

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 977 383**

(51) Int. Cl.:

**C07C 225/20** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01)  
**A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/24** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2015 PCT/US2015/059113**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16073653**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2015 E 15856205 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2024 EP 3215147**

---

(54) Título: **Compuestos y métodos de norketamina neuroatenuadores**

(30) Prioridad:

**04.11.2014 US 201462074645 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.08.2024**

(73) Titular/es:

**ACADIA PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
12830 El Camino Real, Suite 400  
San Diego, CA 92130, US**

(72) Inventor/es:

**NIVOROZHKIN, ALEX y  
LANDRAU, NELSON**

(74) Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

Observaciones:

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

**ES 2 977 383 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

Compuestos y métodos de norketamina neuroatenuadores

**I. Antecedentes**

5 La ketamina es un antagonista no selectivo del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) que ha sido aprobado por la FDA para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. También se ha demostrado eficaz en el tratamiento de otras afecciones, por ejemplo, para aliviar diferentes tipos de dolor (Correll, 2003), depresión (Zarate, 2012), lesión cerebral aguda y accidente cerebrovascular (Hertle, 2012), epilepsia (Synowiec, 2013), dependencia del alcohol, enfermedad de Alzheimer, asma y otros trastornos.

10 Múltiples investigadores han confirmado la eficacia oral de la ketamina para el tratamiento del dolor, lo que ha sido objeto de un artículo de revisión recientemente (Blonk, 2010). En la mayoría de los casos, la ketamina se usó en forma de una disolución oral preparada a partir de la formulación inyectable disponible comercialmente (1 o 10 % de ketamina en agua), muchas veces mezclada con jugo de fruta o jarabe para enmascarar el sabor. En varios ejemplos también se ha informado de formas de dosis sólidas de ketamina. En particular, Yanagihara et al. (Yanagihara 1999, 2003) informaron de la preparación de tabletas orales de ketamina mediante granulación en seco y en vía húmeda con una farmacocinética en humanos similar a la formulación de jarabe administrada por vía oral. Además, Chong también ha preparado formulaciones orales y sublinguales de ketamina en forma de pastillas a base de gelatina con un peso total de 1 g y una carga de ketamina de 25 mg (Chong, 2009).

15 Cuando se administra por vía oral, la ketamina está sujeta al efecto de primer paso de metabolismo en el hígado mediante N-desmetilación y conversión al metabolito activo norketamina. La vida media de eliminación de la ketamina se ha estimado en 2-3 horas y en 4 horas para la norketamina. En consecuencia, la ventana terapéutica de la ketamina administrada por vía oral es relativamente corta y exige la administración oral de múltiples dosis diarias del fármaco, por ejemplo, 3-5 veces al día, para lograr el efecto terapéutico deseado.

20 Además, las formas de dosis sólidas de ketamina se han visto sistemáticamente limitadas por su incapacidad para proporcionar dosis terapéuticamente efectivas, incluso a corto plazo, sin picos neurológicamente tóxicos en la concentración de ketamina. De hecho, exceder una concentración plasmática óptima eficaz del fármaco (10-300 ng/ml) conduce a efectos secundarios más pronunciados, como sedación, alucinaciones, mareos y/o náuseas, que no sólo pueden tener repercusiones inmediatas, sino también afectar el seguimiento del tratamiento.

25 Para lograr el índice terapéutico óptimo, la vía de administración más exitosa para mantener los niveles estables del fármaco en el sistema durante períodos de tiempo más prolongados parece ser la infusión (Correll, 2004). Dicha administración permite un control de valoración directo de la forma de administración y permite eliminar la presencia de efectos secundarios neurológicos, resultantes, por ejemplo, de picos de concentración plasmática tóxica psicotomimética de ketamina. Sin embargo, el proceso de infusión presenta desafíos importantes en el manejo del paciente, así como el coste del procedimiento, siendo difícil de administrar fuera de las unidades de cuidados intensivos (UCI).

30 35 Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de formulaciones de ketamina eficaces, más convenientes y controlables, que imiten los resultados de la infusión de ketamina y no produzcan concentraciones plasmáticas tóxicas neurológicamente (por ejemplo, concentraciones tóxicas psicotomiméticas), y que aborden los déficit identificados en el tratamiento con ketamina de condiciones como el dolor, la depresión, la lesión cerebral traumática, el accidente cerebrovascular, la epilepsia, la dependencia del alcohol o la enfermedad de Alzheimer.

40 45 Sulake et al. (Sulake 2011) describen la síntesis de norketamina-d<sub>4</sub> y su metabolito deshidronorketamina-d<sub>4</sub>, a partir de bromoclorobenceno marcado con deuterio.

Un registro de base de datos (Chemical Abstracts Service, número de acceso a la base de datos 1435934-57-8) describe el compuesto clorhidrato de 2-amino-2-(2-cloro-3,4,5,6-tetrauteriofenil)ciclohexan-1-ona.

El documento de la patente US 2008/268071 A1 describe derivados deuterados de ketamina y su uso en terapia.

45 50 El documento de la patente WO 2004/045601 A1 describe el uso de norketamina y profármacos de norketamina o ketamina para tratar el dolor en un sujeto.

Ebert et al. (Ebert 1997) describen que la (S)-norketamina actúa como un antagonista débil y no competitivo del receptor NMDA en el córtex y la médula espinal de ratas.

Leung et al. (Leung 1986) describen que la administración de ketamina o norketamina a ratas produjo anestesia general y también condujo a marcados aumentos en la actividad locomotriz espontánea durante la fase de recuperación postanestésica. Sin embargo, estos efectos fueron de duración significativamente más prolongada con la ketamina que con la norketamina.

## II. Sumario de la invención

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. La presente invención supera las desventajas e inconvenientes mencionados anteriormente asociados con la terapia con ketamina y está dirigida al descubrimiento de nuevos compuestos enriquecidos isotópicamente, sustancialmente puros (seleccionados entre los compuestos 11 y 13-26 tal como se definen en el presente documento) o a una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, a nuevas composiciones farmacéuticas formuladas con los mismos según la reivindicación 10, y a aquellos compuestos para su uso en un método para inhibir la actividad del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) y para tratar una enfermedad o condición en un sujeto según la reivindicación 11 o 12.

Preferiblemente, la enfermedad o afección es: discinesia inducida por levodopa; demencia, tinnitus, depresión, dolor, agitación resultante de o asociada con la enfermedad de Alzheimer, efecto pseudobulbar, autismo, función bulbar, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuropatía diabética, tendencias suicidas o trastorno de estrés postraumático.

En otra realización preferida, la enfermedad o afección es un trastorno psiquiátrico o mental; o en el que la enfermedad o trastorno es dolor; o en el que la enfermedad o trastorno es depresión; o en el que la enfermedad o trastorno es depresión resistente al tratamiento.

Los nuevos compuestos según la invención se pueden formular en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral (liberación inmediata y liberación modificada), parenteral, tópica, rectal, vaginal, intranasal, por inhalación o líquida, tales como formas de dosificación orales como píldoras (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas, pastillas, cápsulas de gel, cápsulas, gránulos, bolos, pastillas, comprimidos que se desintegran por vía oral, comprimidos sublinguales y comprimidos bucales), películas finas, polvos, gránulos, cristales, disoluciones líquidas, jarabes, emulsiones y suspensiones; formas de dosificación tópica como pastas, cremas, ungüentos y geles, líquidos, aerosoles, parches para la piel, parches dérmicos, bálsamos, ungüentos e implantes; formas de dosificación oftálmicas y óticas, por ejemplo, gotas, suspensiones, emulsiones, cremas y geles; anillos e insertos vaginales, supositorios; formas de dosificación para inhalación como aerosoles, inhaladores, nebulizadores y vaporizadores, y formas de dosificación parenteral como intradérmica (ID), intramuscular (IM), intraósea (IO), intraperitoneal (IP), intravenosa (IV), caudal, intratecal (ITH), subcutánea (SC).

## III. Breve descripción de las figuras

Los anteriores y otros objetos, ventajas y características de la presente invención, y la manera en que se logran, resultarán más evidentes al considerar la siguiente descripción detallada de la invención tomada junto con las figuras y ejemplos adjuntos, que ilustran realizaciones de la presente invención, en las que:

La figura 1 es una representación gráfica del perfil de liberación de ketamina a partir de una matriz de HPMC, con y sin ácido poliacrílico (composiciones KTM-1 a KTM-3);

La figura 2 es una representación gráfica del perfil de liberación de ketamina a partir de una matriz de Kollidon, con y sin lactosa (composiciones KTM-4 y KTM-11);

La figura 3 es una representación gráfica del perfil de liberación de ketamina a partir de una matriz lipídica, con y sin ácido poliacrílico (composiciones KTM-9 y KTM-12);

La figura 4 es una representación gráfica del perfil de liberación de ketamina a partir de una matriz de OPE de dos pesos moleculares diferentes;

La figura 5 es una representación gráfica de la concentración de ketamina frente al tiempo en la sangre de perros beagle después de la administración del comprimido KTM-2;

La figura 6 se refiere a un ensayo metabólico de homogeneizado de hígado de rata que compara la vida media de la norketamina y los compuestos de norketamina deuterados. 11 y 12; y

La figura 7 se relaciona con datos farmacocinéticos (PK, por sus siglas en inglés) en ratas de norketamina y un compuesto de norketamina bis-deuterado 11.

## IV. Descripción detallada de la invención

El mercado de la ketamina para el tratamiento de afecciones como el dolor o la depresión, o su uso en las migrañas (por ejemplo, con aura), asma resistente al tratamiento, dependencia del alcohol, epilepsia, daño cerebral y/o accidente cerebrovascular, se ha centrado en gran medida en la administración de inyecciones o infusiones, principalmente debido a las consecuencias de exceder determinadas concentraciones plasmáticas, por encima de las cuales se producen graves efectos secundarios neurológicos. Generalmente las formulaciones de ketamina en comprimidos o cápsulas han fracasado comercialmente debido a la ventana terapéutica relativamente corta de la ketamina administrada por vía oral, que requiere la administración oral de múltiples dosis diarias del fármaco, y la mayor probabilidad de exceder las concentraciones plasmáticas tóxicas psicotomiméticas de ketamina. Y aunque en general se han considerado formulaciones de liberación prolongada para prácticamente todos los medicamentos, es la

implementación de esta formulación la que requiere una contribución inventiva, y aún no se ha logrado para la ketamina. Esta evidencia no podría ser más clara que la gran necesidad comercial que sigue existiendo en el mercado.

En este sentido, los profesionales actuales están impacientes por encontrar alternativas a la infusión intravenosa de ketamina para un perfil de concentración plasmática terapéuticamente eficaz durante 24 horas, al tiempo que buscan utilizar la naturaleza predecible y estudiada durante mucho tiempo de la ketamina como tratamiento. Sin embargo, incluso comprimidos estratificados, complejos, de otros antagonistas del receptor NMDA, como dextrometorfano o amantadina, que ofrecen una liberación retardada de un material principal posterior a la liberación de una capa exterior formulada por separado, no han podido lograr la liberación de un antagonista del receptor NMDA durante períodos de más de 12 horas.

Como confirmación, se probaron varias matrices comunes de ingredientes farmacéuticos inactivos conocidos en la técnica por su capacidad de liberación controlada eficaz y no pudieron lograr un perfil de liberación de 24 horas. Utilizando una matriz de liberación controlada compuesta por hidroxipropilmetilcelulosa y almidón, se observó una liberación completa de ketamina en aproximadamente 12 horas. Además, en las matrices a base de lípidos que contienen hasta un 20 % de Compritol ATO 888 (behenato de glicerol, Gattefosse), la ketamina no se pudo retener durante más de 4 a 6 horas.

Sin embargo, para mantener una concentración de fármaco terapéuticamente eficaz en una aplicación de una vez al día análoga a la infusión de ketamina, pero que es más conveniente para el cuidado del paciente, el tiempo de liberación de ketamina y/o norketamina debe acercarse a de 12 a 24 horas, y en de una manera que no produzca picos en la concentración plasmática de ketamina y/o norketamina.

La presente invención, que incluye compuestos seleccionados a partir de los compuestos 11 y 13-26 según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, su uso en métodos para inhibir la actividad del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA) o para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, y las composiciones/formulaciones farmacéuticas se describirán haciendo referencia a las siguientes definiciones que, por conveniencia, se exponen a continuación. A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos utilizados en este documento se definen de la siguiente manera:

#### ***I. Definiciones***

Tal como se utiliza en el presente documento, se debe interpretar que los términos "un", "una", "el" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique aquí otra cosa o que claramente se contradiga con el contexto.

La forma "y/o" se utiliza aquí como notación abreviada para representar la expresión "y", que describe la combinación de elementos, así como "o", que describe los elementos en la forma alternativa. Por ejemplo, "ketamina y/o norketamina" es una forma de notación abreviada de lo siguiente: (1) ketamina y norketamina (es decir, ambos), y (2) ketamina o norketamina (es decir, cualquiera de los dos).

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta invención, se refiere a una colección o población de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto por el hecho de que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, quedará claro para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tengan átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficiencia de la incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis utilizadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se indicó anteriormente, la cantidad relativa de tales isotopólogos en su totalidad será preferiblemente inferior a aproximadamente el 49,9% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotopólogos en su totalidad será menos de aproximadamente 47,5 %, menos de aproximadamente 40 %, menos de aproximadamente 32,5 %, menos de aproximadamente 25 %, menos de aproximadamente 17,5 %, menos de aproximadamente 10 %, menos de aproximadamente 5 %, menos de aproximadamente 3 %, menos de aproximadamente 1 % o menos de aproximadamente 0,5 % del compuesto.

Tal como se usa en el presente documento, "enriquecido isotópicamente" se refiere a un compuesto que se ha Enriquecido sintéticamente con uno o más isótopos de átomos pesados (por ejemplo, deuterio). Debido a que el enriquecimiento isotópico no es 100% efectivo, puede haber impurezas del compuesto que sean de menores estados de enriquecimiento y estas tendrán una masa menor. Asimismo, pueden existir impurezas de mayor masa por sobreenriquecimiento (enriquecimiento no deseado) y por abundancia natural de isótopos,

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; dentro del alcance de la presente invención se incluyen los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoquímicas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como isómeros (R) o (S), e isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención no incluyen aquellos que se sabe en la técnica que son demasiado inestables para sintetizarlos y/o aislarlos. La presente invención pretende incluir compuestos en formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando tintes quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales.

Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z.

5 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas y diastereoméricas de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención.

10 El término "aproximadamente", tal como se utiliza en el presente documento, significa un margen de error aceptable para un valor particular, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En determinadas realizaciones, los expertos en la técnica entenderán que "aproximadamente", tal como se utiliza en el presente documento, significa hasta más o menos el 20% del término concreto. En realizaciones adicionales, los expertos en la técnica entenderán que "aproximadamente", como se utiliza en el presente documento, significa hasta más o menos el 10% del término concreto.

15 El término "aislado", tal como se utiliza en el presente documento, significa que se han eliminado o está libre de otros compuestos o materiales biológicos y/o químicos presentes cuando se forma el compuesto por primera vez. El término "aislado" incluye compuestos aislados de fuentes naturales así como compuestos sintetizados químicamente.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo como para aparecer libre de impurezas fácilmente detectables según lo determinado por métodos analíticos estándar, tales como cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (EM); o suficientemente puro de modo que una purificación adicional no altere de manera detectable las propiedades físicas y químicas, o las propiedades biológicas y farmacológicas, tales como las actividades enzimáticas y biológicas, de la sustancia. En determinadas realizaciones, "sustancialmente puro" se refiere a un conjunto de moléculas, en las que al menos aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 98,5 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % o más de las moléculas son un compuesto único, incluyendo una mezcla racémica o un estereoisómero único de la misma, tal como se determina mediante métodos analíticos estándar.

25 30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes concretos que se encuentran en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener las sales de adición de ácidos poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, 40 monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrgenosulfúrico, yodhídrico o fosfórico, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, oxálico, metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos como el arginato y sales de ácidos orgánicos como los ácidos glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de bases o de ácidos.

45 50 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como sales, como por ejemplo con ácidos farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluye tales sales. Ejemplos no limitantes de tales sales incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, propionatos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos, o mezclas de los mismos que incluyen mezclas racémicas), succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos como el ácido glutámico y sales de amonio cuaternario (por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de etilo). Estas sales pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica.

55 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera habitual. La forma original del compuesto puede diferir de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares.

Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento, y que no forman parte de la invención reivindicada, son aquellos compuestos que sufren fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para

proporcionar los compuestos de la presente invención. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento pueden convertirse *in vivo* tras su administración. Además, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio ambiente *ex-vivo*, tal como, por ejemplo, cuando se ponen en contacto con una enzima o un reactivo químico adecuados.

5 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se prevé que estén dentro del alcance de la presente invención.

10 "Excipiente farmacéuticamente aceptable" y "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refieren a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a su absorción por parte de un sujeto y que se puede incluir en las composiciones de la presente invención sin causar un efecto toxicológico adverso significativo en el paciente. Los ejemplos no limitantes de excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, NaCl, disoluciones salinas normales, disolución de lactato Ringer, sacarosa normal, glucosa normal, aglutinantes, cargas, desintegrantes, 15 lubricantes, recubrimientos, edulcorantes, saborizantes, disoluciones salinas (tales como disolución de Ringer), alcoholes, aceites, gelatinas, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácidos grasos, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidina y colorantes, y similares. Tales preparaciones pueden esterilizarse y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas y similares 20 que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos de la invención. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que otros excipientes farmacéuticos son útiles en la presente invención.

El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo, que por tanto está asociado con él. Del mismo modo, se incluyen sellos y pastillas. Se pueden utilizar comprimidos, 25 polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas para chupar como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

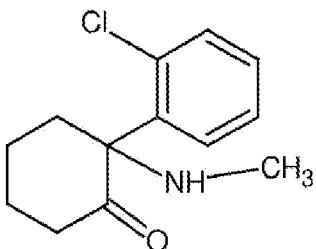
"Poner en contacto o contactar" se utiliza de acuerdo con su significado habitual y se refiere al proceso de permitir que al menos dos especies distintas (por ejemplo, compuestos químicos que incluyen biomoléculas o células) se acerquen lo suficiente para reaccionar, interactuar o tocarse físicamente. Debería notarse; sin embargo, que el producto de reacción resultante se puede producir directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que se puede producir en la mezcla de reacción.

30 El término "poner en contacto" puede incluir permitir que dos especies reaccionen, interactúen o se toquen físicamente, donde las dos especies pueden ser un compuesto tal como se describe en el presente documento y una proteína o enzima. En algunas realizaciones, poner en contacto incluye permitir que un compuesto descrito en el presente documento interactúe con una proteína o enzima que está involucrada en una vía de señalización.

Tal como se define en el presente documento, los términos "activación", "activar" y similares en referencia a una proteína se refieren a la conversión de una proteína en un derivado biológicamente activo desde un estado inicial inactivo o desactivado. Los términos hacen referencia a activación, sensibilización o regulación positiva de la transducción de señales o actividad enzimática o a la cantidad de una proteína disminuida en una enfermedad.

40 Tal como se define en el presente documento, los términos "inhibición", "inhibir" y similares en referencia a una interacción proteína-inhibidor significan afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la actividad o función de la proteína con respecto a la actividad o función de la proteína en ausencia del inhibidor. En realizaciones, inhibición significa afectar negativamente (por ejemplo, disminuir) la concentración o los niveles de la proteína en relación con la concentración o el nivel de la proteína en ausencia del inhibidor. En realizaciones, la inhibición se refiere a la 45 mitigación de una enfermedad o los síntomas de una enfermedad. En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción en la actividad de una proteína objetivo particular. Por tanto, la inhibición incluye, al menos en parte, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, evitar o retrasar la activación, o inactivar, desensibilizar o regular negativamente la transducción de señales o la actividad enzimática o la cantidad de una proteína. En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana resultante de una interacción directa (por ejemplo, un inhibidor se une a la proteína diana). En realizaciones, la inhibición se refiere a una reducción de la actividad de una proteína diana a partir de una interacción indirecta (por ejemplo, un inhibidor se une a una proteína que activa la proteína diana, evitando así la activación de la proteína diana).

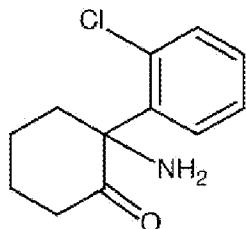
50 El término "ketamina", tal como se usa solo en este documento, está reconocido en la técnica y es el nombre común de la molécula: (R,S)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona, o



Ketamina

La ketamina es un fármaco bien conocido que es muy soluble en agua (por ejemplo, la solubilidad del clorhidrato de ketamina en agua es de aproximadamente 200 mg/ml) y, por lo tanto, tiene una alta propensión a liberarse rápidamente a partir de una matriz polimérica. Se pretende que el término "ketamina" incluya tanto el racémico como formas enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo, formas enantioméricamente puras. En determinadas realizaciones, la ketamina es ketamina racémica. En determinadas realizaciones, la ketamina está enantioméricamente enriquecida en un enantiómero. En realizaciones concretas, la ketamina está enriquecida en el enantiómero S. En realizaciones concretas, la ketamina está enriquecida en el enantiómero R.

El término "norketamina", tal como se usa solo en este documento, está reconocido en la técnica y es el nombre común de la molécula: (R,S)-2-(2-clorofenil)-2-(amino)ciclohexanona, o



Norketamina

La norketamina es un producto metabólico de la desmetilación de la ketamina y muchos la consideran activa y presenta una eliminación similar a la de la ketamina, pero algo más lenta; sin embargo, se ha demostrado que dicha actividad se reduce significativamente (aproximadamente un tercio) en comparación con la de la ketamina. El término "norketamina" pretende incluir tanto el racémico como formas enantioméricamente enriquecidas, por ejemplo, formas enantioméricamente puras. En determinadas realizaciones, la norketamina es ketamina racémica. En determinadas realizaciones, la norketamina está enantioméricamente enriquecida en un enantiómero. En realizaciones concretas, la norketamina está enriquecida en el enantiómero S. En realizaciones concretas, la norketamina está enriquecida en el enantiómero R.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "liberación máxima prolongada" describe la ventana de liberación para ciertas formulaciones de la presente invención formuladas para aumentar el período de liberación hasta un valor máximo, que en última instancia está limitado por el tiempo en que el tracto gastrointestinal excreta de manera natural todos los fármacos con los alimentos.

La expresión "protección frente a las manipulaciones" se emplea en la técnica para describir aspectos de una formulación de un fármaco que hacen más difícil utilizar la formulación para un uso indebido de la fracción de fármaco de la formulación mediante extracción para su uso intravenoso o trituración para su uso como base libre; y por tanto reducir el riesgo de uso indebido del fármaco.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "estacionario" describe el nivel estable o en estado estacionario de una concentración de molécula, por ejemplo, la concentración de ketamina.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sintético" o "sintéticamente" se refiere a un compuesto o composición como se describe en el presente documento que no se produce de forma natural y que se produce artificialmente, por ejemplo, mediante síntesis química. Un compuesto o composición "sintético" tal como se describe en el presente documento no incluiría un compuesto o metabolito producido *in vivo* a partir de un compuesto o agente administrado.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "composición" es equivalente al término "formulación".

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "evento de administración" describe la administración a un sujeto de una dosis determinada, en forma de una o más píldoras dentro de un corto período de tiempo, por ejemplo, menos de 10 minutos.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "período de liberación" describe la ventana de tiempo en la que la ketamina neuroatenuante se libera de la matriz para proporcionar concentraciones plasmáticas de ketamina y norketamina. El momento de inicio del período de liberación se define desde el punto de administración oral a un sujeto, lo que se considera casi equivalente a la entrada al estómago y la disolución inicial mediante enzimas y ácido gástricos.

10 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "tratar", y "tratamiento" se refieren a la erradicación o mejora de una enfermedad, trastorno o condición, o de uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o condición. En determinadas realizaciones, los términos se refieren a minimizar el avance o empeoramiento de la enfermedad, trastorno o afección como resultado de la administración de una formulación de la invención a un paciente con dicha enfermedad, trastorno o afección. En algunas realizaciones, los términos se refieren a la administración de una formulación proporcionada en el presente documento, después de la aparición de los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección particular. Los términos "tratar", "tratamiento" o similares, tal como se usan en el presente documento, cubren el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto, por ejemplo, un mamífero, e incluyen al menos una acción de las siguientes: (i) inhibir la enfermedad, trastorno o condición, es decir, detener parcial o totalmente su progresión; (ii) aliviar la enfermedad, trastorno o condición, es decir, provocar la regresión de los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección, o mejorar un síntoma de la enfermedad, trastorno o afección; y (iii) revertir o hacer involucionar la enfermedad, trastorno o afección, preferiblemente eliminando o curando la enfermedad, trastorno o afección. En una realización particular, los términos "tratar", "tratamiento" o similares cubren el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano, e incluye al menos una de las acciones (i), (ii) y (iii) anteriores. Como se sabe en la técnica, pueden ser necesarios ajustes por edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, interacción farmacológica y gravedad de la afección, y serán determinables con experimentación de rutina por parte de un experto en la técnica basada en la invención descrita en el presente documento.

15 Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan indistintamente. Los términos "sujeto" y "paciente" se refieren a un animal (por ejemplo, un ave como un pollo, una codorniz o un pavo) o un mamífero, incluidos los no primates (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja, un conejo, un conejillo de indias, una rata, un gato, un perro y un ratón) y los primates (por ejemplo, un mono, un chimpancé y un humano). En una realización particular, el sujeto es un ser humano.

20 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "prevenir" y/o "prevención" se refieren a la prevención de la aparición, recurrencia o propagación de una enfermedad, trastorno o condición, o de uno o más síntomas de los mismos.

25 35 Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad eficaz" de un agente activo, por ejemplo, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o condición. Una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina neuroatenuante (KETNA) significa una cantidad de ketamina neuroatenuante (KETNA), sola o en combinación con otras terapias o compuestos (por ejemplo, NKETNA), que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad, trastorno o condición. Asimismo, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, significa una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9) solo o en combinación con otras terapias o compuestos (por ejemplo, NKETNA), que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad, trastorno o condición. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas o causas de enfermedad, trastorno o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. La cantidad terapéuticamente eficaz para un paciente particular que necesita dicho tratamiento se puede determinar considerando diversos factores, tales como la afección tratada, la salud general del paciente, el método de administración, la gravedad de los efectos secundarios y similares. Para cualquier compuesto descrito en el presente documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Las concentraciones objetivo serán aquellas concentraciones de compuesto(s) activo(s) que sean capaces de lograr los métodos descritos en el presente documento, medidos usando los métodos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica. Como es bien conocido en la técnica, las cantidades terapéuticamente eficaces para su uso en humanos también pueden determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, se puede formular una dosis para humanos para conseguir una concentración que se haya demostrado que es eficaz en animales. La dosis en humanos se puede ajustar controlando la eficacia de los compuestos y ajustando la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se describió anteriormente. Ajustar la dosis para lograr la máxima eficacia en humanos basándose en los métodos descritos anteriormente y otros métodos está dentro de las capacidades del experto conocedor de la técnica.

Tal como se usan en este documento, y a menos que se especifique lo contrario, los términos "gestionar", "manejar" y "manejo", se usan indistintamente en este documento y se refieren a prevenir o retardar la progresión, propagación o empeoramiento de una enfermedad, trastorno o condición, o de uno o más síntomas de los mismos. A menudo, los efectos beneficiosos que un sujeto obtiene de un agente profiláctico y/o terapéutico no dan como resultado una cura

5 de la enfermedad, trastorno o afección. A este respecto, los términos "gestionar", "manejar" y/o "manejo", incluyen el tratamiento de un sujeto que ha padecido la enfermedad, trastorno o afección concreta en un intento de prevenir o minimizar la recurrencia de la enfermedad, trastorno o condición.

Tal como se usa en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un agente activo es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o prevenir 10 su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de ketamina neuroatenuante (KETNA) significa una cantidad de ketamina neuroatenuante (KETNA), sola o en combinación con otros agentes (por ejemplo, NKETNA), que aporta un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico. Asimismo, una cantidad profilácticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por 15 ejemplo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, significa una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9) solo o en combinación con otras terapias o compuestos (por ejemplo, NKETNA), que aporta un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad.

20 El término "picos neurológicamente tóxicos" se utiliza en el presente documento para describir picos en la concentración plasmática de ketamina y/o norketamina después de un evento de administración a un sujeto que produciría efectos secundarios de sedación y/o efectos psicotomiméticos, por ejemplo, alucinaciones, mareos y náuseas; lo que no sólo puede tener repercusiones inmediatas, sino también afectar negativamente al cumplimiento del tratamiento. En particular, los efectos secundarios de la ketamina pueden volverse más pronunciados a niveles de concentración en sangre superiores a 300 ng/l.

25 "Paciente" o "sujeto" o "sujeto que lo necesita" se refiere a un organismo vivo o animal diagnosticado de, que sufre o es propenso a una enfermedad, trastorno o afección que puede tratarse mediante la administración de un compuesto de norketamina neuroatenuante, isotópicamente enriquecido, aislado y/o sustancialmente puro, según cualquiera de las 30 reivindicaciones 1 a 9, que incluye una composición farmacéutica formulada con el mismo, o una nueva composición farmacéutica NKETNA oral de liberación modificada. Los ejemplos no limitantes incluyen humanos, otros mamíferos, bovinos, ratas, ratones, perros, monos, cabras, ovejas, vacas, ciervos y otros animales no mamíferos. En algunas realizaciones, el paciente es un ser humano.

35 Las dosis pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente y del compuesto que se esté empleando. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para lograr una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente a lo largo del tiempo. La cantidad de la dosis también estará determinada por la existencia, naturaleza y alcance de cualquier efecto secundario adverso. La determinación de la dosis adecuada para una situación particular está dentro de la cualificación del profesional. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se aumenta poco a poco hasta alcanzar el efecto óptimo según las circunstancias. Las cantidades y los intervalos de dosificación 40 se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que sea proporcional a la gravedad del estado patológico del individuo.

## ***II. Compuestos de la invención***

45 El uso de ketamina es bien conocido y se ha descubierto en el presente documento que la ketamina puede formularse por vía oral para proporcionar formulaciones farmacéuticas orales de ketamina neuroatenuante (KETNA) de liberación modificada, por ejemplo, con menores efectos adversos neurológicos en comparación con las formulaciones y métodos orales existentes. Además, basándose en este entendimiento colectivo, en relación con la ketamina, los derivados de ketamina y las formulaciones de los mismos descritas en el presente documento para proporcionar KETNA, la presente invención se refiere a ciertos derivados de norketamina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 ventajosos para la administración en formulaciones de NKETNA.

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de norketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, están 55 enantioméricamente enriquecidos en un enantiómero, por ejemplo, son enantioméricamente puros. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, están enriquecidos en el enantiómero S (por ejemplo, el carbono marcado con "\*" en cualquiera de las fórmulas (I), (I-A), y (I-B) tiene la configuración S), por ejemplo, S-norketamina.

**A. Derivados deuterados**

Según la invención, el derivado de norketamina es un derivado deuterado. En determinadas realizaciones, la norketamina se puede deuterar con dos átomos de deuterio. En determinadas realizaciones, la norketamina se puede deuterar con más de tres átomos de deuterio.

- 5 En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular, por ejemplo, deuterio, pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Debe tenerse en cuenta que en un compuesto sintetizado se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural dependiendo del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de un compuesto particular contendrá inherentemente pequeñas cantidades de los isotopólogos deuterado y/o que contienen <sup>13</sup>C. La concentración de tales isótopos de hidrógeno y carbono estables y naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada E et al., Seikagaku 1994, 66:15; Ganes L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de esta invención, cuando se indica que una posición particular tiene deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. Las posiciones en las que se indica que hay deuterio normalmente tienen un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3000 (45% de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.
- 10 15
- 20 El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. En determinadas realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos aproximadamente 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos aproximadamente 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos aproximadamente 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos aproximadamente 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).
- 25
- 30 En determinadas realizaciones, cada átomo no especificado como deuterio en ninguno de los compuestos de la presente invención está presente en su abundancia isotópica natural.

*i. Norketamina deuterada y compuestos relacionados*

- 35 Dadas la presente divulgación y perspectiva, la norketamina deuterada es particularmente atractiva para aplicaciones clínicas debido al efecto cinético del isótopo de deuterio, que conduciría a una disminución de las tasas de oxidación metabólica de estas especies. Tales transformaciones metabólicas de la norketamina *in vivo* están mediadas por las enzimas CYP y tienen lugar en una parte considerable en la parte ciclohexanona de la molécula mediante deshidrogenación, hidroxilación y glucuronidación de los derivados hidroxilados. Sin embargo, algunos metabolitos se originan por hidrogenación del anillo arilo. En general, el efecto isotópico del deuterio, junto con las formulaciones de la presente invención, ofrecen terapias muy ventajosas para usos en los métodos descritos en el presente documento.
- 40
- 45
- 50
- 55
- En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) sustancialmente puro y enriquecido isotópicamente, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) purificado y enriquecido isotópicamente según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En diversas realizaciones, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En diversas realizaciones, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto aislado de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En diversas realizaciones, la invención presenta un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) enriquecido isotópicamente (es decir, enriquecido con deuterio) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En diversas realizaciones, la invención incluye una composición sintética de materia que comprende un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En diversas realizaciones, la invención incluye una composición sintética de materia que comprende un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) sustancialmente puro, enriquecido isotópicamente (es decir, enriquecido con deuterio) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En diversas realizaciones, la invención incluye una composición farmacéutica para tratar a un sujeto diagnosticado, que padece o que se sospecha que padece una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, tales como aquellos para los cuales puede estar indicado el tratamiento con ketamina), en donde el sujeto necesita el tratamiento, comprendiendo dicha composición farmacéutica:

(a) un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento; y

(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende

15 (a) un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento; y

(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En diversas realizaciones, la invención incluye los compuestos según las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método para tratar a un sujeto diagnosticado, que sufre o se sospecha que padece una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, aquellos para los cuales el tratamiento con ketamina puede ser indicado), que comprende administrar al sujeto un compuesto de norketamina neuroatenuante (NKETNA) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección.

25 En un aspecto, la invención incluye un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto purificado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En otro aspecto, la invención incluye una composición farmacéutica según la reivindicación 10, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento.

En diversas realizaciones, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En diversas realizaciones, la invención incluye una composición sintética de materia que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En diversas realizaciones, la invención incluye una composición farmacéutica para tratar a un sujeto diagnosticado de, que padece o que se sospecha que padece una enfermedad, trastorno o afección (por ejemplo, tales como aquellos para los cuales puede estar indicado el tratamiento con ketamina), en donde el sujeto necesita el tratamiento, comprendiendo dicha composición farmacéutica:

(c) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento; y

(d) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Según la invención, la invención incluye una composición farmacéutica que comprende

45 (c) un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento; y

(d) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, la invención incluye un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un método para tratar a un sujeto diagnosticado de, que sufre o se sospecha que padece una enfermedad,

trastorno o afección (por ejemplo, aquellos para los cuales puede estar indicado el tratamiento con ketamina), que comprende administrar al sujeto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad, trastorno o afección.

- 5 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición enriquecida en el derivado deuterado frente al análogo no deuterado.

En determinadas realizaciones, el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 se aísla o purifica, por ejemplo, el compuesto está presente con una pureza de al menos el 50% en peso (por ejemplo, al menos aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 98,5 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % o más) respecto de la cantidad total de isotopólogos presentes. Por lo tanto, en realizaciones concretas, una composición que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 incluye una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos aproximadamente el 50 % de los isotopólogos en peso sean el compuesto mencionado. En realizaciones adicionales, al menos aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % o más de los isotopólogos en peso son el compuesto mencionado.

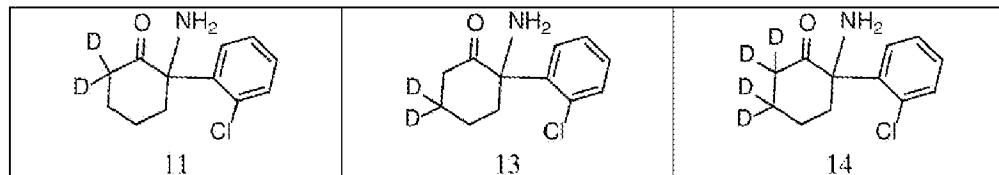
- 20 En determinadas realizaciones, cualquier posición en el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 designada como deuterio tiene una incorporación mínima de deuterio de al menos aproximadamente 45 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 52,5 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 67,5 %, al menos aproximadamente 75 %, al menos aproximadamente 82,5 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 95 %, al menos aproximadamente 97 %, al menos aproximadamente el 99 %, o al menos aproximadamente el 99,5 %) en la(s) posición(es) designada(s) del compuesto de fórmula (I). Por tanto, en realizaciones concretas, una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 incluye una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos aproximadamente el 45 % de los isotopólogos incluyan un D en la(s) posición(es) designada(s). En realizaciones adicionales, al menos aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 98,5 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 99,5 % o aproximadamente el 99,9 % o más de los isotopólogos incluyen un D en la posición o posiciones designadas.

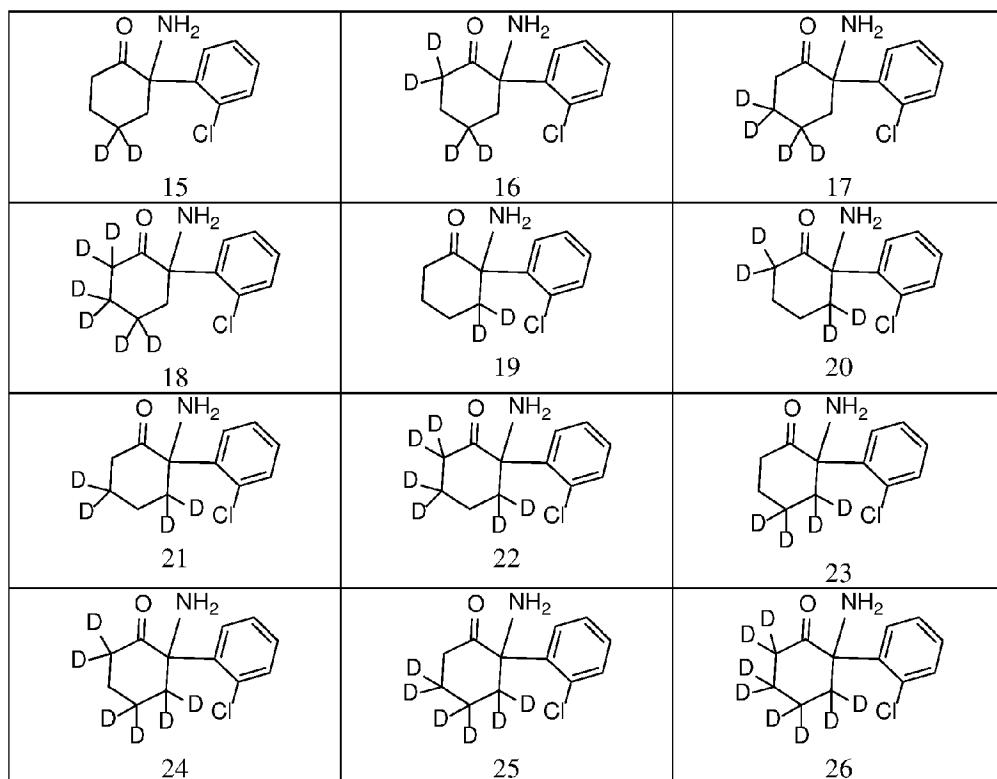
En determinadas realizaciones, un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9 está "sustancialmente libre de" otros isotopólogos del compuesto. Por ejemplo, menos de aproximadamente el 50 %, menos de aproximadamente el 25 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, menos de aproximadamente un 2 %, menos de aproximadamente un 1 % o menos de aproximadamente un 0,5 % de otros isotopólogos están presentes.

- 35 El término "isotopólogo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura química y fórmula que un compuesto específico de esta invención, con la excepción de la composición isotópica en una o más posiciones, por ejemplo, H frente a D. Por tanto, un isotopólogo difiere de un compuesto específico de esta invención en su composición isotópica.

Los compuestos según la invención se proporcionan en la tabla A siguiente.

**Tabla A. Compuestos de la Invención**



**III. Formulaciones de la invención**

- En ciertas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica formulada para administración oral, tal como píldoras (por ejemplo, tabletas, cápsulas, comprimidos, pastillas, cápsulas de gel, cápsulas, gránulos, bolos, pastillas, comprimidos de desintegración oral, comprimidos sublinguales y comprimidos bucales) para administración oral, por ejemplo, una composición de comprimidos de una sola capa, que comprende una norketamina neuroatenuante (NKETNA), esto es, con efectos adversos neurológicos reducidos en comparación con las formulaciones orales existentes, o cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9. Para mayor claridad, la "norketamina neuroatenuante (NKETNA)" utilizada en la presente invención es un derivado de norketamina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 que está diseñado para actuar de manera similar, formulado para asegurar la liberación constante de una concentración terapéuticamente eficaz de norketamina y/o de derivado de norketamina a partir de una composición farmacéutica oral sin picos tóxicos sedantes o psicotomiméticos en la concentración plasmática de norketamina y/o de derivado de norketamina.
- En determinadas realizaciones, la (nor)ketamina neuroatenuante es norketamina atenuante psicotomimética (NKETNAP), en la que los picos neurológicamente tóxicos son picos tóxicos psicotomiméticos, que incluyen, entre otros, alucinaciones, mareos y náuseas.
- En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica (por ejemplo, una composición de comprimidos o tabletas formulada para administración oral tal como una composición de tabletas de una sola capa) comprende cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (es decir, cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla A), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición del comprimido es un comprimido de liberación modificada adaptado para una liberación prolongada y preferiblemente para una liberación máxima.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición del comprimido está adaptada para proporcionar protección frente a las manipulaciones. En realizaciones concretas, la composición del comprimido comprende óxido de polietileno (OPE), por ejemplo de peso molecular de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 7.000 KDa, en combinación con HPMC. En realizaciones concretas, la composición del comprimido puede comprender además polietilenglicol (PEG), por ejemplo PEG de 8K. En realizaciones concretas, la composición del comprimido puede comprender además un polímero que lleva uno o más grupos cargados negativamente, por ejemplo, ácido poliacrílico.
- En realizaciones específicas, la composición del comprimido que comprende OPE se somete además a calentamiento/recocido, por ejemplo, en condiciones de extrusión.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica comprende una combinación de (i) una matriz no iónica con carga neutra, insoluble en agua; (ii) un polímero que lleva uno o más grupos cargados

negativamente; y (iii) cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el polímero que lleva uno o más grupos cargados negativamente se selecciona en el grupo que consiste en ácido poliacrílico, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, carboxilatos de polimetacrilato, resinas de intercambio catiónico, arcillas, zeolitas, ácido hialurónico, gomas aniónicas, sales de los mismos y mezclas de los mismos. En realizaciones concretas, la goma aniónica se selecciona en el grupo que consiste en materiales naturales y materiales semisintéticos. En una realización específica, el material natural se selecciona en el grupo que consiste en ácido algínico, pectina, goma xantana, carragenina, goma de algarrobo, goma arábiga, goma karaya, goma guar y goma tragacanto. En otra realización específica, el material semisintético se selecciona en el grupo formado por carboximetilquitina y goma de celulosa.

Además, sin pretender sujetarse a ninguna teoría, en ciertas realizaciones, el papel del polímero que lleva uno o más grupos cargados negativamente, por ejemplo, restos de naturaleza ácida como los de los polímeros ácidos descritos en el presente documento, ofrece sorprendentemente una retención significativa de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la matriz. En realizaciones concretas, esta carga negativa puede crearse *in situ*, por ejemplo, a causa de la liberación de un protón debido al pKa y bajo ciertas condiciones de pH o mediante interacción electrostática/creación de carga negativa. Debe notarse además que los polímeros ácidos pueden ser las sales de los ácidos débiles correspondientes que serán los ácidos protonados relacionados en el estómago; los cuales, y sin pretender estar ligado a ninguna teoría, neutralizarán la carga y pueden reducir las interacciones de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla A, o de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, con la matriz. Además, la matriz de liberación puede complementarse adicionalmente con otros ingredientes farmacéuticos inactivos para ayudar en la preparación de la forma de dosis sólida apropiada, tales como rellenos o cargas, desintegrantes, agentes mejoradores del flujo, lubricantes, colorantes y enmascaradores del sabor.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición del comprimido está adaptada para proporcionar protección frente a las manipulaciones. En realizaciones concretas, la composición del comprimido comprende óxido de polietileno (OPE), por ejemplo de peso molecular de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 7.000 KDa. En realizaciones específicas, la composición de comprimido que comprende OPE se somete además a calentamiento/recocido, por ejemplo mediante extrusión.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la matriz no iónica se selecciona a partir de polímeros a base de celulosa tales como HPMC, solos o mejorados mezclándolos con componentes seleccionados en el grupo que consiste en almidones; ceras; gomas neutras; polimetacrilatos; PVA; mezclas de PVA/PVP; y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el polímero a base de celulosa es hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC). En una realización específica, la composición del comprimido comprende aproximadamente un 20-60 % de hidroxipropilmetylcelulosa en peso, aproximadamente un 10-30 % de almidón en peso, o cualquier combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración rectal o vaginal.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración intranasal o por inhalación, como aerosoles, inhaladores, nebulizadores y vaporizadores.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración intraoral.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intramuscular, intradérmica, subcutánea, intraósea, caudal, intratecal o intraperitoneal.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración mediante infusión.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración sublingual, por desintegración oral o bucal.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración oftálmica u ótica.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para administración tópica en forma de pastas, cremas, ungüentos, geles líquidos, aerosoles, parches para la piel, parches dérmicos, bálsamos, ungüentos e implantes.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada para, por ejemplo, administración oral (por ejemplo, administración intraoral o una composición de tableta, comprimido, cápsula de gel, o cápsula), rectal, vaginal, intranasal, por inhalación, ótica, oftálmica, tópica, sublingual, por desintegración oral, bucal, parenteral, intravenosa, subcutánea o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión, comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, terapéuticamente eficaz para el tratamiento del dolor. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor por cáncer, por ejemplo, dolor por cáncer resistente al tratamiento. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor postoperatorio. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor ortopédico. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor de espalda. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor neuropático. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor dental. En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado es dolor crónico en pacientes tolerantes a opioides.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo, administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal, intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para el tratamiento de la depresión.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo, administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para el tratamiento de lesiones cerebrales.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo, administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para el tratamiento de accidentes cerebrovasculares.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo, administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de las migrañas, por ejemplo, con aura.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de asma resistente al tratamiento.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT).

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la depresión (por ejemplo, depresión resistente al tratamiento (DRT) o depresión bipolar).

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma

de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM).

- 5 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada).

En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia.

15 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del trastorno bipolar.

20 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de las tendencias suicidas o la ideación suicida.

25 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del autismo.

30 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética.

35 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

40 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del dolor agudo (por ejemplo, dolor por traumatismo agudo).

45 En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del dolor crónico.

- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la discinesia inducida por levodopa.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento o la modulación del efecto seudobulbar o función Bulbar.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de afecciones asociadas con la enfermedad de Alzheimer (por ejemplo, demencia de Alzheimer o agitación asociada al Alzheimer).
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, terapéuticamente eficaz para su uso en el tratamiento del tinnitus.
- En ciertas realizaciones de la presente invención, la composición farmacéutica (por ejemplo., una composición farmacéutica formulada para administración oral (por ejemplo., administración intraoral o una composición en forma de comprimido), rectal, intranasal intravenosa, sublingual o intramuscular, o formulada para administración mediante infusión) comprende una cantidad de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, liberado de la matriz con una tasa de aproximadamente 0,05 a 2 mg/kg/h durante un período de aproximadamente 12-24 horas, por ejemplo, aproximadamente 24 horas.
- En determinadas realizaciones de la presente invención, el derivado de norketamina neuroatenuante según cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, alcanza una concentración en plasma en el intervalo de aproximadamente 10-500 ng/ml, y mantiene esta concentración durante todo el período de liberación. En realizaciones concretas, el derivado de norketamina neuroatenuante según cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, alcanza una concentración en plasma en el intervalo de aproximadamente 10-300 ng/ml, y mantiene esta concentración durante el período de liberación. En realizaciones concretas, el derivado de norketamina neuroatenuante según cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, alcanza una concentración en plasma en el intervalo de aproximadamente 10-100 ng/ml, y mantiene esta concentración durante el período de liberación. En realizaciones concretas, el derivado de norketamina neuroatenuante según cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, alcanza una concentración en plasma en el intervalo de aproximadamente 10-20 ng/ml, y mantiene esta concentración durante el período de liberación.
- En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es superior a 4 horas.
- En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es superior a aproximadamente 8 horas.
- En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es superior a aproximadamente 12 horas.
- En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es superior a aproximadamente 16 horas.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es superior a aproximadamente 20 horas.

5 En ciertas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las formulaciones de la invención es mayor que (o igual a) aproximadamente 24 horas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las formulaciones de la invención es mayor que (o igual a) aproximadamente 28 horas.

10 En ciertas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las formulaciones de la invención es mayor que (o igual a) aproximadamente 32 horas.

15 En ciertas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en las formulaciones de la invención es mayor que (o igual a) aproximadamente 36 horas.

En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es inferior a aproximadamente 48 horas.

20 En determinadas realizaciones de la presente invención, el período de liberación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en las formulaciones de la invención es inferior a aproximadamente 36 horas.

En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones en comprimidos de la presente invención se utilizan como una aplicación 2 veces al día (BID), 3 veces al día (TID) o 4 veces al día (QID).

25 En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones en comprimidos de la presente invención se utilizan como una aplicación una vez al día (QD).

En determinadas realizaciones de la presente invención, las composiciones en comprimidos de la presente invención se utilizan como aplicación nocturna (QHS).

En ciertas realizaciones de la presente invención, las composiciones en comprimidos de la presente invención se utilizan como una aplicación según sea necesario (PRN).

30 En determinadas realizaciones de la presente invención, se mejoran las composiciones farmacéuticas orales. En realizaciones concretas, debido a la eficacia de la administración, la formulación es capaz de utilizar menos derivado de norketamina para el tratamiento para lograr el mismo efecto que los comprimidos orales comparativos no descritos en la presente invención.

35 En determinadas realizaciones de la presente invención, el evento de administración oral, que proporciona la dosis unitaria única adecuada, puede comprender una única píldora o varias píldoras.

Además, para proteger el comprimido del ambiente ácido del estómago y mantener una liberación a largo plazo, en determinadas realizaciones se pueden utilizar varios tipos de recubrimiento entérico.

40 En ciertas realizaciones de la presente invención, una tableta o comprimido de una sola capa se recubre con capas protectoras de ingredientes farmacéuticos inactivos para formar una formulación de liberación modificada, por ejemplo, para asegurar la liberación constante del fármaco de la matriz y evitar picos de concentración en los momentos de liberación temprana.

45 Otra realización de la presente invención proporciona la formulación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, como una formulación de liberación modificada, que garantiza la liberación constante de una concentración terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, a partir de dicha formulación oral de liberación modificada, sin picos tóxicos sedantes o psicotomiméticos en la concentración plasmática de cualquiera de los compuestos descritos en tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9. Esta formulación comprende cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, formulada en una composición farmacéutica osmótica de liberación controlada, tal como un comprimido o tableta, una cápsula o gránulos. En estas formulaciones, una capa interior única que contiene cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, (por ejemplo, tal como se define en otras formulaciones de tabletas descritas en el presente documento) está rodeada por una membrana semipermeable con

o sin orificio de administración de fármaco. Sin querer limitarse a ninguna teoría, debido a que estos sistemas utilizan la presión osmótica de agua para la administración controlada del material activo, se espera que las tasas de administración sean independientes de las condiciones gastrointestinales. En combinación con los aspectos novedosos e inventivos de la presente invención, la tecnología de membrana osmótica asimétrica o AMT (por sus siglas en inglés) (por ejemplo, tecnología orientada a un comprimido o tableta, cápsula o gránulos de una sola capa recubiertos con una membrana microporosa asimétrica e insoluble producida mediante separación de fases controlada) puede usarse para producir formulaciones útiles en los métodos de tratamiento descritos en el presente documento.

En determinadas realizaciones de la invención, cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, se puede formular como una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de manera que el contraión no afecte de manera significativa a la formulación tal como se describe en el presente documento para los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o la capacidad de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para lograr los efectos terapéuticos deseados descritos en el presente documento, es decir, con una liberación estacionaria similar de una concentración terapéuticamente eficaz (esto es, según la indicación) de una composición farmacéutica oral, tal como una tableta, un comprimido, una cápsula, una cápsula de gel, una cápsula o gránulos, sin picos tóxicos sedantes o psicotomiméticos en la concentración de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9. Ejemplos de sales, dentro de este alcance, pueden incluir, entre otras: sales con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con un ácido orgánico, tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico; y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos adicionales pueden incluir sales con cationes inorgánicos tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, N-metilglucamina, procaína. En realizaciones específicas, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tipo clorhidrato.

#### **A. Formulaciones generales de comprimidos de la invención**

Las formulaciones de la invención comprenden composiciones farmacéuticas administradas por vía oral, tales como composiciones de comprimidos, cápsulas, comprimidos con forma oblonga, cápsulas de gel y otras cápsulas, que pueden incluir comprimidos no recubiertos o recubiertos, comprimidos oblongos y cápsulas (incluidos comprimidos recubiertos con película, comprimidos recubiertos de azúcar y comprimidos gastro-resistentes/con cubierta entérica). Las composiciones farmacéuticas orales para uso oral pueden incluir los ingredientes activos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, mezclados con excipientes inactivos farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, agentes lubricantes, agentes mejoradores del flujo de polvos, agentes humectantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y conservantes. Además, las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención son formas de dosificación sólidas destinadas a la administración oral, obtenidas, por ejemplo, por granulación en seco con compresiones simples o múltiples de polvos o gránulos. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales se pueden obtener utilizando técnicas de granulación húmeda. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas orales se pueden obtener mediante técnicas de moldeo, calentamiento/recocido o extrusión.

En determinadas realizaciones, los comprimidos orales son cilindros sólidos circulares rectos, cuyas superficies extremas son planas o convexas y cuyos bordes pueden estar biselados. En realizaciones concretas, las superficies son convexas. Además, pueden tener líneas o marcas de rotura (puntuación), símbolos u otras marcas.

En ciertas realizaciones, la(s) marca(s) de rotura están destinadas a permitir una subdivisión precisa del comprimido para proporcionar dosis de menos de un comprimido. En ciertas realizaciones de la invención, las composiciones de tabletas comprenden uno o más excipientes tales como diluyentes, aglutinantes, agentes desintegrantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento de las formas de dosificación y del(de los) ingrediente(s) activo(s) en el tracto gastrointestinal, materias colorantes autorizadas por la autoridad nacional o regional correspondiente y sustancias aromatizantes. Cuando se utilicen dichos excipientes, es necesario garantizar que no afecten negativamente a la estabilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, seguridad o eficacia del ingrediente activo; no debe haber incompatibilidad entre ninguno de los componentes de la forma farmacéutica.

Los comprimidos recubiertos son comprimidos recubiertos con una o más capas de mezclas de sustancias tales como resinas naturales o sintéticas, polímeros, gomas, cargas, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes autorizados por la autoridad nacional o regional correspondiente y sustancias aromatizantes. Estos materiales de recubrimiento no contienen ningún ingrediente activo, esto es, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9. Los comprimidos pueden recubrirse por diversas razones tales como protección de los ingredientes activos frente

a la liberación explosiva de la matriz, al aire, la humedad o la luz, enmascaramiento de sabores y olores desagradables o mejora de la apariencia. La sustancia utilizada para el recubrimiento se puede aplicar como disolución o suspensión.

En ciertas realizaciones, los procesos de fabricación para las composiciones farmacéuticas orales, por ejemplo, tabletas o comprimidos, cumplen con los requisitos de las buenas prácticas de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés, o BPF).

En ciertas realizaciones, se toman una o más medidas en la fabricación de composiciones farmacéuticas orales seleccionadas entre las siguientes: asegurar que la mezcla con los excipientes se lleve a cabo de una manera que garantice la homogeneidad; asegurar que las composiciones farmacéuticas orales posean una resistencia mecánica adecuada para evitar que se desmenuzen o se rompan en el procesamiento posterior, por ejemplo en su revestimiento, almacenamiento y distribución; minimizar la degradación del ingrediente activo; minimizar el riesgo de contaminación microbiana; minimizar el riesgo de contaminación cruzada. Además, en la fabricación de comprimidos ranurados (tabletas que llevan una o varias marcas de rotura) cuya subdivisión está prevista para proporcionar dosis de menos de un comprimido, se toman medidas para: garantizar la eficacia de las marcas de rotura con respecto a la uniformidad de masa o contenido, según corresponda, de las partes subdivididas, para que el paciente reciba la dosis prevista.

En general, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal por día. Detalles adicionales sobre técnicas de formulación y administración están bien descritos en la bibliografía científica y de patentes; véase, por ejemplo, la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa, Estados Unidos ("Remington's"). Una vez

que se haya formulado una composición farmacéutica en un vehículo aceptable, se puede colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Para la administración de formulaciones que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, dicho etiquetado incluiría, por ejemplo, instrucciones relativas a la cantidad, frecuencia, forma de administración, régimen de tratamiento e indicaciones.

#### ***B. Conformidad con monografías***

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención se ajustan a ciertas monografías aceptadas por la industria para cumplir con la Federal Food Drug and Cosmetics Act (Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de Estados Unidos). En particular, las formulaciones de la presente invención se ajustan y se consideran aceptables bajo inspección visual, uniformidad del análisis de masas, uniformidad del análisis de contenido y/o análisis de disolución/desintegración, todos los cuales están establecidos mediante una correspondiente monografía.

En ciertas realizaciones, durante la fabricación, ciertos procedimientos se validan y controlan mediante la realización de controles apropiados durante el proceso. Estos están diseñados para garantizar la eficacia de cada etapa de producción. Los controles durante el proceso en la producción de comprimidos y tabletas pueden incluir el contenido de humedad de la mezcla lubricada final, el tamaño de los gránulos, el flujo de la mezcla final y, cuando sea pertinente, la uniformidad de la masa de los núcleos de las tabletas antes del recubrimiento. Los controles durante el proceso en la producción de tabletas y comprimidos también pueden incluir las dimensiones (espesor, diámetro), uniformidad de masa, dureza y/o fuerza de trituración, friabilidad, velocidad de desintegración o disolución (por ejemplo, para tabletas de liberación modificada) de la forma farmacéutica terminada. En la técnica se conocen métodos de ensayo adecuados que pueden usarse para demostrar algunos de estos atributos.

En determinadas realizaciones, el envase y embalaje puede ser o se requiere que sea adecuado para proteger las composiciones farmacéuticas, incluidas las tabletas, de la luz, la humedad y los daños durante el transporte.

En realizaciones adicionales, la formulación disponible comercialmente (por ejemplo un kit) cumple con los requisitos de etiquetado establecidos por las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF o GMP). Dicha etiqueta incluye:

- (1) el nombre del producto farmacéutico;
- (2) el nombre(s) del(los) ingrediente(s) activo(s); Siempre que sea posible deben utilizarse denominaciones comunes internacionales (DCI o INN por sus siglas en inglés);
- (3) la cantidad de ingrediente(s) activo(s) en cada tableta y la cantidad de tabletas en el recipiente;
- (4) el número de lote asignado por el fabricante;
- (5) la fecha de caducidad y, cuando sea necesario, la fecha de fabricación;
- (6) cualquier condición especial de almacenamiento o precaución de manipulación que pueda ser necesaria;
- (7) instrucciones de uso, advertencias y precauciones que puedan ser necesarias;
- (8) el nombre y dirección del fabricante o del responsable de la comercialización del producto;

(9) para las tabletas ranuradas donde las instrucciones de uso incluyen la subdivisión para proporcionar dosis de menos de una tableta, la etiqueta también debe incluir: - las condiciones de almacenamiento y el período de uso de aquellas partes subdivididas que no se toman o administran inmediatamente.

5 En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, comprimidos, son capaces de resistir la manipulación, incluido el envasado y el transporte, sin perder su integridad.

#### **IV. Métodos**

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier referencia a métodos de tratamiento mediante terapia a continuación debe interpretarse como una referencia a los compuestos y composiciones de la invención reivindicada para su uso en dichos métodos de tratamiento. Los compuestos descritos en el presente documento son para uso en los métodos descritos en el presente documento según las reivindicaciones.

10 Las formulaciones de la invención pueden usarse en los métodos descritos en el presente documento, por ejemplo, métodos de tratamiento. En diversas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen cualquiera de los compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o como se describe en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un método tal como se describe en las 15 reivindicaciones, por ejemplo, para el tratamiento del dolor. Como tal, en determinadas realizaciones, la invención proporciona el tratamiento de diferentes tipos de dolor, que incluyen, entre otros, dolor por cáncer resistente al tratamiento, dolor neurológico, dolor posoperatorio, síndrome de dolor regional complejo (SDRC), migraña, por ejemplo, con aura y otras afecciones que incluyen depresión, dependencia del alcohol, asma resistente al tratamiento, epilepsia, lesión cerebral aguda y accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos que comprenden una administración oral de las formulaciones de la presente invención, descritas en el presente 20 documento. En determinadas realizaciones, el uso de formulaciones de la presente invención se puede utilizar como terapia independiente. En determinadas realizaciones, el uso de formulaciones de la presente invención se puede utilizar como terapia complementaria o combinada.

25 En determinadas realizaciones, la invención proporciona el tratamiento de diferentes tipos de dolor, que incluyen, entre otros, dolor por cáncer, por ejemplo, dolor por cáncer resistente al tratamiento, dolor neuropático; hiperalgesia inducida por opioides y tolerancia relacionada con opioides; dolor neurológico; dolor postoperatorio/posquirúrgico; síndrome de dolor regional complejo (SDRC); choque (conmoción); amputación de extremidades; lesiones graves por quemaduras químicas o térmicas; esguinces, desgarros de ligamentos, fracturas, heridas y otras lesiones tisulares; cirugía, procedimientos y enfermedades dentales; parto; durante la fisioterapia; envenenamiento por radiación; síndrome de 30 inmunodeficiencia adquirida (SIDA); fibrosis epidural (o peridural); dolor ortopédico; dolor de espalda; cirugía de espalda fallida y laminectomía fallida; ciática; crisis dolorosa de células falciformes; artritis; enfermedad autoinmune; dolor de vejiga intratable; dolor asociado con ciertos virus, por ejemplo, dolor de culebrilla o dolor de herpes; náuseas agudas, por ejemplo, dolor que puede estar causando las náuseas o el dolor abdominal que frecuentemente acompaña a las náuseas intensas; migraña, por ejemplo, con aura; y otras afecciones, incluida la depresión (por ejemplo, 35 depresión aguda o depresión crónica), depresión junto con dolor, dependencia del alcohol, agitación aguda, asma resistente al tratamiento, asma aguda (por ejemplo, condiciones de dolor no relacionadas pueden inducir asma), epilepsia, lesión cerebral aguda y accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos. Además, la presente invención incluye el tratamiento/gestión de cualquier combinación de estos tipos de dolor o afecciones.

40 En determinadas realizaciones, el dolor tratado/gestionado es un dolor irruptivo agudo o un dolor relacionado con la sensibilización central ("wind up") que puede ocurrir en una condición de dolor crónico.

En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor por cáncer, por ejemplo, dolor por cáncer resistente al tratamiento.

En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor posquirúrgico.

En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor ortopédico.

45 En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor de espalda.

En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor neuropático.

En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor dental.

En realizaciones concretas de la invención, la afección tratada/gestionada es depresión.

50 En realizaciones concretas de la invención, el dolor tratado/controlado es dolor crónico en pacientes tolerantes a opioides.

En realizaciones, la invención se refiere a compuestos según la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección modulando la actividad de NMDA, donde el método comprende administrar una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A según cualquiera de reivindicaciones 1 a 9 a un sujeto que lo necesita. En realizaciones, la enfermedad o afección se selecciona entre: discinesia inducida por levodopa; demencia

(por ejemplo, demencia de Alzheimer), tinnitus, depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno depresivo mayor, dolor neuropático, agitación resultante de o asociada con la enfermedad de Alzheimer, efecto pseudobulbar, autismo, función bulbar, trastorno de ansiedad generalizada, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuropatía diabética, dolor agudo, depresión, depresión bipolar, tendencias suicidas, dolor neuropático o trastorno de estrés postraumático (TEPT). En realizaciones, la enfermedad o condición es un trastorno psiquiátrico o mental (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno del estado de ánimo, psicosis inducida por sustancias, trastorno depresivo mayor (TDD), trastorno bipolar, depresión bipolar (BDep), trastorno de estrés postraumático (TEPT), ideación suicida, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y depresión resistente al tratamiento (DRT)). En otras realizaciones, la enfermedad o afección es un trastorno neurológico (por ejemplo, enfermedad de Huntington (EH o HD, por sus siglas en inglés), enfermedad de Alzheimer (EA o AD, por sus siglas en inglés) o lupus eritematoso sistémico (LES)).

Por ejemplo, en una realización, la invención se refiere a compuestos según la invención para su uso en un método para tratar a un sujeto con cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende la etapa de administrar a un sujeto una composición de una tableta administrada por vía oral, por ejemplo, composición de matriz, de la presente invención, que comprende cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, de manera que el sujeto sea tratado.

El médico administrador puede proporcionar un método de tratamiento que sea profiláctico o terapéutico ajustando la cantidad y el momento de administración de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, administración sobre la base de observaciones de uno o más síntomas del trastorno o condición que se está tratando.

En otra realización, el método puede ser de administración oral continua de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que comprende las etapas de formular cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en un comprimido, por ejemplo un comprimido de una sola capa, que proporciona una liberación constante de una concentración terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, a partir de un comprimido oral durante un período de liberación completo sin picos neurológicamente tóxicos; y administrar oralmente la composición del comprimido a un sujeto, de manera que cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, proporcione una concentración terapéuticamente eficaz continua de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, al sujeto.

En determinadas realizaciones de la invención, el sujeto es un mamífero.

En determinadas realizaciones de la invención, el mamífero es un ser humano.

En otra realización, se describe un método para formular cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para asegurar la liberación constante de una concentración terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, a partir de un comprimido oral sin picos neurológicamente tóxicos. En una realización particular, el método comprende la etapa de combinar (i) una matriz no iónica con carga neutra, insoluble en agua; (ii) un polímero que lleva uno o más grupos cargados negativamente; y (iii) cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para producir una composición de comprimido neuroatenuante administrada por vía oral, por ejemplo, un comprimido de una sola capa. En otra realización particular, el método comprende la etapa de combinar (i) óxido de polietileno (OPE), por ejemplo de peso molecular PM de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 7.000 KDa, medido con HPMC, y (ii) un derivado de norketamina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para producir una composición en comprimidos de norketamina neuroatenuante administrada por vía oral, por ejemplo, de una sola capa. En otra realización particular, el método comprende la etapa de combinar (i) óxido de polietileno (OPE), por ejemplo de peso molecular PM de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 7.000 KDa, medido con HPMC, y (ii) cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para producir una composición de comprimido neuroatenuante administrada por vía oral, por ejemplo, de una sola capa. En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos activos, por ejemplo, opioides para reducir el dolor. En realizaciones concretas, las formulaciones de la presente invención sirven para reducir la cantidad de opioides necesarios para tratar a un paciente.

En determinadas realizaciones, las formulaciones de la invención no se administran en combinación con otros agentes terapéuticos activos.

En ciertas realizaciones, las formulaciones de la invención se pueden administrar en combinación con otra formulación de ketamina, por ejemplo, una formulación de ketamina de liberación rápida.

En otra realización, se describe un método para formular cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para asegurar la liberación constante de una concentración terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos descrito en la Tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, a partir de un comprimido oral sin picos tóxicos sedantes o psicotomiméticos en la concentración plasmática de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9. El método comprende la formulación de cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en un comprimido de liberación controlada osmótica. En estas formulaciones, la capa central individual que contiene cualquiera de los compuestos descritos en la tabla A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, está rodeada por una membrana semipermeable con o sin orificio de distribución del fármaco. En determinadas realizaciones, la combinación de las composiciones farmacéuticas novedosas e inventivas (por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la tabla A, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9) de la presente invención y tecnología de membrana osmótica asimétrica o TMA (por ejemplo, tecnología destinada a un comprimido de una sola capa recubierto con una membrana microporosa asimétrica insoluble producida por separación de fases controlada) se puede usar para producir formulaciones útiles en los métodos descritos en el presente documento.

#### v. Ejemplificación

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de ninguna manera.

##### Ejemplo de referencia 1

###### **Formulación del comprimido de ketamina de liberación controlada utilizando una matriz basada en HPMC y almidón**

Compuesto 1, mediante granulación en seco utilizando una matriz de liberación controlada basada en una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) Methocel KM100 CR y almidón pregelatinizado Starch 1500. Se mezclaron Methocel, Starch 1500, ketamina y Cab-o-Sil (dióxido de silicio coloidal) de manera gruesa y se pasaron a través de un tamiz de malla 40 mesh (0,4 mm) para romper los aglomerados. Luego se añadió celulosa microcristalina y la mezcla se combinó en un mezclador de tubo de 100 ml durante 15 minutos a 200 rpm. La composición completa de la tableta de ketamina KTM-1 se presenta en la tabla 1.

Después de la mezcla, se añadió estearato de magnesio y se mezcló durante 3 minutos más. Los comprimidos de 200 mg de forma convexa que contenían 20 mg de ketamina se comprimieron utilizando una prensa de comprimidos TDP y una matriz de 9 mm. Aplicando una fuerza de compresión de 8 kN, se generaron comprimidos con una dureza en el intervalo de 13-15 kP. La disolución de la tableta se llevó a cabo en un aparato de disolución de Tipo II (de paletas) (Distek Premiere 5100 Dissolution System, Distek Inc., North Brunswick, EE. UU.) a 100 rpm, 37 °C, usando como medio de inmersión tampón PBS 1x, pH = 6,8. Se probaron tres comprimidos por lote.

A intervalos de tiempo predeterminados, se tomaron muestras de 1 ml (no se reemplazaron), se filtraron y se analizaron. La cantidad de ketamina liberada se midió mediante HPLC utilizando un sistema Agilent 1100 y detección UV a 210 nm. Se inyectó un volumen de muestra de 20 microlitros en una columna Zorbax SB-Phenyl, 4,6x150 mm, 5 micras, utilizando como fase móvil una mezcla de 70 % acetato de amonio (10 mM) y 30 % acetonaítrilo; caudal 1,5 ml/min; temperatura de la columna 40°C. Se utilizaron disoluciones de concentraciones conocidas de ketamina para calcular la cantidad de fármaco liberado.

El método fue lineal en el intervalo de concentraciones de 0,001 a 0,5 mg/ml. La liberación del fármaco fue independiente del pH del medio de inmersión. La liberación a pH 1 y a pH 6,8 mostró perfiles similares. A las 10 h, se había liberado aproximadamente el 92,5 % de la ketamina.

(Figura 1).Tabla 1. Composiciones de comprimidos de ketamina basadas en la matriz HPMC.

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-1	KTM-2	KTM-3
HPMC	Metocel KM100 CR	50,0%	41,7%	45,5%
Almidón pregelatinizado	Almidón 1500	19,0%	15,8%	17,3%
Celulosa microcristalina	Avicel PH-200	20,0%	16,7%	18,2%
Sílice	Cabosil M-5P	0,5%	0,4%	0,5%

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-1	KTM-2	KTM-3
Ketamina	Clorhidrato de ketamina	10,0%	8,3%	9,1%
Ácido poliacrílico	Carbopol 974 NF	0,0%	16,7%	9,1%
Esterato de magnesio	Spectrum	0,5%	0,4%	0,5%
Total		100%	100%	100%

**Ejemplo de referencia 2****Formulación del comprimido de ketamina neuroatenuante utilizando HPMC y poliacrilato**

5 La ketamina se formuló en forma de comprimido mediante granulación seca siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1. La formulación de control, KTM-1 presentada en la tabla 1 se complementó agregando ácido poliacrílico, Carbopol 974 NF (Noveon), para un contenido total de 16,7 % y 9,1 % para hacer las composiciones, KTM-2 y KTM-3, respectivamente (véase tabla 1).

10 En consecuencia, esta adición provocó una desaceleración sorprendentemente notable en la liberación (de la ketamina) (figura 1). En comparación con el KTM-1, en el punto de las 10 horas KTM-2 mostró que sólo se liberó el 49 % del fármaco; y a las 24 horas se liberó el 62 % de la ketamina.

Además, reducir el nivel de Carbopol (es decir del ácido poliacrílico) hasta aproximadamente el 9 % en la muestra KTM-3 generó un perfil de liberación que coincidía estrechamente con una ventana de 24 h, para aplicaciones de ketamina una vez al día. La cantidad de fármaco liberada a las 24 h fue aproximadamente del 82 %. Se consideró la composición KTM-3 para su desarrollo dada la aceleración típica de la tasa de liberación *in vivo*.

**Ejemplo de referencia 3****Formulación de una muestra de comprimido de ketamina neuroatenuante de 36 horas con Kollidon SR**

20 Tomando como base el potencial de interacciones electrostáticas *in situ* de la ketamina con la matriz polimérica para retener el fármaco, se escogió un polímero a base de acetato de polivinilo/povidona (Kollidon® SR). Se compone de 80% de acetato de polivinilo y 19% de povidona en una mezcla física, estabilizada con 0,8% de lauril sulfato de sodio y 0,2% de sílice coloidal. El Kollidon SR posee buena compresibilidad y normalmente muestra un perfil de liberación del fármaco independiente del medio de disolución (pH y contenido de sal/ion).

25 Se produjeron comprimidos de 200 mg que contenían 20 mg de ketamina usando un protocolo similar al del ejemplo 2, con una mezcla de Kollidon SR y celulosa microcristalina para producir la formulación KTM-11. La composición de la tableta se presenta en el tabla 2. Los comprimidos mostraron una buena dureza, en el intervalo de 15-20 kP, y liberaron el 56 % del fármaco a las 10 horas y el 78 % a las 24 horas, y se espera que la liberación completa se produzca entre las 36 y 48 horas (figura 2).

La adición de aproximadamente un 10 % de lactosa (formulación KTM-4) condujo a una liberación más rápida, aproximadamente el 72 % del fármaco en 10 horas y aproximadamente el 95 % en 24 horas.

**Tabla 2. Composiciones de comprimidos de ketamina basadas en la matriz Kollidon.**

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-11	KTM-4
Kollidon	Kollidon SR	66,8%	60,0%
Celulosa microcristalina	Avicel PH-200	22,3%	19,0%
Ketamina	Clorhidrato de ketamina	9,9%	10,0%
Lactosa	Lactopress 250	0%	10,0%
Esterato de magnesio	Spectrum	0,5%	1,0%

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-11	KTM-4
Total		100%	100%

**Ejemplo de referencia 4****Formulación en comprimido de matriz lipófila de ketamina neuroatenuante con behenato de glicerilo**

El behenato de glicerilo (Compritol® 888 ATO, Gattefosse) es un éster de glicerol de ácido graso hidrofóbico, que puede usarse como agente formador de matriz lipófila en la fabricación de comprimidos de liberación prolongada. Cuando se comprime, forma una estructura de red insoluble, lo que permite que el líquido de disolución penetre gradualmente y que se produzca la posterior liberación del fármaco controlada por difusión a través de los canales y poros de la matriz. A diferencia de los sistemas de matriz hidrófila, que utilizan polímeros hinchables como la HPMC y dependen de mecanismos de difusión y erosión, la liberación del fármaco a partir de sistemas de matriz insoluble depende de la velocidad y el grado de permeación del agua y de la solubilidad acuosa del fármaco incorporado en la matriz.

Los comprimidos de 200 mg que contenían 20 mg de ketamina se produjeron utilizando una mezcla de Compritol (20 %), fosfato cálcico dibásico y lactosa (formulación KTM-9). Los comprimidos presentan una dureza relativamente baja, en el intervalo de 6 a 7 kP, y liberan aproximadamente el 92 % del fármaco en 8 horas. La adición de aproximadamente un 10 % de ácido poliacrílico (formulación KTM-12) conduce a una liberación más lenta, alrededor del 65 % a las 10 horas y alrededor del 92 % a las 24 horas.

**Ejemplo de referencia 5****Formulación de comprimido de ketamina de liberación controlada utilizando una matriz de base OPE**

El óxido de polietileno (OPE) es un ingrediente conocido para las formas farmacéuticas sólidas de liberación prolongada. Se ha demostrado que muestra propiedades funcionales de formulación similares a las de la HPMC. Las formulaciones basadas en OPE se pueden producir mediante granulación en seco así como mediante extrusión en estado fundido, produciendo dispersiones sólidas de los ingredientes farmacéuticos activos. Como polímero termoplástico, el OPE tiene temperaturas de transición vítrea en el intervalo de 80-100 °C (dependiendo del peso molecular; la calidad o tipo utilizado para la formulación de liberación prolongada generalmente está dentro del intervalo de 900-7000 KDa de peso molecular promedio) y podría fundirse durante el proceso de extrusión, solubilizando los fármacos.

Los comprimidos de 220 mg que contenían 20 mg de ketamina se produjeron mediante granulación en seco usando una mezcla de dos tipos diferentes de OPE (peso molecular de aproximadamente 2000 y aproximadamente 7000 KDa), en combinación con HPMC (formulaciones KTM-13, 14, respectivamente). Se estudiaron las propiedades de liberación al cambiar las siguientes variables adicionales en la composición y procesado: i) peso molecular de OPE; (ii) adición de ácido poliacrílico como ingrediente ácido prototípico, descrito en el presente documento como con potencial para ralentizar la liberación (formulación KTM-15); (iii) adición de PEG 8K de alto peso molecular (formulación KTM-16); (iv) recocido de las tabletas durante 20 minutos en horno a 120 °C para imitar las propiedades mecánicas logradas por extrusión (formulación KTM-15a).

Las composiciones completas de los comprimidos KTM-13-16 se presentan en la tabla 3.

Los comprimidos presentaron una dureza relativamente alta, en el intervalo de 15-20 kP, que aumenta con el recocido a 30-35 kP, lo que indica la adquisición de propiedades de protección frente a la manipulación permitidas por una resistencia mejorada al aplastamiento. Observamos poca diferenciación en las propiedades de liberación al cambiar cualquiera de las variables anteriores, logrando aproximadamente un 90-100 % de liberación en aproximadamente 12 h.

**Tabla 3. Composiciones de tabletas de ketamina basadas en la matriz OPE**

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-13	KTM-14	KTM-15	KTM-16
OPE, PM=2 millones	Colorcon, N60K	67,9%	0,0%	60,3%	52,7%
OPE, PM=7 millones	Colorcon, WSR-303 LEO	0,0%	67,9%	0,0%	0,0%
HPMC	Metocel KM100 CR	22,6%	22,6%	22,6%	22,6%

Ingrediente	Marca del fabricante	KTM-13	KTM-14	KTM-15	KTM-16
PEG, 8K	Spectrum	0,0%	0,0%	0,0%	15,2%
Ketamina	Clorhidrato de ketamina	9,1%	8,3%	9,1%	9,1%
Ácido poliacrílico	Carbopol 974 NF	0,0%	0,0%	7,6%	0,0%
Estearato de magnesio	Spectrum	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
<b>Total</b>		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

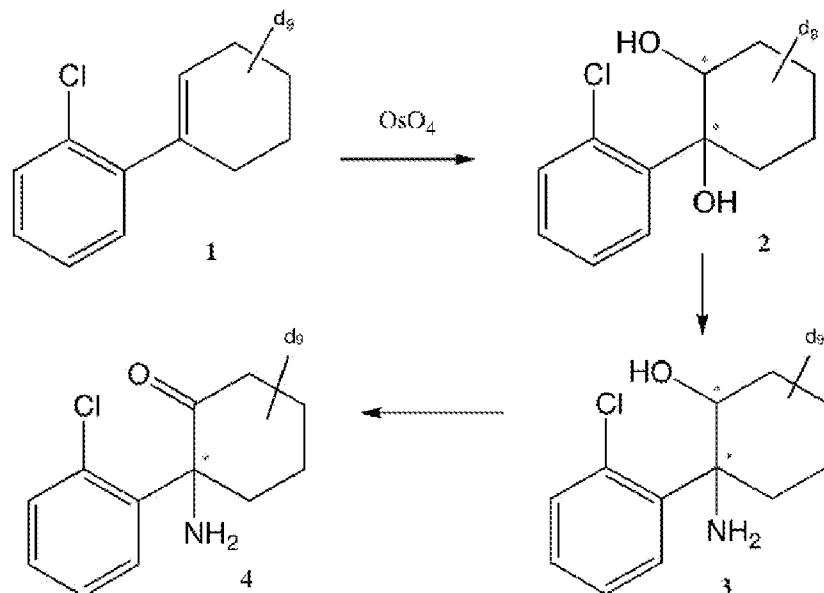
**Ejemplo de referencia 6****Rendimiento *in vivo* de las formulaciones de comprimidos de ketamina neuroatenuantes de la presente invención**

5 Se ensayó en perros beagle la farmacocinética de la formulación KTM-2 descrita en el presente documento. En particular, se administró un comprimido de la formulación KTM-2 por vía oral con 10 ml de agua a un perro macho y una hembra que habían estado en ayunas durante 12 h antes de la administración.

10 Se extrajeron las muestras de sangre en los momentos 0, 0,5, 1, 2, 4, 8 y 24 h. La ketamina y la norketamina se cuantificaron en plasma utilizando el método LC/MS/MS (configuración instrumental Agilent 1200/AB SCIEX 4000 QTRAP) siguiendo el procedimiento general descrito por Nettoa et al. (Biomed. Cromatogr., 2011), utilizando los estándares analíticos relacionados de ketamina y norketamina comprados a Sigma-Aldrich.

15 Los perros toleraron bien el fármaco sin observarse efectos secundarios fisiológicos o de comportamiento. El estudio mostró una liberación constante del fármaco de la matriz que se mantiene durante un período de 24 h, con una concentración total de ketamina/norketamina dentro de niveles terapéuticamente pertinentes y no se detectaron picos de concentración. En la Figura 5 se muestra un gráfico de las concentraciones plasmáticas combinadas de ketamina/norketamina (en dos perros) frente al tiempo.

Este experimento confirma buenas correlaciones *in vivo-in vitro* y valida las vías generales descritas en el presente documento relacionadas con el desarrollo y preparación de formulaciones de la presente invención, esto es, la aptitud para ensayos clínicos en humanos.

**Ejemplo 7****Síntesis enantioselectiva de norketamina deuterada***Esquema 1*

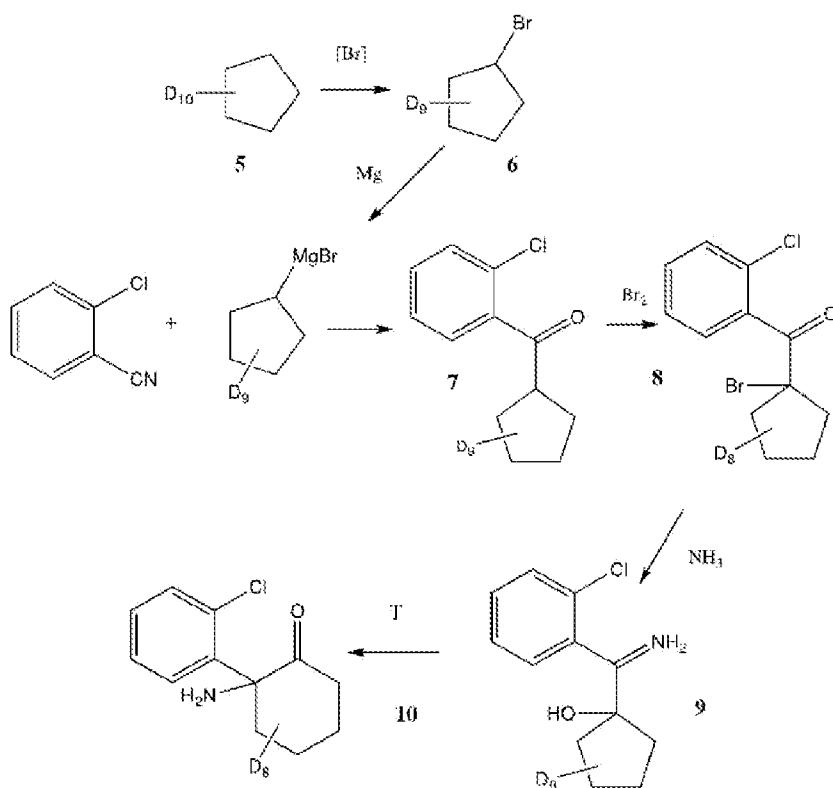
La síntesis se realiza siguiendo una secuencia de reacción como la descrita por Bierman et al., 2011 para material no deuterado (Esquema 1). El 2-clorofenil-1-ciclohexeno-d<sub>10</sub> de partida 1 se prepara a partir de ciclohexeno-d<sub>12</sub> que se obtiene por deshidratación de un ciclohexanol-d<sub>10</sub> disponible comercialmente (CDN Isotopes). En el primer paso, el 2-clorofenil-1-ciclohexeno se dihidroxila mediante tetraóxido de osmio modificado con hidroquinina 1,4-ftalazindil diéter 5 mediante síntesis asimétrica de Sharpless (Kolb, 1994) para producir (-)-(1S, 2S)-1-(2-clorofenil)ciclohexano-1,2-diol, compuesto 2, con un rendimiento del 90 % y con un 85 % de ee (exceso enantiomérico) después de la cristalización en n-hexano. En el segundo paso, el compuesto 2 se convierte en (-)-(1S, 2S)-1-amino-1-(2-clorofenil)ciclohexano-2-ol (compuesto 3), con 95 % de ee y 79 % de rendimiento mediante la transformación de Ritter (Senanayake et al., 1996). En el tercer paso, una oxidación de Jones modificada (Yang et al., 1985) de 3 conduce al compuesto 4: (S)-2-amino-2-(2-clorofenil)ciclohexanona ((+)-S-norketamina) (Parcell, 1981). La pureza quiral es del 99% determinada mediante HPLC quiral. La rotación específica de la base de S-norketamina libre medida es [a]D +3,2° (c = 2, EtOH). La espectroscopía de RMN y MS confirma la identidad de los productos.

5  
10

#### Ejemplo 8

##### Síntesis no estereoselectiva de norketamina deuterada

Esquema 2



15

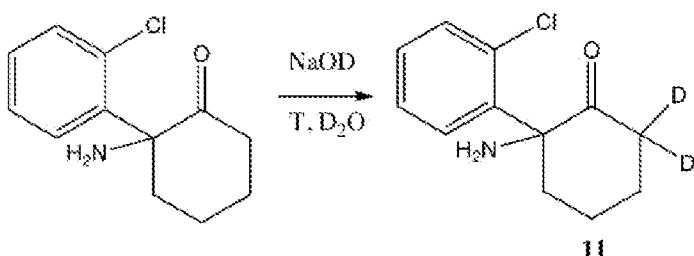
Figura 2

20

La síntesis se realizó siguiendo una secuencia de reacción general descrita por Parcell, 1981 (Esquema 2). En el primer paso, se hace reaccionar o-clorobenzonitrilo con bromuro de ciclopentilmagnesio (obtenido por bromación del ciclopentano-d<sub>10</sub> disponible comercialmente) para dar bromuro de ciclopentano-d<sub>9</sub> (compuesto 6) y luego mediante la reacción de Grignard para dar 1-clorofenil-ciclopentilcetona deuterada, compuesto 7, seguido de alfa-bromación de la cetona para dar el compuesto 8, y luego reacción con amoniaco para formar una alfa-hidroxiimina-1-hidroxiciclopentil-(1-clorofenil)-cetona-N-metilimina, compuesto 9. El reordenamiento térmico con expansión del anillo de 9 conduce a norketamina racémica 10 con un rendimiento global del 70%. La espectroscopía de RMN y MS confirmó la identidad de los productos.

**Ejemplo 9****Síntesis de norketamina deuterada mediante intercambio de deuterio**

Esquema 3



Se sabe que los átomos de hidrógeno del grupo metíleno adyacente al grupo carbonilo experimentan un fácil intercambio de protones. En consecuencia, se puede investigar el intercambio de deuterio en la norketamina calentando una disolución en agua pesada ( $0,01\text{ M}$ ) a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  en presencia de NaOD ( $0,1\text{ M}$ ) y siguiendo la reacción mediante RMN de protones. El progreso de la reacción se sigue por las alteraciones en la señal multiplete en ca.  $2,3\text{ ppm}$  que corresponde al grupo carbonil metíleno. En 30 minutos, se observa una simplificación de la estructura fina junto con una disminución de la intensidad global de la señal consistente con la pérdida de dos protones. Después de calentar a  $80\text{-}90\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 24 h, el grado de deuteración es del 70-80 %. Prolongar el tiempo de reacción más allá de las 24 h no dio como resultado un aumento de los rendimientos ni la acumulación de impurezas de degradación. En condiciones optimizadas, el intercambio de deuterio se realiza en mezclas de metanol o etanol deuterado con agua deuterada, constituyendo la fracción de alcohol entre el 40 y el 90 % de la mezcla. En estas condiciones, incluso a temperatura ambiente, el intercambio hidrógeno-deuterio es muy rápido y completo: los espectros de RMN de protones registrados inmediatamente después de la adición de la base muestran una desaparición completa de los protones objetivo y la conservación del resto del espectro. Se obtiene una norketamina deuterada 11 mediante extracción con cloroformo de la mezcla de reacción básica con un rendimiento cuantitativo después de la evaporación del disolvente (Esquema 3). La norketamina deuterada es estable frente al intercambio de hidrógeno a pH neutro y ácido. No observamos cambios en los espectros de RMN de 11 en cloroformo deuterado tras tratar la disolución in situ con pequeñas cantidades de agua, ácido clorhídrico o acético.

En un procedimiento alternativo, se colocó clorhidrato de norketamina (20 mg) en un vial con tapa de rosca de 5 ml y se disolvió en 1 ml de  $\text{CD}_3\text{OD}$  con agitación magnética. A esta disolución, se añadió  $\text{D}_2\text{O}$  (0,2 ml) seguido de NaOD al 40 % en agua deuterada (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se trató con  $\text{D}_2\text{O}$  (1 ml) y se extrajo con  $3\times 2\text{ ml}$  de acetato de etilo. Después de secar el extracto de acetato de etilo con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se evaporó el disolvente para producir 18 mg (90 %) de norketamina deuterada 11, como un sólido blanco.  $^1\text{RMN H (CDCl}_3)$  d  $7,7$  (dd,  $J = 7,8, 1,7\text{ Hz}$ , 1H),  $7,4\text{-}7,3$  (m, 2H),  $7,3\text{-}7,2$  (m, 1H),  $2,8\text{-}2,7$  (m, 1H),  $2,1\text{-}2,0$  (m, 1H),  $1,9\text{-}1,7$  (m, 3H),  $1,7\text{-}1,6$  (m, 1H). CL/EM, m/z 224 ( $\text{M}^{+}+1$ ).

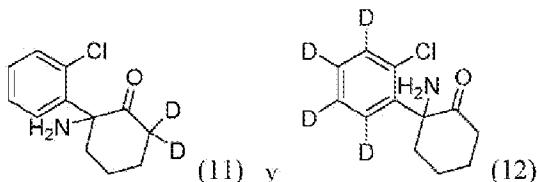
**Ejemplo 10****Síntesis no estereoselectiva de norketamina 10 utilizando ciclohexanona-d<sub>8</sub>**

Una síntesis alternativa del compuesto deuterado de norketamina 11 se lleva a cabo utilizando un esquema comunicado por Sulake et al. (2011) que comienza con bromoclorobenceno que se convierte en el reactivo de Grignard en THF y se hace reaccionar con ciclohexanona-d<sub>8</sub> (CDN Isotopes) disponible comercialmente para dar 1-(2-clorofenil)ciclohexanol.

La deshidratación de ciclohexanol con p-TSA en benceno proporciona 1-(2-clorofenil)ciclohexeno con un rendimiento cuantitativo, seguido de su epoxidación con ácido m-cloroperoxibenzoico (m-CPBA) que conduce a 1-(2-clorofenil)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptano. La apertura regioselectiva del anillo del epóxido con HBr proporciona un intermediario bromohidroxi al que sigue la oxidación con clorocromato de piridinio (PCC) en DCM que conduce al cetocompuesto relacionado. El intercambio nucleofílico del bromuro con un grupo azida y la reducción de la azida usando la condición de Staudinger dan como resultado el compuesto de norketamina 11 con un rendimiento total del 60%.

**Ejemplo 11****Actividad metabólica de las norketaminas deuteradas *in vitro***

Las norketaminas deuteradas 11 y 12 tienen las estructuras que se presentan a continuación. Sólo el compuesto 11 es según la invención reivindicada.



5 Se incubó norketamina deuterada (compuesto 11) (10 microlitros de disolución 2 microM) en 200 microlitros del medio que consiste en 100 mg de microsomas de hígado de rata, sistema de regeneración de NADPH (1 mM de NADP, 1 unidad/ml de isocitrato deshidrogenasa, 5 mM de ácido isocítrico, 5 mM de cloruro de magnesio), y 25 mM de tampón fosfato (pH 7,4). La reacción se detiene en diferentes momentos (0 a 60 min) mediante la adición de 300 microlitros de acetonitrilo. Para los análisis de metabolitos, las sales y proteínas precipitadas se centrifugan en una centrífuga, la disolución residual se diluye con 300 microlitros de agua y se inyecta en el equipo LC/MS (sistema Agilent 1200 interconectado con un ABS Sciex 4000 QTRAP LC/MS/MS Espectrómetro de masas).

10 15 20 25

La transformación metabólica de la norketamina produce múltiples productos relacionados con la hidroxilación en diferentes posiciones de los grupos ciclohexilo y arilo, así como la deshidrogenación a deshidronorketamina, algunos de los cuales se eliminan *in vivo* como glucurónidos. La estabilidad metabólica de la norketamina puede estimarse evaluando la tasa de desaparición del pico principal.

Observamos un aumento de aproximadamente el 80 % en la vida media del compuesto 11 en comparación con la norketamina no deuterada. Se encontró que la vida media de la norketamina tetadeuterada con sustituciones de deuterio en el anillo de fenilo, compuesto 12, era similar a la de la norketamina no deuterada. Los datos se muestran en la figura 6. Se espera que el efecto cinético colectivo del isótopo de deuterio (la disminución de la velocidad de reacción para el análogo deuterado frente al no deuterado) sea más sustancial, >100 %, para el material de ciclohexanona completamente deuterado.

**Ejemplo 12****Farmacocinética de las norketaminas deuteradas *in vivo***

25 La farmacocinética de las norketaminas deuteradas se estudia en ratas. Un grupo de 3 ratas hembra Wistar (200-250 g) con un catéter en la vena yugular insertado quirúrgicamente (Charles River, Andover, MA, Estados Unidos) se mantiene en ayunas durante 12 h y luego se les administra una mezcla de 0,8 mg/kg de cada una de las disoluciones de norketamina y compuesto de norketamina deuterado 11 mediante inyección en la vena de la cola. La sangre se extrae en los puntos de tiempo 0, 15, 30, 60 min y 2, 4, 6, 8 y 24 h y el plasma resultante se analiza simultáneamente para detectar norketamina y compuesto de norketamina deuterado 11, usando espectroscopía LC/MS (límite de cuantificación aproximadamente 1 ng/ml para cada analito). Los datos experimentales se muestran en la figura 7. Las vidas medias terminales se calculan ajustando los puntos de datos utilizando un paquete de software WinNonLin. La vida media terminal  $T_{1/2}$  de la norketamina es de 2,07 h y, la del compuesto bis-deuterado, 11, es 2,83 h; es decir, aproximadamente un aumento del 40%, indicativo de una transformación metabólica significativamente más lenta producida por la sustitución de deuterio en el compuesto 11.

30 35

Esperamos una mayor prolongación de la vida media terminal del compuesto completamente deuterado 10 a más de 3 h, consistente con una eliminación más lenta de norketamina debido a los efectos cinéticos del isótopo de deuterio relacionados con la oxidación metabólica a productos hidroxilados.

**Ejemplo 13****Actividad del receptor NMDA de la norketamina deuterada**

Medimos la respuesta funcional electrofisiológica al compuesto deuterado 10 mediante el método de fijación en parche de membrana ("patch clamp") en neuronas del hipocampo de rata en cultivo para confirmar que la actividad del receptor NMDA no se ve alterada por la sustitución por deuterio. Utilizamos ketamina racémica como estándar de referencia que presenta una inhibición del receptor con  $IC_{50}$  de 2,2 mM, lo cual está dentro del intervalo de datos de la bibliografía. La norketamina es un inhibidor más débil con  $IC_{50}$  de 14,7 mM, nuevamente de acuerdo con los datos informados anteriormente. El compuesto de norketamina bis-deuterado 11 tiene  $IC_{50}$  de 25,9 mM en este ensayo, muy cerca de la norketamina no deuterada.

Esperamos que el compuesto completamente deuterado 10 tenga una actividad funcional completa en el intervalo de concentración similar al compuesto de norketamina bis-deuterado 10 y a la norketamina no deuterada.

**Referencias:**

- 5            1. Correll EG, Jahangir Maleki, J., Gracely E.J., Muir J. J., Harbut R.E.; Sub-anesthetic Ketamine Infusion Therapy: A Retrospective Analysis of a Novel Therapeutic Approach to Complex Regional Pain Syndrome ("Terapia de infusión subanestésica de ketamina: un análisis retrospectivo de un nuevo enfoque terapéutico para el síndrome de dolor regional complejo"), Pain Medicine, 5(2004)263-275.
- 10          2. Zarate Jr. C.A., Brutsche N.E., Ibrahim L., Franco-Chaves J., Diazgranados N., Cravchik A., Selter J., Marquardt C.A., Liberty V., Luckenbaugh D.A. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controled Add-On Trial ("Replicación de la eficacia antidepresiva de la ketamina en la depresión bipolar: un ensayo complementario controlado aleatorio"), Biol. Psic., 71(2012)939-946.
- 15          3. Hertle D.N, Dreier J.P., Woitzik J., Hartings J.A., Bullock R., Okonkwo D.O., Shutter L.A., Vidgeon S., Strong A.J., Kowoll C., Dohmen C., Diedler J., Veltkamp R., Bruckner T., Unterberg A.W., Sakowitz O.W. Effect of Analgesics and Sedatives on the Occurrence of Spreading Depolarizations Accompanying Acute Brain Injury ("Efecto de los analgésicos y sedantes sobre la aparición de despolarizaciones propagadas que acompañan a la lesión cerebral aguda"), Brain, 135(2012)2390-8.
- 20          4. Synowiec A.S., Singh D.S., Yenugadhati V., Valeriano J.P., Schramke C.J., Kelly K.M. Ketamine Use in the Treatment of Refractory Status Epilepticus ("Uso de ketamina en el tratamiento del estado epiléptico resistente al tratamiento"), Epilepsy Res. 105(2013)183-8.
- 25          5. Blonk M. I., Koder B. G., van den Bernt P.M.L.A., Huygen F.J.P.M. Use of Oral Ketamine in Chronic Pain Management: A Review ("Uso de ketamina oral en el tratamiento del dolor crónico: una revisión"), Eur. J. Pain, 14 (2010) 466-472.
- 30          6. Chong C., Schug S. A., Page-Sharp M., Jenkins B., Ilett K. F. Development of a Sublingual/Oral Formulation of Ketamine for Use in Neuropathic Pain. Preliminary Findings from a Three-Way Randomized, Crossover Study ("Desarrollo de una formulación sublingual/oral de ketamina para su uso en el dolor neuropático. Hallazgos preliminares de un estudio cruzado, aleatorizado de tres vías"), Clin. Drug Invest. 2009, 29(5)317.
- 35          7. Yanagihara Y., Ohtani M., Matsumoto M., Kariya S., Uchino K., Hiraishi T., Ashizawa N., Aoyama T., Yamamura Y., Iga T. Preparation of Ketamine Tablets for Treatment of Patients with Neuropathic Pain ("Preparación de comprimidos de ketamina para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático") , Yakugaku Zasshi, 1999, 119(12)980-7.
- 40          8. Yanagihara Y., Ohtani M., Kariya S., et al. Profiles of ketamine and Norketamine After Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers ("Perfiles de concentración plasmática de ketamina y norketamina después de la administración de diversas preparaciones de ketamina a voluntarios japoneses sanos"). Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 37-43.
- 45          9. Analgesic Inmmediate and Controlled Release Pharmaceutical Compositions ("Composiciones farmacéuticas analgésicas de liberación inmediata y controlada"), patente de Estados Unidos 6.194.000 B1.
- 50          10. JD Nettoa, G.C. Muskc, G.L. Makerb y Robert D. Trengove, Liquid chromatography tandem mass spectrometry for the simultaneous quantitative analysis of ketamine and medetomidina in ovine plasma ("Espectrometría de masas en tandem con cromatografía líquida para el análisis cuantitativo simultáneo de ketamina y medetomidina en plasma ovino", Biomed. Chromatog., 2011, 25, 1374-1380).
- 55          11. M. Biermann, K. I. Hardcastle, N. V. Moskalev, P. A. Crooks, (2011), Acta Cryst., E67, p. 936.
- 60          12. Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S. y Sharpless, B. K., (1994). Chem. Rev., 94, pág. 2483-2547.
- 65          13. Parcell, R. F. y Sanchez, P. J. (1981), J. Org. Chem. 46, p.5055-5060.
- 70          14. Senanayake, C. H., Larsen, R. D., DiMichele, L. M., Liu, J., Toma, P. H., Ball, R. G., Verhoeven, T. R. y Reider, P. J. (1996), Tetrahedron Asymmetry, 7, p.1501-1506.
- 75          15. Sulake, R.S., Chen, C., Lin, H.-R. y Lua, A-C., (2011), Bioorg. Med. Chem. Let., pág.5719.
- 80          16. Chemical Abstract Service, Columbus, Ohio, EE. UU., 7 de junio de 2013, XP002779946, n.º de acceso a la base de datos. 1435934-57-8.
- 85          17. Substituted cyclohexanones ("Ciclohexanonas sustituidas"), solicitud de patente de Estados Unidos 2008/268071 A1.
- 90          18. Analgesic uses of norketamine and ketamine/norketamine prodrugs ("Usos analgésicos de norketamina y profármacos de ketamina/norketamina", solicitud de patente internacional WO 2004/045601 A1).

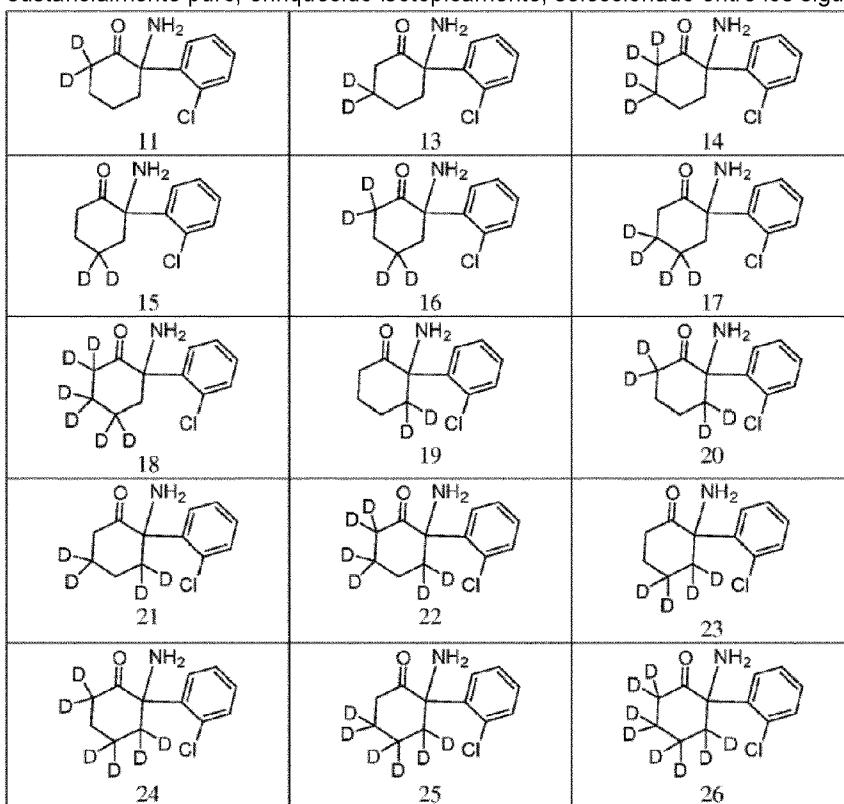
19. Ebert, B., Mikkelsen, S., Thorkildsen, C., Borgbjerg, F. M., (1997), Eur. J. Farmacol., 333, p.99-104.
20. Lueng, L. Y. y Baille, T. A. (1986), J. Med. Chem, 29, p.2396-2399.

**Equivalentes**

Cualquier rango o intervalo numérico o alfabético proporcionado en este documento pretende incluir tanto el valor superior como el inferior de esos rangos o intervalos. Además, cualquier listado o agrupación pretende, al menos en una realización, representar una forma abreviada o conveniente de enumerar realizaciones independientes (por ejemplo, como indicaciones concretas de dolor); como tal, cada miembro de la lista debe considerarse una realización separada.

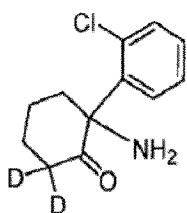
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto sustancialmente puro, enriquecido isotópicamente, seleccionado entre los siguientes compuestos



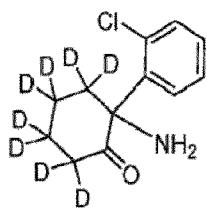
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



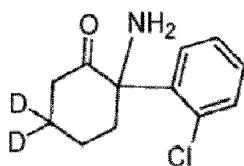
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura

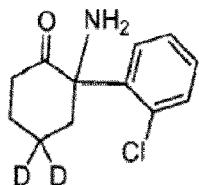


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

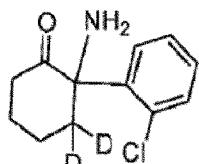
4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

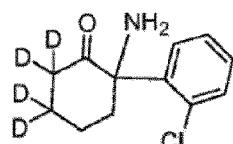


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

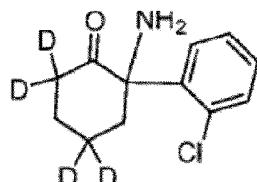


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

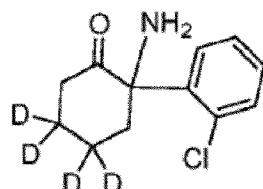
5. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



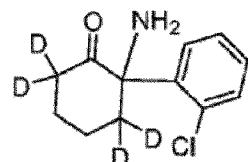
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o



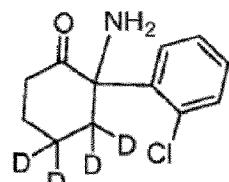
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

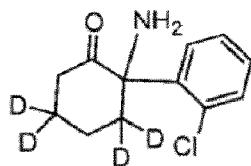


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o



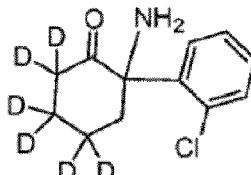
15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o



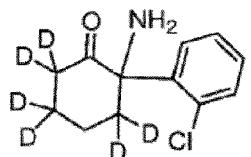
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



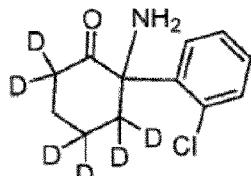
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

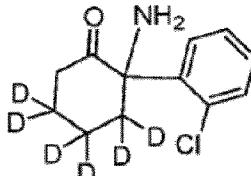
8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 10. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
y

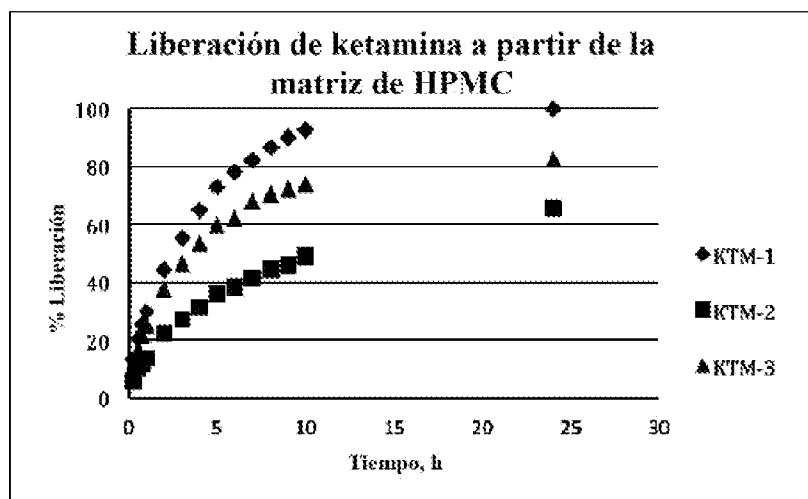
(b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 11. Un compuesto para usar en un método para inhibir la actividad del receptor de N-metil-d-aspartato (NMDA), en el  
que el compuesto es un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente  
aceptable del mismo.

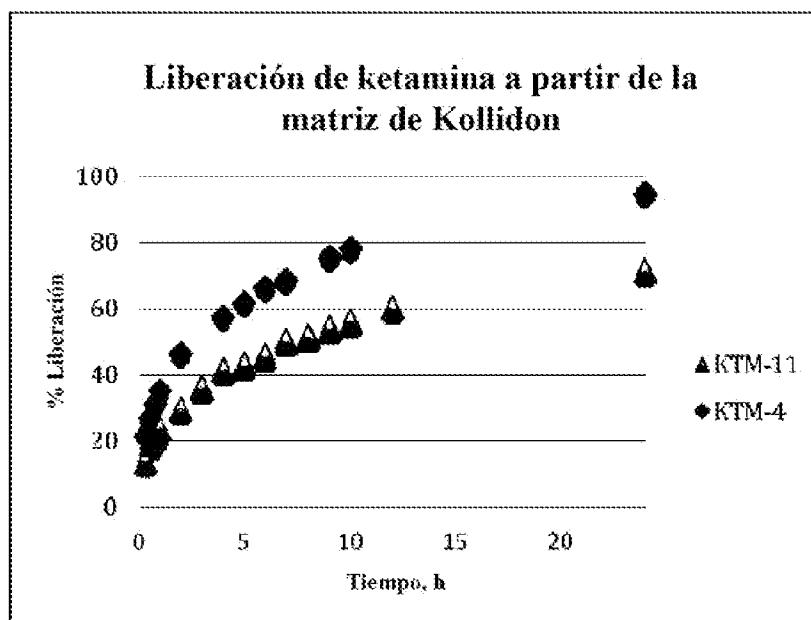
12. Un compuesto para usar en un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto, en el que el compuesto  
es un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es discinesia inducida por levodopa; demencia, tinnitus, depresión, dolor, agitación resultante de o asociada con la enfermedad de Alzheimer, efecto pseudobulbar, autismo, parálisis o debilidad bulbar, ansiedad, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, neuropatía diabética, tendencias suicidas, trastorno de estrés postraumático.
- 5 14. El compuesto para uso de la reivindicación 12, en el que la enfermedad o afección es un trastorno psiquiátrico o mental; o en el que la enfermedad o trastorno es dolor; o en el que la enfermedad o trastorno es depresión; o en el que la enfermedad o trastorno es depresión resistente al tratamiento.

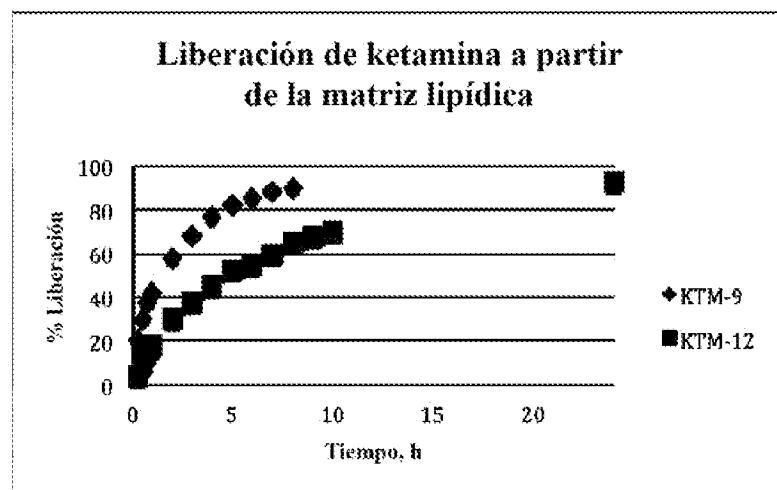
**Figura 1**



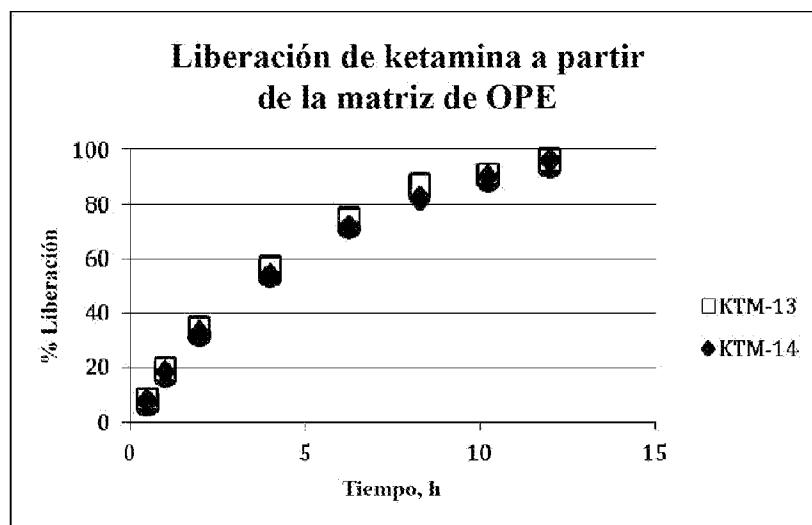
**Figura 2**



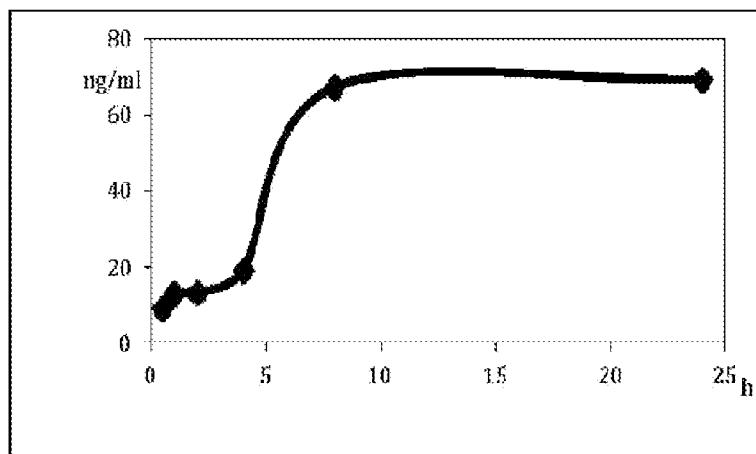
**Figura 3**



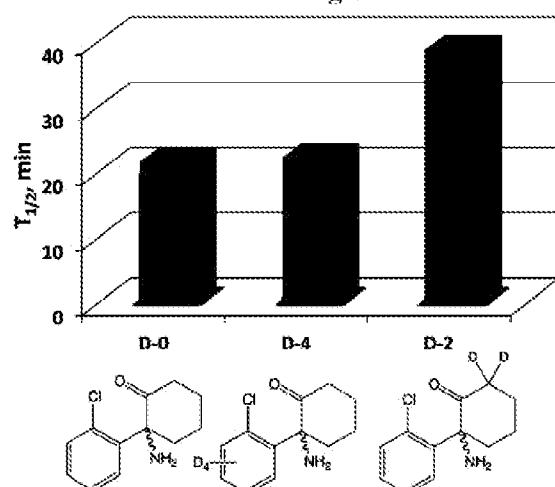
**Figura 4**



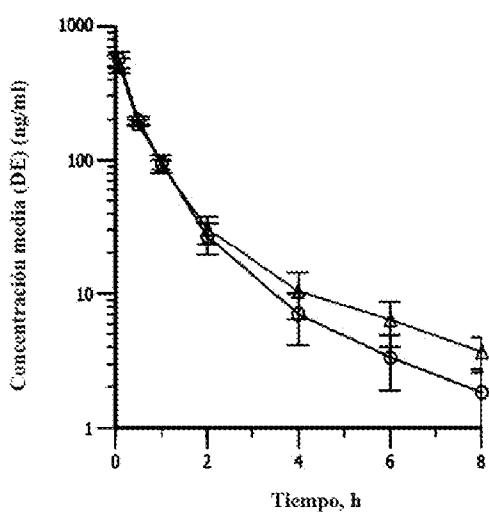
**Figura 5**



**Ensayo metabólico de homogeneizado de  
fracción S9 de hígado de rata**



**Figura 6.** Ensayo metabólico de homogeneizado de hígado de rata de (de izquierda a derecha)  
norketamira, compuesto **12** y compuesto **11**



**Figura 7.** Datos farmacocinéticos en ratas (los triángulos indican el compuesto de norketamina bis-deuterada **11**, los círculos se refieren a la norketamina no deuteraada)