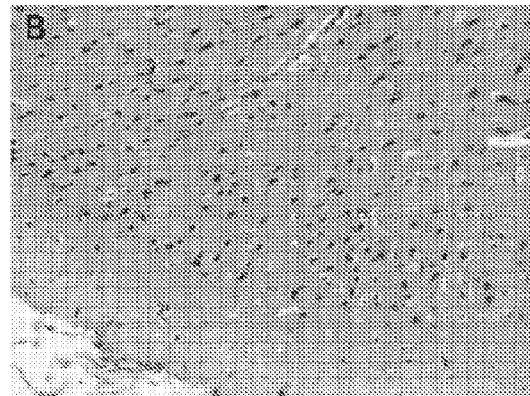


FIG. 14B

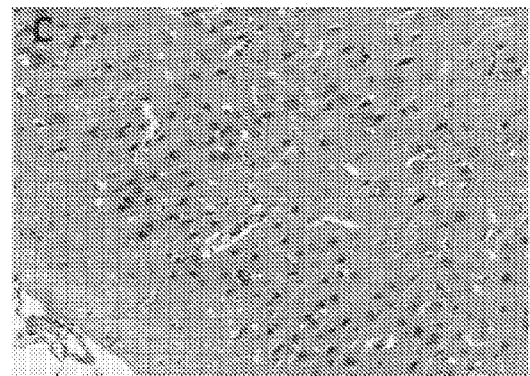


FIG. 14C

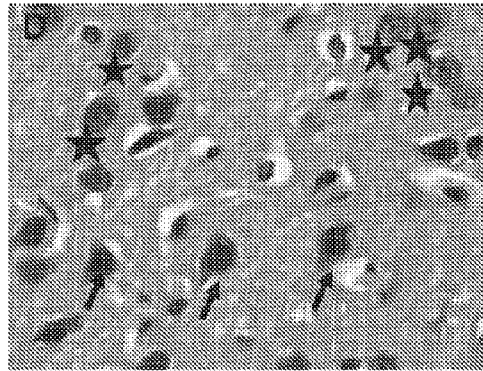


FIG. 14D

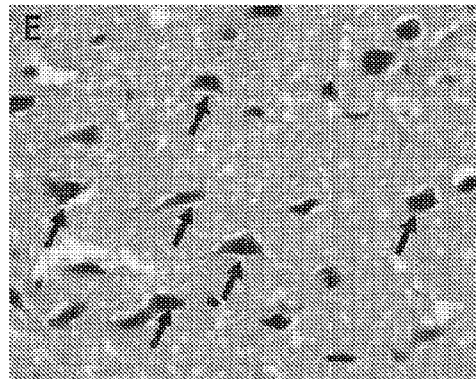


FIG. 14E



FIG. 14F