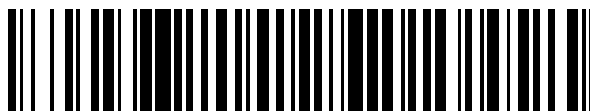


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 829 279**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2015** **E 17186622 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2020** **EP 3272338**

54 Título: **Forma de dosificación oral de ketamina**

30 Prioridad:

17.04.2014 EP 14165057

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

31.05.2021

73 Titular/es:

DEVELCO PHARMA SCHWEIZ AG (100.0%)
Hohenrainstr. 12D
4133 Pratteln, CH

72 Inventor/es:

MANTHEI, SASCHA;
REY, HELENE;
FISCHER, MARC y
MUNDSZINGER, OLAF

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 829 279 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

Forma de dosificación oral de ketamina

5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral de ketamina. La forma de dosificación se usa en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos, preferiblemente una o dos veces al día.

10 La ketamina es un fármaco usado en medicina humana y veterinaria, principalmente para la inducción y el mantenimiento de anestesia general, habitualmente en combinación con un sedante. Otros usos incluyen sedación en cuidados intensivos, analgesia y tratamiento de broncoespasmo. La ketamina tiene una amplia gama de efectos en seres humanos, incluyendo analgesia, anestesia, alucinaciones, tensión arterial elevada y broncodilatación. Como otros fármacos de su clase, tales como tiletamina y fenciclidina (PCP), la ketamina induce un estado denominado "anestesia disociativa" y se usa como droga recreativa. El clorhidrato de ketamina se comercializa como Ketanest®, Ketaset® y Ketalar®. Farmacológicamente, la ketamina se clasifica como antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).

15 La ketamina puede ser eficaz en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos. Produce un efecto antidepresivo rápido, en contraposición a las varias semanas que tardan en actuar los antidepresivos típicos.

20 La ketamina puede ser también eficaz en el tratamiento de dolor neuropático. El dolor neuropático es dolor provocado por daño o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Puede estar asociado con sensaciones anómalas denominadas disestesia, y dolor producido por estímulos normalmente no dolorosos (alodinia). El dolor neuropático puede tener componentes continuos y/o episódicos (paroxismales).

25 El dolor neuropático central se encuentra en lesión de la médula espinal, esclerosis múltiple y algunos accidentes cerebrovasculares. Aparte de la diabetes y otros estados metabólicos, las causas comunes de neuropatías periféricas dolorosas son infección por herpes zóster, neuropatías relacionadas con VIH, deficiencias nutricionales, toxinas, manifestaciones remotas de tumores malignos, trastornos mediados por el sistema inmunitario y traumatismo físico en un tronco nervioso. El dolor neuropático es común en cáncer como resultado directo del cáncer en nervios periféricos (por ejemplo, compresión por un tumor), o como efectos secundarios de la quimioterapia, lesión por radiación o cirugía.

30 A dosis subanestésicas, la ketamina produce un estado disociativo, caracterizado por una sensación de desapego del propio cuerpo y del mundo externo que se conoce como despersonalización y desrealización. A dosis suficientemente altas, los usuarios pueden experimentar lo que se denomina "agujero K", un estado de disociación extrema con alucinaciones visuales y auditivas.

35 Un problema relacionado con los analgésicos y analgésicos opioides es la denominada absorción rápida de la dosis. La absorción rápida de la dosis es un fenómeno que se produce, por ejemplo, cuando los pacientes no cumplen el consejo de evitar la ingesta de alcohol de manera simultánea con la administración de la forma de dosificación farmacéutica de liberación controlada. La ingesta de alcohol puede acelerar drásticamente la liberación del principio activo, conduciendo por tanto a consecuencias potencialmente muy perjudiciales para el paciente, en particular en el caso de analgésicos y analgésicos opioides. Además, la liberación acelerada del principio activo por medio del alcohol por ejemplo es a menudo también un proceso deseado por las personas que buscan una experiencia alucinógena provocada por una alta dosis del fármaco, conduciendo por tanto a drogadicción.

40 Por tanto, es deseable proporcionar formas de dosificación que puedan minimizar la absorción rápida de la dosis y la drogadicción.

45 Además, la posibilidad de formar formas de dosificación de liberación controlada de ketamina se describe en la técnica anterior. Sin embargo, en la técnica anterior no se conoce ninguna composición o formulación de liberación controlada específica que comprenda ketamina. El documento EP 1 103 256 A1 describe el uso de ketamina en el tratamiento de disfunción inmunitaria neuroendocrina o psicosis alcohólica. La ketamina puede administrarse por vía oral, por ejemplo, como una forma de dosificación de liberación controlada. El documento WO 2008/134525 A1 se refiere a ketamina marcada con deuterio y a composiciones farmacéuticas de la misma, que comprenden también agentes de control de la liberación. El documento DE 10 2007 009 888 A1 describe el uso de S-(+)-ketamina para tratar depresiones. Se da a conocer entre otros su administración oral, sin especificar la composición ni abordar el problema de la absorción rápida de la dosis y/o el problema de la drogadicción. El documento US 2012/0225949 da a conocer la ketamina en el tratamiento de trastornos bipolares.

50 En la técnica anterior no se describe ninguna composición o formulación de liberación controlada específica que comprenda ketamina y ninguna formulación de liberación controlada de ketamina se ha comercializado, sino sólo formulaciones de ketamina para administración parenteral, tales como Ketanest, Ketaset y Ketalar, ya que no pudo lograrse un nivel en plasma *in vivo* satisfactorio de ketamina con formulaciones orales.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral de ketamina que proporciona un nivel en plasma *in vivo* satisfactorio de ketamina y al mismo tiempo previene la absorción rápida de la dosis y la drogadicción.

Los inventores de la presente invención han encontrado ahora sorprendentemente que pueden lograrse propiedades *in vivo* muy ventajosas mediante una forma de dosificación oral que comprende ketamina, que proporciona una liberación *in vitro* específica de ketamina.

Por tanto, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos, en la que la forma de dosificación proporciona una liberación *in vitro* de ketamina del 0 al 40% tras 2 horas, del 10 al 70% tras 4 horas, del 30 al 85% tras 6 horas y del 45 al 100% tras 8 horas, cuando se mide según el método I de cesta de la USP en HCl 0,1 M a 100 rpm y 37°C, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación controlada por matriz o una forma de dosificación de liberación controlada multiparticulada, en la que en dicha forma de dosificación de liberación controlada por matriz se disuelve o se dispersa ketamina en una matriz inerte y se libera principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrada, y en la que en dicha forma de dosificación de liberación controlada multiparticulada comprende gránulos que contienen un núcleo que comprende ketamina y una capa de control de la liberación recubierta sobre el núcleo.

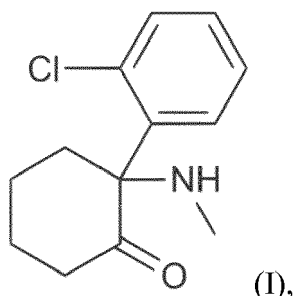
En una realización preferida, la liberación *in vitro* de ketamina es del 5 al 30%, preferiblemente del 8 al 25% tras 2 horas, del 20 al 60% tras 4 horas, del 45 al 80% tras 6 horas y del 60 al 99% tras 8 horas, cuando se mide según el método I de cesta de la USP en HCl 0,1 M a 100 rpm y 37°C.

Un segundo aspecto de la invención, es una forma de dosificación oral de liberación modificada que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, en la que la razón de la cantidad de ketamina liberada tras 1 hora de disolución *in vitro* de la forma de dosificación a 37°C en una disolución acuosa que contiene el 20% en volumen de etanol con respecto a la cantidad de ketamina liberada tras 1 hora de disolución *in vitro* de la forma de dosificación a 37°C en una disolución acuosa libre de etanol es menor de 2:1, preferiblemente menor de 1,7:1, más preferiblemente menor de 1,5:1, lo más preferiblemente menor de 1,2:1, cuando se mide según el método de cesta 1 de la USP en HCl 0,1 M a 100 rpm.

Por tanto, las formas de dosificación de la presente invención han demostrado ser ventajosas para evitar el efecto de la denominada absorción rápida de la dosis. Se ha encontrado que el uso de las formas de dosificación de la presente invención es un medio muy eficaz para evitar o al menos reducir significativamente el riesgo de absorción rápida de la dosis tras la ingestión de alcohol.

Tal como se usa en el presente documento para todas las mediciones de liberación *in vitro*, el método I de cesta de la USP se lleva a cabo en 500 ml de líquido para cantidades de ketamina de menos de o igual a 10 mg y en 1000 ml de líquido para cantidades de ketamina de más de 10 mg. Si se usa ketamina como base libre, la cantidad de 10 mg se refiere al peso de la base libre. Si se usa ketamina en forma de una sal farmacéutica aceptable o solvato, la cantidad de 10 mg se refiere al peso de la sal o solvato.

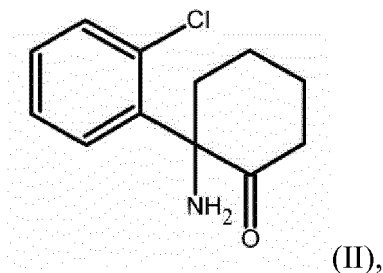
“Ketamina” tal como se usa en el presente documento se entiende que comprende el compuesto de fórmula (I)



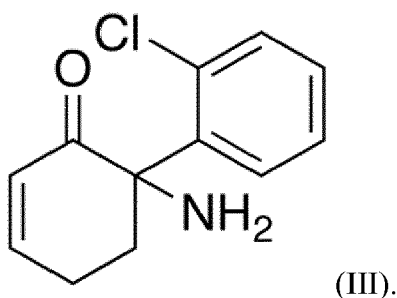
que tiene el nombre de la IUPAC 2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ono. Por consiguiente, la ketamina comprende los enantiómeros R y S así como sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. En una realización, la ketamina es (R)-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. En otra realización, la ketamina es (S)-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. En una realización adicional, la ketamina es un racemato de (S)-ketamina y (R)-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, o cualquier mezcla de (S)-ketamina y (R)-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. La ketamina puede comprender preferiblemente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de la misma. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido

farmacéuticamente aceptables son preferiblemente las que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, (D,L)- y L-tartrato, (D,L)- y L-malato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato y benzoato. Una sal preferida es el clorhidrato de ketamina.

La ketamina tal como se usa en el presente documento también puede comprender sus metabolitos. El metabolito es norketamina o deshidronorketamina, preferiblemente norketamina. La norketamina tiene el nombre de la IUPAC 2-amino-2-(2-clorofenil)ciclohexan-1-ona de fórmula (II)



y se obtiene a partir de ketamina a través de N-desmetilación. La norketamina puede proporcionarse como (R)-norketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, o (S)-norketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, racemato de (S)-norketamina y (R)-norketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, o cualquier mezcla de (S)-norketamina y (R)-norketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. La deshidronorketamina tiene el nombre de la IUPAC 6-amino-6-(2-clorofenil)ciclohex-2-en-1-ona de fórmula (III)



La deshidronorketamina puede proporcionarse como (R)-deshidronorketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, o (S)-deshidronorketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, racemato de (S)-deshidronorketamina y (R)-deshidronorketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma, o cualquier mezcla de (S)-deshidronorketamina y (R)-deshidronorketamina o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de la misma. La norketamina y deshidronorketamina pueden comprender preferiblemente las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de las mismas. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son preferiblemente los que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, acetato, lactato, citrato, (D,L)- y L-tartrato, (D,L)- y L-malato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato y benzoato. Una sal preferida es la sal de clorhidrato.

La siguiente descripción de realizaciones se aplica para ambos aspectos de la invención. Además, el primer aspecto y el segundo aspecto de la invención no son mutuamente excluyentes, es decir realizaciones del primer aspecto pueden comprender al mismo tiempo las características del primer aspecto y viceversa.

La forma de dosificación oral de la presente invención es una forma de dosificación de liberación modificada, que es una forma de dosificación de liberación controlada. Tal como se usa en el presente documento, el término "liberación modificada" se refiere a una forma de dosificación en la que la tasa o el lugar de liberación del principio activo es diferente de la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra mediante la misma vía. Las formas de dosificación de liberación modificada pueden incluir formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación modificada pueden prepararse usando una variedad de dispositivos de liberación modificada incluyendo, pero sin limitarse a, dispositivos de liberación controlada por matriz, dispositivos de liberación controlada osmóticos, dispositivos de liberación multiparticulados, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de múltiples capas, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos.

En la presente invención, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación de liberación controlada por matriz, o una forma de dosificación de liberación controlada multiparticulada.

En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada por matriz comprende un sistema de matriz, que preferiblemente es hinchable, no hinchable, erosionable o no erosionable, y preferiblemente comprende polímeros, incluyendo polímeros sintéticos, y polímeros y derivados que se producen de manera natural, tales como polisacáridos y proteínas. En una realización adicional, la forma de dosificación comprende un sistema de matriz no erosionable. Según la invención, la ketamina se disuelve o se dispersa en una matriz inerte y se libera principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrada.

Los materiales preferidos para formar una matriz comprenden quitina, quitosano, dextrano y pululano, goma agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantana y escleroglucano, almidones, tales como dextrina y maltodextrina, coloides hidrófilos, tales como pectina, fosfátidos, tales como lecitina, alginatos, alginato de propilenglicol, gelatina, colágeno y materiales celulósicos, tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetilcelulosa (CMC), carboximetiletilcelulosa (CMEC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), acetato-butirato de celulosa (CAB), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato-trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC), polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), ésteres de ácidos grasos, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables, ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico, y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de metacrilato de (trimetilaminoetilo).

Los materiales adicionales para formar un dispositivo de matriz comprenden plásticos, tales como polietileno, polipropileno, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero poli(tereftalato de etileno), caucho de butilo, cauchos de epiclorohidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, poli(cloruro de vinilo), nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos tales como aceite de ricino hidrogenado. En una realización preferida el material que forma la matriz es aceite de ricino hidrogenado. En otra realización preferida el material que forma la matriz es HPMC.

El material que forma la matriz está presente preferiblemente en la forma de dosificación de la invención en una concentración de entre el 10 y el 95% en peso, más preferiblemente entre el 20 y el 75%, en particular entre el 25 y el 65%, basándose en el peso total de la forma de dosificación.

La forma de dosificación que comprende un sistema de matriz puede comprender además excipientes tales como lubricantes, cargas, deslizantes, aglutinantes, estabilizadores. Con respecto a realizaciones preferidas de dichos excipientes, se remite a las explicaciones facilitadas a continuación.

En una realización preferida la forma de dosificación comprende

del 10 al 95% en peso, más preferiblemente del 20 al 75%, en particular del 30 al 65% de material que forma la matriz,

del 0 al 90% en peso, preferiblemente del 5 al 70% en peso, más preferiblemente del 10 al 50% en peso, en particular del 15 al 30% en peso de cargas,

opcionalmente del 0 al 25% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso, más preferiblemente del 5 al 15% de aglutinantes,

del 0 al 5% en peso, preferiblemente del 0,1 al 4% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% de deslizantes,

del 0 al 5% en peso, preferiblemente del 0,1 al 3% en peso, más preferiblemente del 0,3 al 2% de lubricantes basándose en el peso total de la forma de dosificación.

La forma de dosificación de liberación controlada por matriz puede prepararse mediante compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco. La compresión directa es una realización preferida. Para explicaciones más detalladas sobre la etapa de compresión, se remite a las ilustraciones facilitadas más adelante.

En una parte de la invención, la forma de dosificación oral es una forma de dosificación multiparticulada y comprende

una multitud de partículas. Las partículas son gránulos que contienen un núcleo que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

5 Según la invención, los gránulos contienen un núcleo que comprende ketamina y una capa de control de la liberación recubierta sobre el núcleo. Preferiblemente, la capa de control de la liberación está (físicamente) separada del núcleo que contiene ketamina. El núcleo que contiene ketamina puede ser un núcleo que contiene ketamina y excipientes. En esas realizaciones, los excipientes preferiblemente no retardan o retrasan sustancialmente la liberación de la ketamina.

10 Preferiblemente, el núcleo comprende una capa de ketamina sobre un núcleo inerte. El núcleo inerte (también denominado núcleo simiente o perla neutra) pueden ser gránulos o perlas, preferiblemente esféricas, y además preferiblemente hechas de azúcar o celulosa u otros materiales adecuados. A modo de ejemplo, pueden mencionarse núcleos inertes esféricos basados en sacarosa, tales como los disponibles comercialmente con el nombre comercial Suglets® o los basados en celulosa, tales como los disponibles comercialmente con el nombre comercial Celphere® o
15 Cellets®. Se prefieren particularmente núcleos inertes basados en sacarosa. Los núcleos inertes pueden tener preferiblemente un tamaño de partícula en el intervalo de 100 a 500 µm y más preferiblemente en el intervalo de 200 a 400 µm, indicando el intervalo de tamaño de partícula el intervalo de tamaño para el 90% de las partículas tal como se determina mediante análisis de tamiz.

20 Preferiblemente, la ketamina se proporciona recubriendo una capa de contiene ketamina directamente sobre los núcleos inertes. La capa que contiene ketamina no retarda preferiblemente la liberación de ketamina, es decir es una capa de liberación inmediata.

25 En una realización, cada gránulo contiene un núcleo que comprende ketamina y una capa de control de la liberación recubierta sobre el núcleo. En una realización alternativa, pueden mezclarse gránulos que contienen núcleos de ketamina y una capa de control de la liberación recubierta sobre los núcleos con otros gránulos.

30 En una realización de la invención, el núcleo no comprende una perla neutra tal como se describió anteriormente, sino una perla que comprende ketamina y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. La perla que contiene ketamina puede formarse por granulación en seco, granulación en húmedo, granulación por pulverización o extrusión.

Preferiblemente, un núcleo que contiene ketamina adecuado comprende

35 del 10 al 50% en peso, preferiblemente del 15 al 40% en peso, más preferiblemente del 20 al 30% en peso de núcleo inerte (perla neutra),

del 20 al 90% en peso, preferiblemente del 35 al 80% en peso, más preferiblemente del 50 al 70% en peso de ketamina, en particular clorhidrato de ketamina,

40 del 0,1 al 20% en peso, preferiblemente del 1 al 15% en peso, más preferiblemente del 3 al 10% en peso de aglutinante, y opcionalmente

45 del 0 al 20% en peso, preferiblemente del 1 al 15% en peso, más preferiblemente del 3 al 10% en peso de deslizante, basándose en el peso total del núcleo que contiene ketamina.

Los aglutinantes sirven generalmente para potenciar la integridad y estabilidad de los comprimidos. Además, pueden mejorar la idoneidad de composiciones farmacéuticas para la granulación. También se usan comúnmente aglutinantes para la preparación de películas, tales como capas que contienen agente activo, alrededor de un núcleo inerte. Los
50 aglutinantes a modo de ejemplo incluyen polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, celulosas modificadas, tales como hidroxialquilcelulosas y mezclas de las mismas. Un aglutinante se usa normalmente en una cantidad del 0 al 25% en peso, preferiblemente del 0,1 al 15% en peso y en realizaciones adicionales del 1 al 10% en peso de la forma de dosificación oral de liberación controlada. Preferiblemente, se usa hipromelosa (HPMC) o PVP como aglutinante en el núcleo que contiene ketamina, más
55 preferiblemente HPMC. Preferiblemente, dicha HPMC tiene un contenido en metoxilo del 20% al 40%, más preferiblemente del 25% al 35%. Además, preferiblemente dicha HPMC tiene un contenido en hidroxipropoxilo de aproximadamente el 5% al 15%, más preferiblemente del 7% al 12%. Preferiblemente, una disolución al 2% en peso (acuosa) de dicha HPMC tiene una viscosidad de 0,5 a 100 mPa·s, preferiblemente de 1 a 50 mPa·s, más preferiblemente de 2 a 10 mPa·s, medida a 20°C, preferiblemente por medio de un viscosímetro Brookfield-Synchro-
60 Lectric LVF. Preferiblemente, la PVP tiene un peso molecular promedio de 1.000 a 2.500.000, preferiblemente de 5.000 a 2.000.000, más preferiblemente de 10.000 a 1.500.000.

Generalmente, pueden usarse deslizantes tales como sílice dispersa, tal como Aerosil®, o talco. En particular, se usa talco como deslizante en el núcleo que contiene ketamina.

65 En una realización, el núcleo que contiene ketamina no comprende un deslizante.

La capa de control de la liberación puede disponerse en vecindad directa, es decir en contacto inmediato con y rodeando el núcleo que contiene ketamina, lo que se prefiere. En otras realizaciones a modo de ejemplo, puede disponerse una capa intermedia entre el núcleo que contiene ketamina y la capa de control de la liberación. Esta capa intermedia puede controlar además la liberación de ketamina del núcleo. Sin embargo, se prefiere que, si está presente, la capa intermedia no influya sustancialmente en la liberación del núcleo.

La capa de control de la liberación comprende una sustancia de control de la liberación para controlar la liberación de ketamina de los gránulos. La sustancia de control de la liberación puede ser cualquier sustancia conocida en la técnica que sea adecuada para controlar la liberación de una sustancia activa. Realizaciones a modo de ejemplo de control adecuado de sustancias de liberación incluyen ésteres de celulosa, tal como acetato-ftalato de celulosa, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), poli(acetato de vinilo), cloruro de polivinilo, nailon, poliamida, óxido de polietileno, poli(lactida-co-glicolido) y mezclas de los mismos. Polímeros adecuados adicionales incluyen los seleccionados de alquilcelulosas, en particular éteres de celulosa, polímeros y copolímeros basados en acrilato o metacrilato, polímeros y copolímeros basados en ésteres de acrilato o metacrilato y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la sustancia de control de la liberación es un polímero insoluble en agua, preferiblemente una alquilcelulosa. Más preferiblemente, la alquilcelulosa es etilcelulosa.

En realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención en las que la sustancia de control de la liberación es un polímero, dicho polímero tiene un peso molecular promedio en peso de 5.000 a 500.000 g/mol, preferiblemente de 50.000 a 900.000 g/mol, más preferiblemente de 100.000 a 400.000 g/mol, por ejemplo, de 140.000 a 300.000 g/mol. El peso molecular promedio en peso se determina preferiblemente mediante cromatografía de permeación en gel.

En realizaciones adicionales, y además o como alternativa a una o más de las propiedades mencionadas anteriormente, la sustancia de control de la liberación, y en particular el polímero, tiene preferiblemente una solubilidad en agua de menos de 20 mg/l, preferiblemente menos 15 mg/l, preferiblemente entre 0,001 y 10,0 mg/l. La solubilidad en agua se determina preferiblemente según la regulación europea RL67-548 EWG, anexo V, capítulo A6 (versión alemana a la que se hace referencia en el presente documento).

En realizaciones adicionales, cuando se usa un polímero como o como parte de la sustancia de control de la liberación, y además o como alternativa a una o más de las propiedades mencionadas anteriormente, el polímero tiene una temperatura de transición vítrea de 20 a 220°C, por ejemplo, de 60 a 150°C o de 90 a 140°C. La temperatura de transición vítrea se mide preferiblemente por medio de calorimetría diferencial de barrido DSC, preferiblemente usando un instrumento Mettler Toledo y aplicando preferiblemente una velocidad de calentamiento/enfriamiento de 10°C por minuto.

En una realización particularmente preferida, la sustancia de control de la liberación es etilcelulosa que tiene un contenido en etoxilo de aproximadamente el 30 al 70%, más preferido de aproximadamente el 40 al 60%. Preferiblemente, una disolución al 2% en peso (acuosa) de etilcelulosa tiene una viscosidad de 5 a 500 mPa·s, preferiblemente de 10 a 100 mPa·s, medida a 25°C, preferiblemente por medio de un viscosímetro Brookfield-Synchro-Lectric LVF.

En realizaciones a modo de ejemplo, la sustancia de control de la liberación está contenida en una cantidad del 0,1 al 80% en peso del peso total de los gránulos en la forma de dosificación, más preferiblemente en cantidades del 0,5 al 60% en peso, del 10 al 50% en peso, del 15 al 40% en peso, del peso total de los gránulos en la forma de dosificación.

El control de la velocidad de liberación puede adaptarse mediante la selección apropiada de la sustancia de control de la liberación o mezcla de tales sustancias, su cantidad, grosor de recubrimiento, inclusión de excipientes adicionales, tales como formadores de poros y/o plastificantes u otros.

Además de la sustancia de control de la liberación, pueden usarse uno o más excipientes adicionales, en particular en una capa de control de la liberación. Un excipiente preferido para su uso con la sustancia de control de la liberación, en particular una sustancia de control de la liberación polimérica, es un plastificante y/o un formador de poros y/o deslizantes.

Un plastificante, tal como se usa el término en el presente documento, es una sustancia que normalmente disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero que se usa en la mezcla en al menos 2°C, preferiblemente al menos 5°C, por ejemplo entre 5 y 30°C, en comparación con el polímero solo. Preferiblemente, el plastificante es citrato de trietilo o propilenglicol.

Un formador de poros es habitualmente una sustancia que tiene una solubilidad en agua que es mayor que la solubilidad en agua de la sustancia de control de la liberación. Preferiblemente, el formador de poros tiene una solubilidad en agua de más de 20 mg/l, preferiblemente de 50 mg/l a 5000 mg/l, más preferiblemente de 100 a 1000 mg/l. La solubilidad en agua se determina preferiblemente tal como se describió anteriormente. En particular, se usa hidroxipropilcelulosa (HPC) como formador de poros.

En una realización preferida, la capa de control de la liberación comprende

del 20 al 95% en peso, preferiblemente del 40 al 80% en peso, más preferiblemente del 50 al 70% en peso de sustancia de control de la liberación, preferiblemente tal como se describió anteriormente,

del 0,1 al 30% en peso, preferiblemente del 1 al 25% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso de formador de poros, preferiblemente tal como se describió anteriormente,

del 0,1 al 30% en peso, preferiblemente del 1 al 25% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso de plastificante, preferiblemente tal como se describió anteriormente, y opcionalmente

del 0 al 40% en peso, preferiblemente del 3 al 30% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso de deslizante, preferiblemente tal como se describió anteriormente, basándose en el peso total de la capa de control de la liberación.

La capa de control de la liberación puede ser una única capa o una pluralidad de capas. Para facilidad de fabricación, se prefieren realizaciones con una única capa de control de la liberación.

Los gránulos pueden usarse como formulación farmacéutica, por ejemplo, sin ningún procesamiento adicional. Para esta clase de administración, los gránulos se llenan preferiblemente en sobres. En la alternativa, pueden incorporarse en cápsulas, opcionalmente junto con uno o más excipientes, o en otras formas de dosificación farmacéuticas ingeribles adecuadas.

Más preferiblemente, los gránulos están contenidos en una fase externa de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la forma de dosificación oral de liberación controlada es preferiblemente un comprimido.

Tal como resulta evidente a partir de lo que se ha expuesto anteriormente, lo más preferiblemente, la forma de dosificación oral según la presente invención no contiene ninguna ketamina en forma de liberación inmediata, es decir no contiene ketamina, cuya liberación no esté controlada por la(s) sustancia(s) de control de la liberación. Por ejemplo, un comprimido que comprende la pluralidad de gránulos de ketamina de liberación controlada no comprende ninguna ketamina adicional en la fase externa como recubrimiento superior sobre el comprimido.

En realizaciones particularmente preferidas, los gránulos se mezclan en una denominada "fase externa" con el fin de comprimirse en comprimidos. La fase externa debe garantizar la estabilidad de los gránulos durante la compresión y se compone habitualmente de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como cargas, aglutinantes, disgregantes, deslizantes y lubricantes.

Normalmente, se usan cargas para diluir una composición farmacéutica y proporcionar volumen. Los ejemplos de cargas preferidas incluyen lactosa, almidón, fosfato de calcio, carbonato de calcio, sacarosa, alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, y celulosas y derivados. Se prefiere particularmente celulosa microcristalina.

En una realización preferida, se usa una mezcla de cargas que comprende carboximetilcelulosa de sodio y celulosa microcristalina, preferiblemente en una razón en peso de 5:1 a 1:5, más preferiblemente de 3:1 a 1:3. Puede usarse una carga o mezcla de cargas en una cantidad del 0 al 80% en peso, preferiblemente del 1 al 70% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral de liberación controlada, preferiblemente el comprimido.

Los aglutinantes sirven generalmente para potenciar la integridad y estabilidad de los comprimidos. Además, pueden mejorar la idoneidad de las composiciones farmacéuticas para la granulación. Se usan también aglutinantes comúnmente para la preparación de películas, tales como capas que contienen agente activo, alrededor de un núcleo inerte. Los aglutinantes a modo de ejemplo incluyen polímeros sintéticos, tales como polivinilpirrolidona, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, celulosas modificadas, tales como hidroxialquilcelulosas y mezclas de las mismas. Un aglutinante se usa normalmente en una cantidad del 0 al 30% en peso, preferiblemente del 0,1 al 15% en peso y en realizaciones adicionales del 1 al 10% en peso de la forma de dosificación oral de liberación controlada. Preferiblemente, se usa hipromelosa (HPMC) como aglutinante.

Un disgregante potencia la disgregación de una forma de dosificación, en particular un comprimido, tras su inmersión en agua o jugos gástricos. Los disgregantes adecuados incluyen carragenano, almidones, croscarmelosa, crospovidona y mezclas de los mismos. Pueden usarse disgregantes en cantidades del 0 al 25% en peso, preferiblemente del 1 al 20% en peso y en realizaciones adicionales del 3 al 15% en peso de la forma de dosificación oral de liberación controlada, preferiblemente el comprimido.

Las formas de dosificación orales pueden incluir además un deslizante, tal como sílice dispersa, tal como Aerosil®, o talco. Un deslizante (o mezcla del mismo) puede estar comprendido en una cantidad del 0 al 5% en peso, por ejemplo, del 0,1 al 4% en peso de la forma de dosificación oral de liberación controlada, preferiblemente el comprimido.

La forma de dosificación oral de liberación controlada puede comprender además un lubricante, en particular en comprimidos preparados mediante compresión. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de

magnesio, ácido adípico y estearilfumarato de sodio (Pruv®).

Preferiblemente, la cantidad de gránulos en la forma de dosificación oral de liberación controlada oscila entre el 1% y el 100% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación de liberación controlada. En realizaciones preferidas, los gránulos están comprendidos en una cantidad del 20% al 90% en peso, más preferiblemente del 25% al 80% en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación de liberación controlada.

En una realización preferida la fase externa (sin núcleos recubiertos) comprende

del 85 al 99,9%, preferiblemente del 90 al 98% en peso de carga,
del 0 al 5%, preferiblemente del 0,1 al 1,0% en peso de lubricante y
del 0,1 al 10%, preferiblemente del 1,0 al 5% en peso de deslizante,
basándose en el peso total de la fase externa.

Opcionalmente, la forma de dosificación oral según la presente invención, particularmente cuando está presente en forma de un comprimido, puede comprender una película externa para una facilidad de tragar mejorada, para protección, para coloración, para enmascaramiento del sabor u otros fines. Preferiblemente, esta película externa no influye en la liberación de ketamina en ningún grado significativo. La película externa puede comprender los excipientes habituales conocidos en esta técnica para este fin. Una combinación de hipromelosa, talco, un agente de coloración, tal como dióxido de titanio, y/o un polímero, tal como polietilenglicol, es una realización preferida en el presente documento. Preferiblemente, se usan productos listos para usar como Opadry® basados en hipromelosa o poli(alcohol vinílico) para el recubrimiento de película. Esta película opcional no se cuenta en el peso total de la forma de dosificación oral de liberación controlada en el presente documento. Dicho de otra forma, cualquier cantidad de un componente expresada como porcentaje en peso en el presente documento se refiere a la forma de dosificación oral de liberación controlada sin esta película externa opcional. Tal como resulta evidente a partir de lo anterior, la película externa está libre de ketamina en cualquier forma.

La forma de dosificación oral según la presente invención tiene la ventaja de que puede dividirse en dos o más unidades sin alterar la liberación controlada de ketamina. La forma de dosificación oral de liberación controlada, y en particular el comprimido, puede comprender por tanto medios que facilitan su división en dos o más unidades, tales como una línea de rotura, proporcionando cada una de dichas unidades la liberación controlada de ketamina. La forma de dosificación según la presente invención proporciona por tanto la posibilidad de ajustar la dosificación, por ejemplo partir por la mitad la dosificación rompiendo el comprimido en dos.

En realizaciones preferidas según la presente invención, la sal de ketamina es clorhidrato de ketamina. La forma de dosificación puede contener ketamina en cantidades de 5 a 400 mg, preferiblemente de 5 a 200 mg. Si se usa ketamina como base libre, la cantidad de 5 a 400 mg se refiere al peso de la base libre. Si se usa ketamina en forma de una sal farmacéutica aceptable, la cantidad de 5 a 400 mg se refiere al peso de la sal. Preferiblemente, la forma de dosificación de la presente invención comprende 10 mg de ketamina, 20 mg de ketamina, 40 mg de ketamina, 80 mg de ketamina, 100 mg de ketamina, 120 mg de ketamina, 140 mg de ketamina, 160 mg de ketamina, 180 mg de ketamina, 200 mg de ketamina, 220 mg de ketamina, 240 mg de ketamina, 260 mg de ketamina, 280 mg de ketamina, 300 mg de ketamina, 320 mg de ketamina, 340 mg de ketamina, 360 mg de ketamina, 380 mg de ketamina, más preferiblemente 10 mg de clorhidrato de ketamina, 20 mg de clorhidrato de ketamina, 40 mg de clorhidrato de ketamina, 80 mg de clorhidrato de ketamina, 100 mg de clorhidrato de ketamina, 120 mg de clorhidrato de ketamina, 140 mg de clorhidrato de ketamina, 160 mg de clorhidrato de ketamina, 180 mg de clorhidrato de ketamina, 200 mg de clorhidrato de ketamina, 220 mg de clorhidrato de ketamina, 240 mg de clorhidrato de ketamina, 260 mg de clorhidrato de ketamina, 280 mg de clorhidrato de ketamina, 300 mg de clorhidrato de ketamina, 320 mg de clorhidrato de ketamina, 340 mg de clorhidrato de ketamina, 360 mg de clorhidrato de ketamina, 380 mg de clorhidrato de ketamina.

Se prefiere además que la forma de dosificación de la presente invención comprenda:

i) núcleos que contienen ketamina que comprenden

del 1 al 30% en peso, preferiblemente del 2 al 20% en peso, más preferiblemente del 3 al 10% en peso de núcleos inertes,

del 1 al 40% en peso, preferiblemente del 5 al 20% en peso, más preferiblemente del 10 al 15% en peso de ketamina, en particular clorhidrato de ketamina,

del 0,01 al 10% en peso, preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de aglutinante, y

del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de deslizante,

ii) una capa de control de la liberación recubierta sobre cada núcleo que contiene ketamina, que comprende

del 1 al 40% en peso, preferiblemente del 3 al 20% en peso, más preferiblemente del 7 al 15% en peso de sustancia de control de la liberación,

del 0,01 al 10% en peso, preferiblemente del 0,1 al 6% en peso, más preferiblemente del 1 al 4% en peso de formador de poros,

del 0 al 10% en peso, preferiblemente del 0,1 al 6% en peso, más preferiblemente del 1 al 4% en peso de plastificante,

del 0 al 15% en peso, preferiblemente del 0,1 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 5% en peso de deslizante,

y

iii) una fase externa que comprende

del 20 al 85%, preferiblemente del 40 al 75%, más preferiblemente del 50 al 65% de carga,

del 0 al 3% en peso, preferiblemente del 0,001 al 2,0% en peso, más preferiblemente del 0,1 al 0,5% en peso de lubricante y

del 0 al 5% en peso, preferiblemente del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 2,0% en peso de deslizante,

en la que todos los % en peso se basan en el peso total del comprimido (sin recubrimiento de película).

Los comprimidos de la presente invención tienen preferiblemente una altura de comprimido de 2 a 8 mm, más preferiblemente de 3 a 5 mm, y una longitud de 3 a 22 mm, preferiblemente de 5 a 17 mm. Preferiblemente, los comprimidos tienen una dureza de 40 a 300 N, más preferiblemente de 50 a 200 N.

En una realización adicional de la invención, la administración de una única forma de dosificación oral conduce *in vivo* a una $C_{m\acute{a}x.}$ de ketamina de 1 a 150 ng/ml, preferiblemente de 2 a 120 ng/ml, más preferiblemente de 3 a 100 ng/ml, todavía más preferiblemente de 4 a 70 ng/ml, además más preferiblemente de 5 a 40 ng/ml, y a una $AUC_{0-\infty}$ de 5 a 1000 h·ng/ml, preferiblemente de 10 a 750 h·ng/ml, más preferiblemente de 50 a 600 h·ng/ml, todavía más preferiblemente de 100 a 400 h·ng/ml.

En una realización adicional, la administración de una única forma de dosificación oral conduce *in vivo* a una $C_{m\acute{a}x.}$ de norketamina de 5 a 750 ng/ml, preferiblemente de 10 a 600 ng/ml, más preferiblemente de 15 a 500 ng/ml, todavía más preferiblemente de 20 a 400 ng/ml, además más preferiblemente de 25 a 300 ng/ml, y a una $AUC_{0-\infty}$ de 100 a 8000 h·ng/ml, preferiblemente de 150 a 6000 h·ng/ml, más preferiblemente de 500 a 4000 h·ng/ml.

“ $C_{m\acute{a}x.}$ ” significa la concentración pico de ketamina en el plasma, por ejemplo determinada tal como se describe a continuación. “ $AUC_{0-\infty}$ ” describe la biodisponibilidad de ketamina y se mide calculando el área bajo la curva (AUC) del perfil temporal de la concentración de fármaco en plasma desde tiempo cero extrapolado hasta el infinito.

En una realización adicional preferida de la invención, el $T_{m\acute{a}x.}$ de ketamina es de 3 a 9 h, preferiblemente de 3 a 8 h, más preferiblemente de 4 a 7 h, lo más preferiblemente de 5 a 7 h.

En una realización adicional preferida de la invención, el $T_{m\acute{a}x.}$ de norketamina es de 3 a 9 h, preferiblemente de 3 a 8 h, más preferiblemente de 4 a 7 h, lo más preferiblemente de 5 a 7 h.

“ $T_{m\acute{a}x.}$ ” significa el tiempo desde la administración hasta alcanzar $C_{m\acute{a}x.}$

En una realización adicional preferida de la invención, la forma de dosificación oral tiene una F_{abs} del 5 al 25%, preferiblemente del 7 al 20%, más preferiblemente del 9 al 18%.

“ F_{abs} ” es la biodisponibilidad absoluta. La biodisponibilidad absoluta compara la biodisponibilidad del fármaco activo en la circulación sistémica tras la administración no intravenosa (es decir, tras la administración oral en el presente caso), con la biodisponibilidad del mismo fármaco tras la administración intravenosa. Es la fracción del fármaco absorbida a través de administración no intravenosa en comparación con la correspondiente administración intravenosa del mismo fármaco. La biodisponibilidad absoluta es el área bajo la curva (AUC) corregida para la dosis no intravenosa (oral) dividida entre la AUC intravenosa. Por ejemplo, la fórmula para calcular F_{abs} para un fármaco administrado por la vía oral se facilita a continuación:

$$F_{abs} = AUC_{oral} / AUC_{iv} \times dosis_{iv} / dosis_{oral}$$

En la presente invención, la forma de dosificación oral es para su uso en un método para tratar depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos.

5 La forma de dosificación oral de la presente invención se administra una o dos veces al día, preferiblemente dos veces al día.

Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para preparar una forma de dosificación oral, preferiblemente tal como se describió anteriormente, que comprende:

10 a) recubrir cada núcleo inerte con una capa que comprende ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable o disolvente de la misma,

15 b) recubrir cada núcleo inerte recubierto con una capa de control de la liberación que comprende una sustancia de control de la liberación para controlar la liberación de ketamina, formando por tanto gránulos,

c) mezclar los gránulos con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

20 d) formar un comprimido a partir de la mezcla que comprende los gránulos y el al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Dicho método no forma parte de las reivindicaciones.

25 Para realizaciones preferidas de núcleos inertes, formas de ketamina preferidas, sustancias de control de la liberación, excipientes adicionales, los gránulos etc., se remite a las explicaciones referentes a las realizaciones de las formas de dosificación de la presente invención anteriormente, que naturalmente se aplican igualmente al método para preparar una forma de dosificación de liberación controlada según la presente invención.

30 La etapa a) puede incluir además disolver o suspender ketamina o una sal de la misma en un disolvente adecuado o mezcla de disolventes, opcionalmente junto con un aglutinante, tal como una hidroxialquilcelulosa, tal como hidroxipropilmetilcelulosa. El disolvente es preferiblemente agua, un alcohol, tal como etanol, o mezclas de los mismos.

35 Preferiblemente, los núcleos inertes son esferas de azúcar. Preferiblemente, se usa clorhidrato de ketamina. Además, preferiblemente, la etapa de recubrimiento a) es una etapa de recubrimiento en un procesador de lecho fluido en el que preferiblemente se pulveriza una disolución o suspensión (en particular disolución) de clorhidrato de ketamina y uno o más excipientes, tales como hipromelosa, sobre los núcleos inertes. La disolución o suspensión de recubrimiento habitualmente comprende, respectivamente consiste en agua y/o un alcohol. Preferiblemente, la temperatura del proceso es de entre 30 y 60°C.

40 Preferiblemente, la etapa b) implica recubrir mediante pulverización una disolución de recubrimiento que contiene la sustancia de control de la liberación sobre los núcleos inertes recubiertos de la etapa a). La etapa de pulverización se realiza preferiblemente en un procesador de lecho fluido. El procesador de lecho fluido es preferiblemente adecuado para recubrir polvos, partículas, esferas inertes, perlas y comprimidos, y/o secar de manera simultánea. Preferiblemente, la temperatura del proceso es de entre 30 y 60°C.

45 El disolvente de la disolución o suspensión de recubrimiento de la etapa b) contiene predominantemente alcohol, es decir el disolvente usado para disolver el agente de control de la liberación y excipientes adicionales opcionales contiene preferiblemente el 60% o más en peso, más preferiblemente el 70% o más en peso de alcohol. Se prefiere particularmente una mezcla de etanol y agua. Además, se usa preferiblemente etilcelulosa como agente de control de la liberación. Los excipientes adicionales pueden incluir hidroxipropilcelulosa, talco, citrato de trietilo y otros excipientes farmacéuticamente adecuados.

50 Los gránulos tienen preferiblemente un diámetro de partícula promedio en peso (d_{50}) de 50 a 1000 μm , en realizaciones preferidas de 100 a 800 μm , en realizaciones adicionales de 150 a 600 μm , tal como se mide mediante análisis de tamiz, tal como por medio de un control con Retsch Siebmaschine AS 300. El grosor de la capa de control de la liberación está preferiblemente en un intervalo de 0,1 a 200 μm , preferiblemente de 0,5 a 100 μm .

55 Se ha encontrado que comprimidos con una combinación de varias de las características anteriores son particularmente ventajosos: proporcionan buena eficacia clínica, en gran medida debido a proporcionar un perfil de disolución ventajoso sin la necesidad de incluir una porción de liberación inmediata de ketamina. Pueden romperse o dividirse sin afectar a la liberación del fármaco del comprimido. No se producen fenómenos de absorción rápida de la dosis.

60 La invención se describirá adicionalmente por medio de realizaciones a modo de ejemplo con referencia a la figura en la que

65

La figura 1 muestra los perfiles de disolución de un comprimido que contiene 20 mg de clorhidrato de ketamina en HCl 0,1 M y de un comprimido que contiene 20 mg de clorhidrato de ketamina en HCl/EtOH 80:20;

La figura 2a muestra las curvas de medias geométricas de ($\pm$)-ketamina tras la infusión i.v. de 5 mg (en el plazo de 0,5 h) y la administración oral de comprimidos de liberación modificada de 10, 20, 40 y 80 mg de ketamina según la invención;

La figura 2b muestra las curvas de medias geométricas de ($\pm$)-norketamina tras la infusión i.v. de 5 mg (en el plazo de 0,5 h) y la administración oral de comprimidos de liberación modificada de 10, 20, 40 y 80 mg de ketamina según la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 (para referencia): Preparación de comprimidos de liberación controlada por matriz que contienen 20 mg de clorhidrato de ketamina

Ketamina HCl	20,00 mg
Aceite de ricino hidrogenado	92,74 mg
Celulosa microcristalina	35,00 mg
Aerosil 200	1,50 mg
Estearato de magnesio	0,76 mg
Comprimido total	150,00 mg

Se tamizan ketamina HCl, aceite de ricino hidrogenado, celulosa microcristalina y Aerosil 200 a través de un tamiz de 600 μ m y se mezclan durante 10 minutos.

Se añade estearato de magnesio a la mezcla y se mezcla adicionalmente durante 2 minutos. Se prensan comprimidos con la composición explicada resumidamente en la tabla anterior en una máquina rotatoria con punzones oblongos.

Ejemplo 2: Preparación de comprimidos multiparticulados que contienen 20 mg de clorhidrato de ketamina

Etapas 1:

Se prepara una disolución de pulverización a partir de los siguientes componentes:

Hipromelosa	3,00 kg
Clorhidrato de ketamina	20,00 kg
Esferas de azúcar	8,00 kg
Etanol 96%	c.s.
Agua, purificada	c.s.

Se prepara una suspensión de pulverización disolviendo sucesivamente hipromelosa y clorhidrato de ketamina en una mezcla de agua purificada y etanol.

Se llena con esferas de azúcar (sacarosa, intervalo de tamaño de partícula (90%) de 200 a 400 μ m) un procesador de lecho fluido con una boquilla de pulverización inferior y se precalienta. La suspensión de pulverización se pulveriza entonces sobre las esferas de azúcar en el procesador de lecho fluido, preparando por tanto una pluralidad de esferas de azúcar que tienen una capa de ketamina recubierta sobre las mismas. Las esferas de azúcar recubiertas se tamizan entonces para eliminar aglomerados (tamiz de vibración o equivalente).

Etapas 2:

Se prepara una suspensión de recubrimiento a partir de los siguientes componentes:

Etilcelulosa	14,54 kg
Hidroxipropilcelulosa	4,00 kg
Citrato de trietilo	3,27 kg
Talco	1,45 kg
Etanol al 96%	c.s.
Agua, purificada	c.s.

Se disuelve hidroxipropilcelulosa en agua. Entonces se añaden etilcelulosa y etanol a la disolución. Finalmente, se añaden citrato de trietilo y talco y se agita la disolución de manera continua.

Con las esferas de azúcar recubiertas de la etapa 1 se llena un procesador de lecho fluido y se precalienta. La disolución recubierta preparada tal como se indicó anteriormente se pulveriza sobre las esferas de azúcar recubiertas. Los gránulos obtenidos de ese modo se tamizan entonces para eliminar los aglomerados.

5 Etapla 3:

Los siguientes componentes se mezclan en seco para dar una combinación:

Gránulos de la etapa 2	54,26 kg
Carmelosa sódica	46,00 kg
Celulosa microcristalina	55,49 kg
Sílice anhidra coloidal	1,50 kg
Estearato de magnesio	0,75 kg

10

La combinación seca resultante se comprime entonces para dar comprimidos.

Etapla 4 (opcional):

15 Se prepara una suspensión de recubrimiento de comprimidos a partir de los siguientes componentes:

Opadry® II blanco	1,20 kg
Agua, purificada	c.s.

20

Se recubren con película 31,6 kg de comprimidos con la suspensión de recubrimiento de comprimidos.

Los perfiles de disolución de los comprimidos de 20 mg son según la presente invención, tal como resultan evidente a partir de la figura 1. Los perfiles de disolución se midieron usando el método de cesta 1 de la USP a 37°C, 1000 ml 100 rpm en HCl 0,1 M y HCl/EtOH 80:20.

25 Ejemplo 3: Farmacocinética *in vivo*

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad comparativo de ketamina y norketamina tras la administración de una única dosis de comprimidos de liberación modificada de 10, 20, 40 y 80 mg de ketamina (en forma de clorhidrato de ketamina) según la invención en estado de ayuno y 5 mg de disolución de ketamina (en forma de clorhidrato de ketamina) para infusión. En el estudio, se determinaron la $C_{máx.}$, F_{abs} , $AUC_{0-\infty}$ y $T_{máx.}$ tal como se describió anteriormente *in vivo* en sujetos sanos.

Los comprimidos de liberación modificada se han producido en analogía al ejemplo 2.

35 Objetivos

Estudio consecutivo de una única dosis, de etiqueta abierta, de cinco tratamientos, de cinco periodos con al menos 7 días de lavado entre los periodos de estudio.

40 En el primer tratamiento, todos los sujetos recibieron una única dosis de 5 mg de disolución de ($\pm$)-ketamina para infusión en el plazo de 30 min por vía intravenosa en estado de ayunas.

Las dosis individuales administradas por vía oral de comprimidos de liberación modificada de ($\pm$)-ketamina se administraron en dosis consecutivamente crecientes de 10, 20, 40 y 80 mg con 240 ml de agua de mesa en estado de ayunas.

Se midieron ($\pm$)-ketamina y ($\pm$)-norketamina en suero, orina y heces

Número de sujetos, criterios principales para la inclusión

50

- 15 analizados

- edad: 18 - 45 años

55 • sexo: masculino y femenino

- origen étnico: caucásico

- índice de masa corporal: $\geq 18,5 \text{ kg/m}^2$ y $\leq 30 \text{ kg/m}^2$

60

• buena salud tal como se evidenció por los resultados del examen clínico, ECG y la comprobación de laboratorio, que el investigador clínico determinó que no diferían de una forma clínicamente relevante del estado normal

• frecuencia cardíaca entre 50 y 90 lpm

• tensión arterial entre 140 y 100 sistólica y 90 y 60 diastólica

• consentimiento informado por escrito

Toma de muestras

Sangre: blanco, 0,167, 0,333, 0,5, 0,667, 0,833, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h tras la administración intravenosa y blanco, 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60 h tras la administración oral

Orina: 0-24 h, 24-48 h y 48-72 h

Heces: 0-120 h

Ensayo de fármacos

Método de CL-EM/EM aquiral validado para (±)-ketamina y (±)-norketamina, realizado en un laboratorio certificado según BPL (buenas prácticas de laboratorio)

Resultados farmacocinéticos

Los resultados se resumen en las siguientes tablas, en las que $AUC_{0-\infty}$ representa el área bajo la curva desde cero extrapolado hasta infinito, $C_{máx.}$ representa la concentración en plasma máxima, $T_{máx.}$ representa el tiempo hasta $C_{máx.}$, F_{abs} representa biodisponibilidad absoluta, $T_{1/2}$ representa la semivida terminal aparente.

Tabla 1: Características farmacocinéticas de (±)-ketamina tras la infusión intravenosa (30 min) de 5 mg de (±)-ketamina y la administración oral de comprimidos PR de 10, 20, 40 y 80 mg de ketamina

		5 mg i.v.	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
$AUC_{0-\infty}$	ng x h/ml	59,9 ± 13,2	13,5 ± 9,73	27,1 ± 21,9	75,6 ± 48,3	178 ± 145
$C_{máx.}$	ng/ml	33,7 ± 9,74	1,48 ± 0,901	3,25 ± 2,29	7,64 ± 4,69	16,7 ± 13,4
$T_{máx.}$	h	-	4,87 ± 1,22	5,87 ± 0,64*	6,00 ± 0,76*	6,07 ± 0,26*
F_{abs}	%	-	11,5 ± 8,09	11,0 ± 8,57	15,9 ± 9,53*†	17,9 ± 12,3*†
$T_{1/2}$	h	6,99 ± 5,22	7,39 ± 4,86	6,09 ± 4,98	8,44 ± 1,54*†	8,89 ± 1,42*†

#frente a 5 mg i.v., *frente a 10 mg, †frente a 20 mg

Tabla 2: Farmacocinética de (±)-norketamina tras la infusión intravenosa (30 min) de 5 mg de (±)-ketamina y la administración oral de comprimidos PR de 10, 20, 40 y 80 mg de ketamina

		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
$AUC_{0-\infty}$	ng x h/ml	87,7 ± 24,1	162 ± 39,7	339 ± 100	653 ± 164	1620 ± 731
$C_{máx.}$	ng/ml	11,4 ± 2,85	13,4 ± 2,92	27,6 ± 6,62	48,7 ± 10,4	113 ± 53,0
$T_{máx.}$	h	0,93 ± 0,32	4,72 ± 1,02	5,33 ± 0,77*	5,67 ± 0,52*	6,10 ± 0,60*†‡
$T_{1/2}$	h	8,01 ± 2,35	7,38 ± 1,63	7,74 ± 3,09	8,25 ± 2,70†	8,48 ± 1,56*

*frente a 10 mg, †frente a 20 mg, ‡frente a 40 mg, p<0,05 (prueba de Wilcoxon)

La concentración máxima ($C_{máx.}$) y el tiempo de concentración máxima ($T_{máx.}$) se obtuvieron directamente a partir de las curvas de concentración medida-tiempo.

El área bajo la curva de concentraciones-tiempo (AUC_{0-t}) se calculó con los puntos de datos medidos a partir del tiempo de administración hasta la última concentración cuantificable mediante la fórmula trapezoidal. Se evaluó el AUC hasta el último tiempo de toma de muestras por encima del límite de cuantificación y se extrapoló hasta el infinito para obtener los valores de $AUC_{0-\infty}$.

La semivida terminal aparente ($T_{1/2}$) se calculó mediante la siguiente ecuación $T_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$. La constante de velocidad de eliminación terminal (λ_z) se evaluó a partir de la pendiente terminal mediante análisis de regresión log-lineal.

La biodisponibilidad absoluta (F_{abs}) se calculó mediante la siguiente ecuación

$$F_{abs} = AUC_{oral} / AUC_{iv} \times dosis_{iv} / dosis_{oral}$$

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación oral que comprende ketamina o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos, en la que la forma de dosificación proporciona una liberación *in vitro* de ketamina, cuando se mide según el método I de cesta de la USP en HCl 0,1 M a 37°C a 100 rpm, del 0 al 40% tras 2 horas, del 10 al 70% tras 4 horas, del 30 al 85% tras 6 horas y del 45 al 100% tras 8 horas, en la que la forma de dosificación es una forma de dosificación de liberación controlada por matriz o una forma de dosificación de liberación controlada multiparticulada,
- 5 en la que en dicha forma de dosificación de liberación controlada por matriz la ketamina está disuelta o dispersa en una matriz inerte y se libera principalmente mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrada, y
- 10 en la que en dicha forma de dosificación de liberación controlada multiparticulada comprende gránulos que contienen un núcleo que comprende ketamina y una capa de control de la liberación recubierta sobre el núcleo.
- 15 2. Forma de dosificación oral para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos según la reivindicación 1, en la que la liberación *in vitro* de ketamina es del 5 al 30 %, preferiblemente del 8 al 25 % tras 2 horas, del 20 al 60 % tras 4 horas, del 45 al 80 % tras 6 horas y del 60 al 99 % tras 8 horas, cuando se mide según el método I de cesta de la USP en HCl 0,1 M a 100 rpm y 37°C.
- 20 3. Forma de dosificación oral para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos según la reivindicación 1 o 2, en la que la liberación *in vitro* de ketamina es del 8 al 25 % tras 2 horas, cuando se mide según el método I de cesta de la USP en HCl 0,1 M a 100 rpm y 37°C.
- 25 4. Forma de dosificación oral para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos según una de las reivindicaciones anteriores la cual es un comprimido.
- 30 5. Forma de dosificación oral para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la sal de ketamina es clorhidrato de ketamina y en la que la cantidad comprendida en la forma de dosificación oral está en el intervalo de desde 5 hasta 400 mg de clorhidrato de ketamina.
- 35 6. Forma de dosificación oral para su uso en el tratamiento de depresión en pacientes con depresión y trastorno bipolar que no han respondido a antidepresivos según una de las reivindicaciones anteriores, en la que la forma de dosificación se administra una o dos veces al día.
- 40

Fig. 1

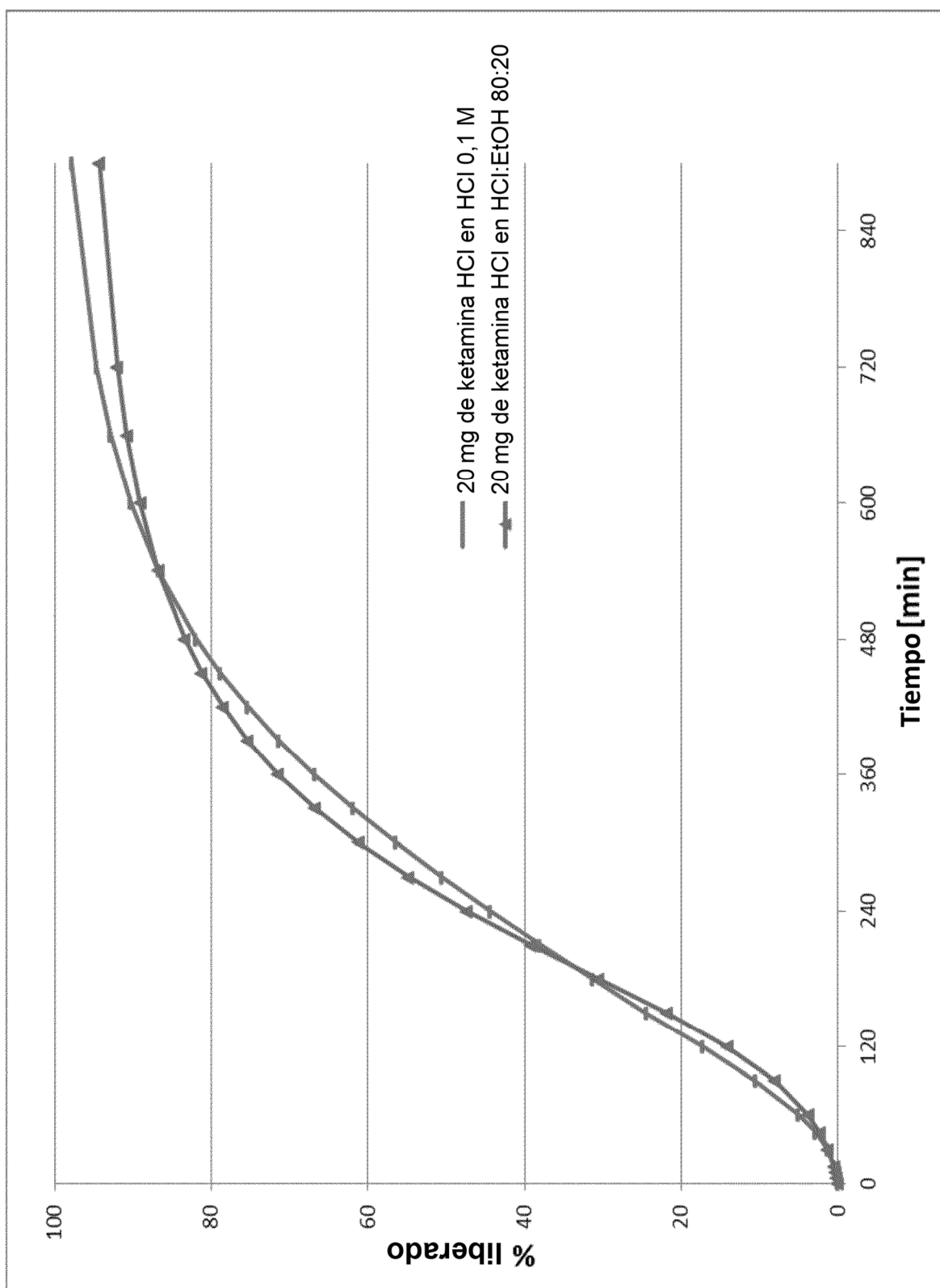


Fig. 2a

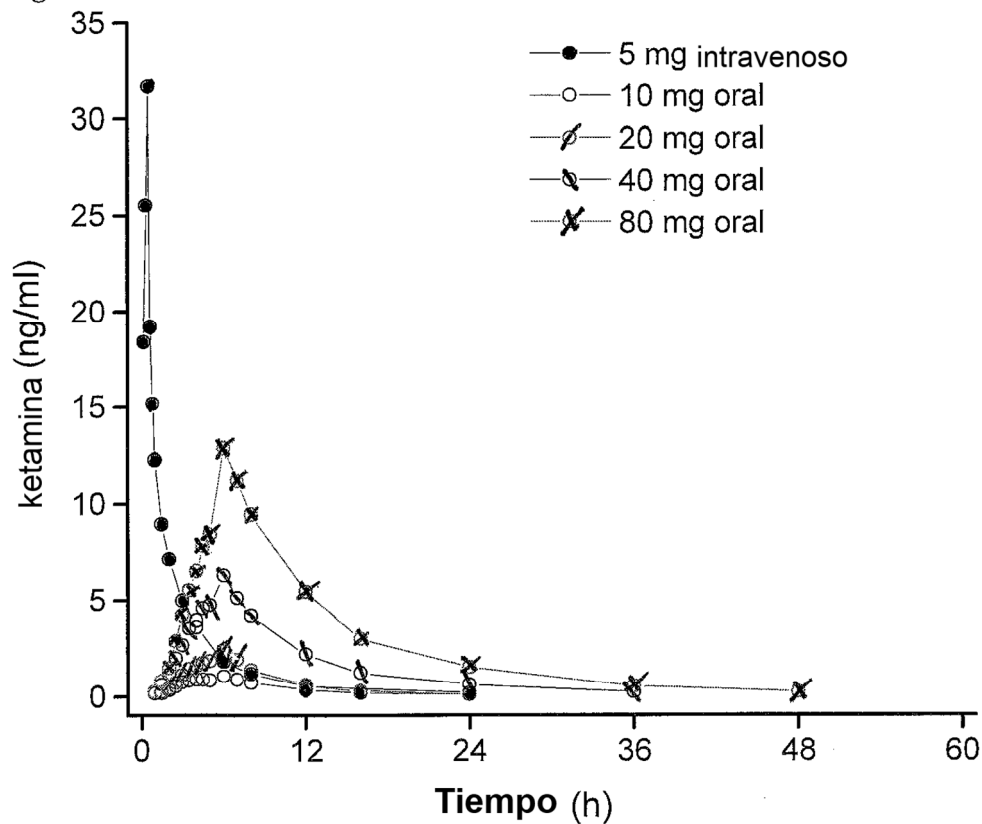


Fig. 2b

