

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 544**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**C07C 25/06** (2006.01)  
**C07C 225/20** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2017 PCT/US2017/063836**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2018 WO18102488**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2017 E 17875201 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3548014**

54 Título: **Ketamina para el tratamiento de síntomas relacionados con la menstruación**

30 Prioridad:

**30.11.2016 US 201662427814 P**  
**05.10.2017 US 201762568488 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.12.2024**

73 Titular/es:

**WOLFSON, PHILIP, E. (100.0%)**  
**6 Crest Road**  
**San Anselmo, CA 94960, US**

72 Inventor/es:

**WOLFSON, PHILIP, E.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 991 544 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

Ketamina para el tratamiento de síntomas relacionados con la menstruación

## 5 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un síntoma relacionado con la menstruación en un sujeto que lo necesita.

## 10 Antecedentes

La presente divulgación presenta procedimientos, composiciones y kits para el tratamiento de todas las formas de síntomas emocionales y dolorosos relacionados con el ciclo menstrual, incluidos síntomas característicos de trastornos relacionados con el ciclo menstrual, tales como trastorno disfórico premenstrual (PMDD), síndrome premenstrual (PMS), menopausia, endometriosis, perimenopausia y síntomas emocionales, psicológicos, cognitivos, espirituales y/o físicos subdiagnósticos del ciclo menstrual.

Las respuestas emocionales y físicas al ciclo menstrual varían de leves a profundas y pueden durar de horas a muchos días, afectando a la calidad de vida, el bienestar, las relaciones, y son una experiencia de enfermedad y alteración emocional o física para la mayor parte de las mujeres. Las formas más graves (el PMDD afecta al 3-8% de las mujeres y el PMS afecta al 20-32%) y los síntomas menores provocan malestar en numerosas mujeres. La perimenopausia plantea su propio conjunto de dificultades con ciclos menstruales a menudo más profundos y dificultades emocionales o físicas concomitantes. La menopausia puede incluir cambios cognitivos y emocionales que dan lugar a sensaciones de irritabilidad, sensibilidad emocional, disminución de la memoria, deterioro intelectual y disminución del bienestar.

En general, estas dificultades relacionadas con el ciclo menstrual y la menopausia pueden incluir disforia, una disminución del interés o el placer en actividades, disminución o aumento del apetito, alteraciones del sueño o hipersomnia, insomnio, agitación o retardo psicomotor, fatiga o pérdida de energía, irritabilidad, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, una disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión, anhedonia, ansiedad y en estados más graves pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida o intentos suicidas y sentimientos y comportamientos de ira y agresivos. También pueden presentarse una diversidad de síntomas somáticos. Estos incluyen grados variables de calambres, fatiga, dolor de espalda, sensibilidad mamaria, cefaleas y otras manifestaciones. Los problemas emocionales y físicos subyacentes pueden exacerbarse, incluidos la disforia, la ansiedad y el trastorno por estrés postraumático. Las dificultades entre personas convivientes, con niños, parientes y amigos pueden aumentar y pueden provocar alienación, fracturas en la relación e incluso separación y divorcio. En el lugar de trabajo pueden presentarse o exacerbarse dificultades, incluidos retrasos, ausencias y conflictos con colaboradores y con la autoridad. Las consecuencias de estas dificultades relacionadas con la menstruación incluyen costes para el tratamiento, pérdida de ingresos, pérdida de productividad y otros costes sociales.

El uso de la ketamina durante muchas décadas ha establecido su seguridad. En el uso reivindicado, las dosis son mucho más bajas que las usadas para anestesia y los efectos secundarios son mínimos.

El documento US 2015/313892 divulga composiciones farmacéuticas para tratar el dolor asociado con la dismenorrea, tal como una combinación subterapéutica que actúa sinérgicamente de un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato no tóxico tal como dextrometorfano, magnesio, dextrorfano, ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tramadol o su análogo tal como tramadol racémico o una entidad molecular que actúa de manera análoga o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un anticonvulsivo y/o un antidepresivo tricíclico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El documento US 2014/256821 sugiere la administración intranasal de ketamina para tratar la depresión.

El documento US 2015/231129 se refiere a procedimientos, composiciones y kits para tratar o prevenir síntomas de variación hormonal. El procedimiento comprende las etapas de administrar una cantidad eficaz de dextrometorfano o dextrorfano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, a un sujeto que tiene uno o más síntomas de variaciones hormonales.

El documento WO 2017/1656877 se refiere al uso de (2R,6R)-hidroxinorketamina y (2S,6S)-hidroxinorketamina en el tratamiento de depresión, ansiedad, anhedonia, ideación suicida y trastornos de estrés postraumático.

El que las mujeres con PMS grave presenten somnolencia y fatiga se aborda por Baker F.C., et al., Dayury Sleepness, Psychomotor Performance, Waket EEG Spectra and Evocated Potentials in Women with Severe Premenstrual Syndrome, J. Sleep Res., Vol. 19, 2010, páginas 214-227.

Los solicitantes han descubierto que la ketamina puede ser útil para mejorar síntomas relacionados con la

menstruación, incluidos síntomas característicos de trastornos relacionados con el ciclo menstrual, tales como PMDD y PMS.

Sumario

5

La invención presenta ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un síntoma relacionado con la menstruación en un sujeto que lo necesita, tal como se define en la reivindicación independiente 1. El procedimiento incluye administrar al sujeto ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en una cantidad suficiente para tratar el síntoma relacionado con la menstruación. El síntoma relacionado con la menstruación puede seleccionarse de entre cambios de humor, disforia, negativismo, disminución de las capacidades mentales, ansiedad, irritabilidad e ira. En algunas formas de realización, no reivindicadas, el síntoma relacionado con la menstruación es hipersomnia, insomnio, dificultad en la concentración o letargia. En formas de realización particulares, el síntoma relacionado con la menstruación está provocado por el síndrome premenstrual (PMS) o el trastorno disfórico premenstrual (PMDD). En una forma de realización particular, no reivindicada, el síntoma relacionado con la menstruación es resistente al tratamiento con NSAID, corticosteroides, relajantes musculares o antidepresivos.

10

15

En una forma de realización, no reivindicada, el procedimiento puede incluir iniciar el tratamiento después de la aparición de un síntoma relacionado con la menstruación en el sujeto.

20

En otra forma de realización, no reivindicada, el procedimiento puede incluir iniciar el tratamiento antes de la aparición de un síntoma relacionado con la menstruación en el sujeto (por ejemplo, en anticipación o expectativa de un síntoma basándose en el desarrollo cronológico del ciclo menstrual del sujeto y experiencias pasadas con la aparición cíclica de síntomas).

25

En cualquiera de los procedimientos anteriores, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra una o más veces al día, una o más veces cada dos días, o una o más veces cada tres días, o dependiendo de la presencia y/o la gravedad de los síntomas relacionados con la menstruación. Por ejemplo, la administración puede ser una o dos veces al día durante un periodo de 1 a 10 días (por ejemplo, durante un periodo de 2 a 8 días, de 2 a 7 días, de 2 a 6 días, o durante un periodo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días o 10 días), seguido de un periodo de al menos una o dos semanas durante las cuales no se administra ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto. En formas de realización particulares, la administración es una vez o más al día, o intermitentemente durante un periodo de 1 a 8 días, seguido de un periodo de al menos una o dos semanas durante las cuales no se administra ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto. En formas de realización particulares, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra al sujeto solo en la tarde-noche. En formas de realización particulares, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra al sujeto una o más veces al día en la tarde-noche. En formas de realización particulares, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra al sujeto durante las horas diurnas del día una o más veces. En formas de realización particulares, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra al sujeto una o más veces al día y/o en la tarde-noche.

30

35

40

En formas de realización particulares de cualquiera de los procedimientos anteriores, el procedimiento incluye administrar una dosis diaria promedio de 1 mg a 500 mg (por ejemplo, 10 mg a 200 mg, 25 mg a 150 mg, o 35 mg a 125 mg) de ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto. Por ejemplo, el procedimiento puede incluir administrar al sujeto una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg (por ejemplo,  $30 \pm 20$  mg,  $60 \pm 20$  mg,  $90 \pm 20$  mg o  $150 \pm 50$  mg) de S-(+)-ketamina enantioméricamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En formas de realización particulares, el procedimiento incluye administrar al sujeto una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg (por ejemplo,  $30 \pm 20$  mg,  $60 \pm 20$  mg,  $90 \pm 20$  mg o  $150 \pm 50$  mg) de R-(-)-ketamina enantioméricamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas formas de realización, el procedimiento incluye administrar una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg (por ejemplo,  $30 \pm 20$  mg,  $60 \pm 20$  mg,  $90 \pm 20$  mg o  $150 \pm 50$  mg) de ketamina racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, al sujeto.

45

50

55

En formas de realización particulares de cualquiera de los procedimientos anteriores, la administración se realiza por una vía seleccionada de entre administración oral, sublingual, intranasal, intramuscular, intravenosa, transdérmica y rectal, o cualquier vía de administración descrita en el presente documento.

60

En formas de realización particulares de cualquiera de los procedimientos anteriores, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra en una cantidad, o en una forma de dosificación (por ejemplo, una forma de dosificación de liberación mantenida), que, tras la administración al sujeto, es subanestésica (es decir, produce menos efectos sobre la consciencia y la cognición que los efectos observados con 2,0 mg/kg de ketamina racémica administrada por vía intravenosa).

65

En algunas formas de realización, no reivindicadas, el procedimiento incluye además la administración simultánea al sujeto de un relajante muscular. El relajante muscular se puede seleccionar de entre afloqualona, baclofeno,

carisoprodol, clormezanona, carbamato de clorfenesina, clorzoxasozona, ciclobenzaprina, clonazepam, dantroleno, diazepam, eperisona, idrocilamida, inaperisona, mefenesina, mefenoxalona, metocarbamol, metaxalona, cloruro de mivacurio, orfenadrina, fenprobamato, mesilato de pridinol, quinina, tetrazepam, tiocolchicósido, tizanidina, tolperisona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En algunas formas de realización, no reivindicadas, el procedimiento incluye además la administración simultánea al sujeto de un agente antiinflamatorio, tal como NSAID, incluidos el ibuprofeno en sus diversas formas y el naproxeno en sus diversas formas, y corticosteroides.

10 En algunas formas de realización, no reivindicadas, el procedimiento incluye además la administración simultánea al sujeto de fluoxetina, u otros antidepresivos descritos en el presente documento.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "dosis diaria promedio" se refiere a la cantidad promedio de ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, administrada a un sujeto para un régimen de dosificación dado. Por ejemplo, dosis únicas de 100 mg de ketamina administradas cada dos días es una dosis diaria promedio de 50 mg. Para un régimen en el que se administran dosis de 15 mg de ketamina dos veces al día, la dosis diaria promedio es de 30 mg.

20 Por "corticosteroide" se entiende cualquier compuesto de origen natural o sintético caracterizado por un sistema de anillo de ciclopentanoperhidrofenantreno hidrogenado. Los corticosteroides de origen natural se producen generalmente por la corteza suprarrenal. Los corticosteroides sintéticos pueden estar halogenados. En el presente documento se describen ejemplos de corticosteroides.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "iniciar el tratamiento" se refiere a comenzar el tratamiento en un sujeto que no ha recibido ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, durante al menos 3 días, 5 días, 7 días, 10 días o 14 días.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "síntoma relacionado con la menstruación" se refiere a un síntoma intermitente experimentado por un sujeto que cambia en frecuencia y/o intensidad en función del ciclo menstrual del sujeto. Los síntomas incluyen generalmente uno o más de disforia, cambios de humor, ansiedad, ira marcada, irritabilidad, tensión, disminución del interés en actividades habituales, fatiga, cambios en el apetito, problemas del sueño, hipersomnia, dificultad en la concentración, letargia y problemas físicos, tales como cefalea, calambres, dolor de espalda, dolor articular y sensibilidad mamaria. Para algunos sujetos, el síntoma relacionado con la menstruación es el resultado de, o parte del diagnóstico de, PMS o PMDD.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales de los compuestos activos de la invención que pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o por separado haciendo reaccionar la función de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, canforato, canfersulfonato, citrato, etanosulfonato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metanosulfonato, oxalato, succinato, sulfato y tartrato.

45 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "una cantidad suficiente" de un fármaco es una cantidad eficaz para que el fármaco muestre una actividad deseada. De acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad eficaz para aliviar, es decir, reducir notablemente, los síntomas de los síntomas relacionados con la menstruación.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" se refiere a administrar una composición farmacéutica para fines terapéuticos. "Tratar una enfermedad" o usar para un "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar el tratamiento a un sujeto que ya padece una afección para mejorar o estabilizar la afección del sujeto. Por ejemplo, el tratamiento incluye mejorar un síntoma relacionado con la menstruación en un sujeto mediante la dosificación al sujeto justo antes, durante o después de que el sujeto muestre el síntoma relacionado con la menstruación. El término tratar también incluye mejorar uno o más síntomas de la menopausia o endometriosis en un sujeto mediante la dosificación al sujeto antes, durante o después de que el sujeto muestre el síntoma.

#### Descripción detallada

60 La invención, por primera vez, proporciona ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de síntomas relacionados con la menstruación. Las composiciones de la invención pueden diseñarse para que sean de acción corta, liberación rápida, acción prolongada o liberación mantenida tal como se describe en el presente documento. Por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas también pueden formularse para liberación controlada o para liberación lenta.

65 La ketamina es un fármaco económico, fácilmente disponible, con efectos secundarios adversos leves. Por lo tanto,

la invención contempla ahorros adicionales en el sistema de atención sanitaria sobrecargado. La administración sublingual de este agente es rápida, permitiendo la acción rápida del fármaco, y se realiza fácilmente por parte de un paciente no entrenado médicamente.

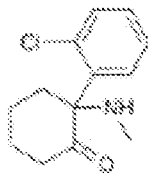
5 En el presente documento se contempla un envase que comprende un vehículo para administrar una pastilla sublingual (trocisco) o comprimidos de disolución oral que contienen ketamina. La absorción mucosa oral (bucal, sublingual) de ketamina es un procedimiento fiable para administrar ketamina que presenta poco riesgo de abuso. El uso de dosificaciones subanestésicas a niveles específicos diseñados para proporcionar el alivio de síntomas relacionados con el ciclo menstrual es el objetivo de este y cualquier otro procedimiento, tal como la posibilidad de  
10 una formulación intranasal para administrar ketamina sola o en asociación con otros agentes para esta indicación.

Una ventaja adicional de la invención es que la paciente puede administrarse ketamina según sea necesario, en una base de dosis-efecto. Por lo tanto, la frecuencia de administración se encuentra bajo el control de la paciente. Sin embargo, la dosis relativamente baja con cada administración y la vía sublingual de administración reducirá las  
15 posibilidades de abuso, especialmente debido a que es difícil usar múltiples pastillas al mismo tiempo. Otra ventaja particular más de la presente invención es que la administración sublingual de ketamina no es invasiva y proporciona una aparición rápida del efecto en cuestión de minutos. El control de la frecuencia y cantidad de prescripción se encuentra completamente bajo el criterio médico del facultativo.

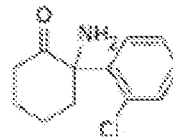
20 Tal como se ha expuesto anteriormente, la presente divulgación se refiere a diversos procedimientos y composiciones para tratar síntomas relacionados con la menstruación. Una vía alternativa de administración podría comprender la administración intranasal de ketamina. Aunque se prefiere la vía sublingual debido a su menor posibilidad de abuso, puede contemplarse una preparación intranasal para este procedimiento con salvaguardas apropiadas para la administración. Dicho tratamiento puede administrarse solo o puede complementarse con otras  
25 terapias tal como se describe en el presente documento.

#### Ketamina y norketamina

30 El presente documento se refiere a ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un síntoma relacionado con la menstruación en un sujeto que lo necesita, en el que dicho síntoma relacionado con la menstruación se selecciona de entre cambios de humor, disforia, negativismo, disminución de las capacidades mentales, ansiedad, irritabilidad e ira, tal como se define en la reivindicación 1.



ketamina



norketamina

35

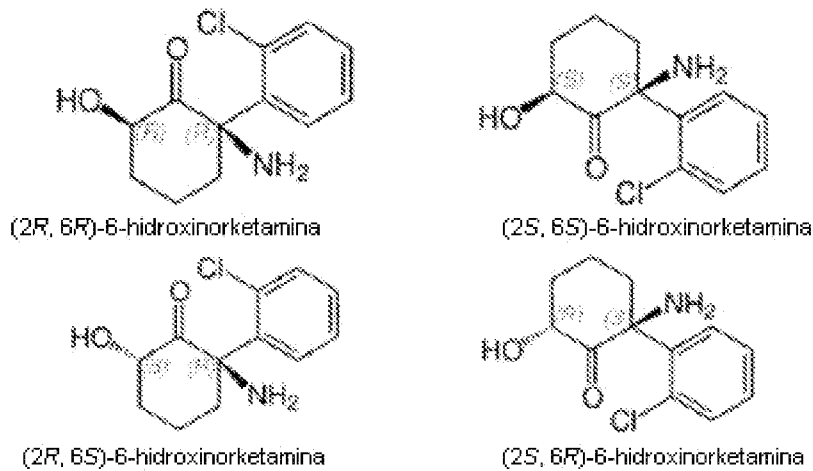
Tal como se utiliza en el presente documento, el término "ketamina" incluye ketamina en su forma racémica (R/S), en su forma R(-) enantioméricamente pura, o en su forma S(+) enantioméricamente pura.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "enantioméricamente pura" se refiere a composiciones que consisten sustancialmente en un único isómero (es decir, sustancialmente carentes del isómero opuesto), preferentemente que consisten en el 90%, 92%, 95%, 98%, 99% o 100% (p/p) de un único isómero. Por ejemplo, cuando los procedimientos de la invención incluyen la administración de R(-)-ketamina enantioméricamente pura, la composición farmacéutica administrada puede incluir al menos el 95 % (p/p) de S-(+)-ketamina y menos del 5%  
45 (p/p) de R(-)-ketamina.

El racemato de ketamina se usa principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. La S-(+)-ketamina enantioméricamente pura (también conocida como esketamina) está disponible para uso médico, administrada por vía IV (intravenosa) o IM (intramuscular), con la denominación comercial KETANEST®. La R(-)-ketamina enantioméricamente pura también se conoce como arketamina. La ketamina se convierte metabólicamente por medio de desmetilación en norketamina, *in vivo*, a velocidades dependientes de la vía de administración. Para su uso en anestesia, se ha informado que la S-(+)-ketamina es el doble de potente que la R(-)-ketamina, y se ha informado que la norketamina tiene un tercio de la potencia de la ketamina (C. S. T. Aun, Br. J. Anesthesia 83: 29-41 (1999)).  
50

55

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "6-hidroxinorketamina" incluye 6-hidroxinorketamina en cualquiera de sus formas isoméricamente puras 2R,6R; 2S,6S; 2S,6R; y 2R,6S (mostradas a continuación).



5 Tal como se utiliza en el presente documento, "isoméricamente puro" se refiere a composiciones que consisten sustancialmente en un único diastereómero (es decir, sustancialmente carentes de otros isómeros), preferentemente que consisten en el 90%, 92%, 95%, 98%, 99% o 100% (p/p) en un único isómero.

Formulación de composiciones farmacéuticas

10 La administración de ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, (el compuesto activo) puede realizarse por cualquier medio adecuado que dé como resultado el alivio de un síntoma relacionado con la menstruación. El principio activo puede estar contenido en cualquier cantidad apropiada en cualquier sustancia vehículo adecuada, y está generalmente presente en una cantidad del 1-95% en peso con respecto al peso total de la composición. La composición puede proporcionarse en una forma de dosificación que sea adecuada para las

15 vías de administración sublingual, bucal, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular), intranasal, transdérmica o rectal. Por tanto, la composición puede encontrarse en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, suspensiones, emulsiones, soluciones, geles (incluidos hidrogeles), pastas, pomadas, cremas, emplastos, pociones, dispositivos de administración osmótica, supositorios, enemas, inyectables, pulverizaciones o aerosoles. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de acuerdo con la

20 práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20<sup>a</sup> ed.), ed. Rev. A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York).

25 Las composiciones farmacéuticas pueden formularse para liberar el compuesto activo sustancialmente inmediatamente tras la administración o en cualquier momento o periodo de tiempo predeterminado tras la administración. Estos últimos tipos de composiciones se conocen generalmente como formulaciones de liberación controlada, que incluyen (i) formulaciones que crean una concentración sustancialmente constante del compuesto activo dentro del cuerpo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado; (ii) formulaciones que después de un tiempo de latencia predeterminado crean una concentración sustancialmente constante del compuesto activo dentro del cuerpo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado; y (iii) formulaciones que mantienen la acción del

30 compuesto activo a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado manteniendo un nivel de compuesto activo eficaz relativamente constante en el cuerpo con minimización concomitante de efectos secundarios no deseados asociados con fluctuaciones en el nivel plasmático del compuesto activo (patrón cinético en diente de sierra).

35 La administración del compuesto activo en forma de una formulación de liberación controlada es especialmente preferida en casos en los que el compuesto activo, solo o en combinación con un segundo agente, produzca a niveles terapéuticos efectos secundarios no deseados, tales como náuseas.

40 Se puede seguir cualquiera de una serie de estrategias con el fin de obtener la liberación controlada del compuesto activo en cuestión. En un ejemplo, la liberación controlada se obtiene mediante la selección apropiada de diversos parámetros e ingredientes de formulación, incluidos, por ejemplo, diversos tipos de composiciones y revestimientos de liberación controlada. Por lo tanto, el fármaco se formula con excipientes apropiados en una composición farmacéutica que, tras la administración, libera el compuesto activo de una forma controlada. Los ejemplos incluyen

45 composiciones de comprimidos o cápsulas de una o varias unidades, soluciones oleosas, suspensiones, emulsiones, microcápsulas, microesferas, nanopartículas, parches y liposomas.

Formas de dosificación de uso sublingual y bucal

50 Las formulaciones para uso sublingual pueden encontrarse en forma de películas, tiras, pastillas y comprimidos de disolución oral. Un comprimido de disolución oral (ODT) se refiere a una forma de dosificación farmacéutica diseñada para disolverse en la lengua en lugar de tragarse por completo, o diseñada para disolverse en la mucosa

sublingual o bucal para su administración sublingual o mucosa. Alternativamente, la forma de dosificación puede ser una pastilla (para administración más lenta dado que la pastilla se disuelve en el transcurso de 5-10 minutos), o como una película de disolución rápida (que se disuelve en el transcurso de menos de 2 minutos). El compuesto activo se administra mediante su absorción en la boca (es decir, por vía bucal o sublingual). Los excipientes de formulación son comestibles y farmacéuticamente aceptables, usándose excipientes conocidos en la técnica para la preparación de películas, tiras, pastillas y comprimidos que se disuelven por vía oral. Por ejemplo, se prepara una película usando generalmente polímeros hidrófilos que se disuelven rápidamente en la lengua, el tejido palatino o la cavidad bucal, suministrando el compuesto activo a la circulación sistémica mediante disolución cuando se pone en contacto con líquido.

*Formas de dosificación sólidas para uso oral*

Las formulaciones para uso oral incluyen comprimidos que contienen el o los principios activos en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o cargas inertes (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones (incluido el almidón de patata), carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio); agentes granulantes y disgregantes (por ejemplo, derivados de celulosa, incluida la celulosa microcristalina, almidones, incluido el almidón de patata, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, sacarosa, glucosa, sorbitol, goma arábiga, ácido algínico, alginato sódico, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona o polietilenglicol); y agentes lubricantes, deslizantes y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes tampón y similares.

Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la disgregación y la absorción en el tubo gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un periodo más largo. El recubrimiento puede adaptarse para liberar el compuesto activo en un patrón predeterminado (por ejemplo, para lograr una formulación de liberación controlada) o puede adaptarse para no liberar el compuesto activo hasta después del paso por el estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, basado en hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, basado en copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, goma laca y/o etilcelulosa). Además, se puede emplear un material de retardo temporal tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las composiciones de comprimidos sólidos pueden incluir un recubrimiento adaptado para proteger la composición de cambios químicos no deseados (por ejemplo, degradación química antes de la liberación del compuesto activo). El recubrimiento puede aplicarse sobre la forma de dosificación sólida de una forma similar a la descrita en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, citada anteriormente.

Para terapias de combinación, se pueden mezclar dos fármacos entre sí en el comprimido, o se pueden dividir. En un ejemplo, el primer fármaco está contenido en el interior del comprimido, y el segundo fármaco está en el exterior, de tal forma que una porción sustancial del segundo fármaco se libera antes de la liberación del primer fármaco.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como comprimidos masticables o como cápsulas de gelatina dura en las que el compuesto activo se mezcla con un diluyente sólido inerte (por ejemplo, almidón de patata, lactosa, celulosa microcristalina, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín), o como cápsulas de gelatina blanda en las que el compuesto activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Los polvos y granulados pueden prepararse usando los ingredientes mencionados anteriormente en comprimidos y cápsulas de una forma convencional usando, por ejemplo, un mezclador, un aparato de lecho fluido o un equipo de secado por pulverización.

*Formas de dosificación oral de liberación controlada*

Las composiciones de liberación controlada para uso oral pueden construirse, por ejemplo, para liberar el compuesto activo mediante el control de la disolución y/o la difusión de la sustancia farmacológica activa.

La liberación controlada por disolución o difusión puede lograrse mediante el recubrimiento apropiado de una formulación de compuestos en comprimidos, cápsulas, microgránulos o gránulos, o mediante la incorporación del compuesto en una matriz apropiada. Un recubrimiento de liberación controlada puede incluir una o más de las sustancias de recubrimiento mencionadas anteriormente y/o, por ejemplo, goma laca, cera de abejas, glicocera, cera de ricino, cera de carnauba, alcohol estearílico, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerol, etilcelulosa, resinas acrílicas, ácido dpoliláctico, acetato-butilato de celulosa, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), vinilpirrolidona, polietileno, polimetacrilato, metacrilato de metilo, 2-

hidroximetacrilato, hidrogeles de metacrilato, 1,3-butilenglicol, metacrilato de etilenglicol y/o polietilenglicoles. En una formulación de matriz de liberación controlada, el material de matriz también puede incluir, por ejemplo, metilcelulosa hidratada, cera de carnauba y alcohol estearílico, carbopol 934, silicona, triestearato de glicerilo, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo), polietileno y/o fluorocarbono halogenado.

Una composición de liberación controlada que contiene uno o más de los compuestos de las combinaciones reivindicadas también puede encontrarse en forma de un comprimido o cápsula flotante (es decir, un comprimido o cápsula que, tras su administración oral, flota sobre la parte superior del contenido gástrico durante un determinado periodo de tiempo). Una formulación de comprimido flotante del o de los compuestos puede prepararse mediante la granulación de una mezcla del o de los fármacos con excipientes y el 20-75% p/p de hidrocoloideos, tales como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. Los gránulos obtenidos pueden comprimirse después para dar comprimidos. Al contacto con el jugo gástrico, el comprimido forma una barrera de gel sustancialmente impermeable al agua alrededor de su superficie. Esta barrera de gel participa en el mantenimiento de una densidad inferior a uno, permitiendo de este modo que el comprimido permanezca flotante en el jugo gástrico.

#### *Líquidos para administración oral*

Los polvos, polvos dispersables o gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua son formas de dosificación convenientes para la administración oral. La formulación en forma de una suspensión proporciona el compuesto activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes adecuados son, por ejemplo, fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina o productos de condensación de óxido de etileno con un ácido graso, un alcohol alifático de cadena larga o un éster parcial derivado de ácidos grasos) y un hexitol o un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietilensorbitol, monooleato de polioxietilensorbitán y similares). Agentes de suspensión adecuados son, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, alginato sódico y similares.

#### *Composiciones de uso parenteral*

La composición farmacéutica también puede administrarse por vía parenteral mediante inyección, infusión o implante (intravenoso, intramuscular, subcutáneo o similares) en formas de dosificación, formulaciones o mediante dispositivos de administración o implantes adecuados que contienen vehículos y adyuvantes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La formulación y la preparación de dichas composiciones son bien conocidas por los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las formulaciones se pueden encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente.

Las composiciones para uso parenteral pueden proporcionarse en formas de dosificación unitarias (por ejemplo, en ampollas de dosis única), o en viales que contienen varias dosis y en los que puede añadirse un conservante adecuado (véase más adelante). La composición puede encontrarse en forma de una solución, una suspensión, una emulsión, un dispositivo de infusión o un dispositivo de administración para implante, o puede presentarse como un polvo seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Aparte del compuesto activo, la composición puede incluir vehículos y/o excipientes adecuados parenteralmente aceptables. El o los fármacos activos pueden incorporarse en microesferas, microcápsulas, nanopartículas, liposomas o similares para una liberación controlada. Además, la composición puede incluir agentes de suspensión, solubilización, estabilización, ajuste del pH y/o agentes dispersantes.

Tal como se ha indicado anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en una forma adecuada para inyección estéril. Para preparar dicha composición, el compuesto activo adecuado se disuelve o se suspende en un vehículo líquido parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, agua ajustada a un pH adecuado mediante la adición de una cantidad apropiada de ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o un tampón adecuado, 1,3-butanodiol, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. La formulación acuosa también puede contener uno o más conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo, etilo o n-propilo).

#### *Composiciones de uso parenteral de liberación controlada*

Las composiciones de uso parenteral de liberación controlada pueden encontrarse en forma de suspensiones acuosas, microesferas, microcápsulas, microesferas magnéticas, soluciones oleosas, suspensiones oleosas o emulsiones. Alternativamente, el o los fármacos activos puede incorporarse en vehículos biocompatibles, liposomas, nanopartículas, implantes o dispositivos de infusión.

Los materiales para su uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina, poli(cianoacrilato de isobutilo), poli(2-hidroxietil-L-glutamina) y poli(ácido láctico). Los vehículos biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación de uso parenteral de liberación controlada son carbohidratos (por ejemplo, dextranos), proteínas (por

ejemplo, albúmina), lipoproteínas o anticuerpos. Los materiales para su uso en implantes pueden ser no biodegradables (por ejemplo, polidimetilsiloxano) o biodegradables (por ejemplo, poli(caprolactona), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) o poli(ortoésteres)).

5 *Composiciones de uso rectal*

Para la administración rectal, las formas de dosificación adecuadas para una composición incluyen supositorios (de tipo emulsión o suspensión) y cápsulas de gelatina rectal (soluciones o suspensiones). En una formulación de supositorio típica, el compuesto activo se combina con una base de supositorio farmacéuticamente aceptable apropiada tal como manteca de cacao, ácidos grasos esterificados, gelatina glicerizada y diversas bases solubles o dispersables en agua tales como polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. Se pueden incorporar diversos aditivos, potenciadores o tensioactivos.

15 *Composiciones de uso intranasal y por inhalación*

Para la administración por inhalación, las formas de dosificación típicas incluyen pulverizaciones nasales y aerosoles. En una formulación típicamente nasal, el compuesto activo se disuelve o se dispersa en un vehículo adecuado. Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables (así como otros materiales farmacéuticamente aceptables presentes en la composición tales como diluyentes, potenciadores, agentes aromatizantes y conservantes) se seleccionan según la práctica farmacéutica convencional de una forma comprendida por los expertos en la técnica de formulación de productos farmacéuticos.

20 *Composiciones de uso percutáneo y tópico*

25 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel para absorción percutánea en formas de dosificación o formulaciones que contienen vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables convencionalmente no tóxicos que incluyen microesferas y liposomas. Las formulaciones incluyen cremas, pomadas, lociones, linimentos, geles, hidrogeles, soluciones, suspensiones, barras, pulverizaciones, pastas, emplastos y otros tipos de sistemas de administración transdérmica de fármacos. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir agentes emulsionantes, antioxidantes, agentes tampón, conservantes, humectantes, potenciadores de la penetración, agentes quelantes, agentes formadores de gel, bases de pomadas, perfumes y agentes protectores de la piel.

35 Ejemplos de agentes emulsionantes son gomas de origen natural (por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto) y fosfátidos de origen natural (por ejemplo, lecitina de soja y derivados de monooleato de sorbitán). Ejemplos de antioxidantes son hidroxianisol butilado (BHA), ácido ascórbico y derivados del mismo, tocoferol y derivados del mismo, hidroxianisol butilado y cisteína. Ejemplos de conservantes son parabenos, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y cloruro de benzalconio. Ejemplos de humectantes son glicerina, propilenglicol, sorbitol y urea. Ejemplos de potenciadores de la penetración son propilenglicol, DMSO, trietanolamina, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona y derivados de los mismos, alcohol tetrahidrofurfurílico y AZONETM. Ejemplos de agentes quelantes son EDTA sódico, ácido cítrico y ácido fosfórico. Ejemplos de agentes formadores de gel son CARBOPOLTM, derivados de celulosa, bentonita, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona. Ejemplos de bases de pomada son cera de abejas, parafina, palmitato de cetilo, aceites vegetales, ésteres de sorbitán de ácidos grasos (Span), polietilenglicoles y productos de condensación entre ésteres de sorbitán de ácidos grasos y óxido de etileno (por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán (TWEENTM)).

50 Las composiciones pueden adaptarse para aplicación directa o para introducción en el o los orificios relevantes del cuerpo (por ejemplo, orificios rectales, uretrales, vaginales u orales). La composición puede aplicarse por medio de dispositivos especiales de administración de fármacos tales como apósitos o alternativamente apósitos, almohadillas, esponjas, tiras u otras formas de material flexible adecuado.

Dosificaciones

55 La dosificación de ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, que va a administrarse depende de varios factores, que incluyen: el procedimiento de administración, la afección o síntoma que va a tratarse, la gravedad de la afección o síntoma, si la afección va a tratarse o prevenirse, y la edad, el peso y la salud de la persona que va a tratarse. Adicionalmente, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de un agente terapéutico) acerca de un paciente particular puede afectar a la dosificación usada.

65 Tal como se ha descrito anteriormente, el compuesto activo puede administrarse por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, elixires o jarabes, o por vía rectal en forma de supositorios. La administración parenteral del compuesto activo se realiza adecuadamente, por ejemplo, en forma de soluciones salinas o con el compuesto incorporado en liposomas. La administración sublingual o bucal del compuesto activo puede realizarse en forma de películas, tiras, pastillas y comprimidos de disolución oral.

La cantidad administrada puede ser de aproximadamente 0,01 mg de compuesto activo por kg de peso corporal del sujeto (mg/kg) a aproximadamente 5 mg/kg (por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg, o de aproximadamente 2 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg), dependiendo de la vía de administración. En general, la dosis se encontrará en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 200 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 150 mg/día o de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 200 mg/día) para la administración sublingual. La dosis se encontrará en el intervalo de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 100 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 50 mg/día o de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 100 mg/día) para administración intranasal. La dosis se encontrará en el intervalo de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 75 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 35 mg/día o de aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 75 mg/día) para administración intravenosa. La dosis se encontrará en el intervalo de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 75 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 45 mg/día o de aproximadamente 40 mg/día a aproximadamente 75 mg/día) para administración intramuscular. La dosis se encontrará en el intervalo de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 250 mg/día (por ejemplo, de aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 125 mg/día o de aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 250 mg/día) para administración transdérmica.

20 **Terapia**

La terapia puede proporcionarse en el domicilio, en la consulta del médico, en una clínica, en un departamento ambulatorio de un hospital o en un hospital. El tratamiento generalmente comienza en el consultorio del médico de modo que el médico pueda observar los efectos de la terapia estrechamente y realizar cualquier ajuste que se necesite. La duración de la terapia depende del tipo y gravedad de los síntomas relacionados con la menstruación que se están tratando, la edad y el estado de la paciente, la etapa y el tipo del estado relacionado con la menstruación de la paciente, y cómo la paciente responde al tratamiento. Adicionalmente, una persona que tiene un mayor riesgo de desarrollar síntomas relacionados con la menstruación (por ejemplo, una persona que está genéticamente predispuesta o que previamente tenía síntomas relacionados con la menstruación) puede recibir tratamiento profiláctico para inhibir o retrasar o reducir la gravedad de un síntoma relacionado con la menstruación.

Opcionalmente, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra en combinación con un segundo agente (por ejemplo, un relajante muscular o un agente antiinflamatorio). Para terapias de combinación, la dosificación, la frecuencia y el modo de administración de cada componente de la combinación se puede controlar independientemente. Por ejemplo, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse por vía sublingual en un régimen descrito en el presente documento, mientras que el segundo agente puede administrarse por vía oral una vez al día. La terapia de combinación puede administrarse en ciclos de administración e interrupción de la administración que incluyen periodos de descanso impuestos por el ciclo menstrual de la paciente y/o la naturaleza intermitente de los síntomas. La combinación de agentes terapéuticos también puede formularse conjuntamente de manera que mediante una administración se administren ambos principios activos.

*Relajantes musculares*

Si se desea, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse junto con uno o más relajantes musculares, tales como afloqualona, baclofeno, carisoprodol, clorvezanona, carbamato de clorfenesina, cloroxasozona, ciclobenzaprina, clonazepam, dantroleno, diazepam, eperisona, hidrocloruro de inaperisona, mefenesina, mefenoxalona, metocarbamol, metaxalona, cloruro de mivacurio, orfenadrina, fenpropamato, mesilato de pridinol, quinina, tetrazepam, tiocolchicósido, tizanidina, tolperisona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se pueden administrar dos o más relajantes musculares en el mismo tratamiento. Esta combinación puede ser especialmente útil para situaciones en las que los síntomas dominantes relacionados con la menstruación experimentados por el sujeto incluyen calambres.

*Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE)*

Si se desea, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse junto con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como naproxeno sódico, diclofenaco sódico, diclofenaco potásico, aspirina, sulindaco, diflunisal, piroxicam, indometacina, ibuprofeno, nabumetona, trisalicilato de colina y magnesio, salicilato sódico, ácido salicilsalicílico (salsalato), fenoprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, meclofenamato sódico, meloxicam, oxaprozina, sulindaco y tolmetina. Se pueden administrar dos o más AINE en el mismo tratamiento. Esta combinación puede ser especialmente útil para situaciones en las que el síntoma dominante relacionado con la menstruación experimentado por el sujeto es dolor físico.

*Corticosteroides*

Si se desea, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse junto con uno

o más corticosteroides. Los corticosteroides adecuados incluyen 11-alfa,17-alfa,21-trihidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 11-beta,16-alfa,17,21-tetrahidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 11-beta,16-alfa,17,21-tetrahidroxipregn-1,4-dieno-3,20-diona; 11-beta,17-alfa,21-trihidroxi-6-alfa-metilpregn-4-eno-3,20-diona; 11-deshidrocorticosterona; 11-desoxicortisol; 11-hidroxi-1,4-androstadieno-3,17-diona; 11-cetotestosterona; 14-hidroxiandrost-4-eno-3,6,17-triona; 15,17-dihidroxiprogesterona; 16-metilhidrocortisona; 17,21-dihidroxi-16-alfa-metilpregna-1,4,9(11)-trieno-3,20-diona; 17-alfa-hidroxipregn-4-eno-3,20-diona; 17-alfa-hidroxipregnenolona; 17-hidroxi-16-beta-metil-5-beta-pregn-9(11)-eno-3,20-diona; 17-hidroxi-4,6,8(14)-pregnatrieno-3,20-diona; 17-hidroxipregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona; 18-hidroxicorticosterona; 18-hidroxicortisona; 18-oxocortisol; 21-desoxialdosterona; 21-desoxicortisona; 2-desoxiecdisona; 2-metilcortisona; 3-deshidroecdisona; 4-pregнено-17-alfa,20-beta,21-triol-3,11-diona; 6,17,20-trihidroxipregn-4-eno-3-ona; 6-alfa-hidroxicortisol; 6-alfa-fluoroprednisolona, 6-alfa-metilprednisolona, 21-acetato de 6-alfa-metilprednisolona, sal sódica de 21-hemisuccinato de 6-alfa-metilprednisolona, 6-beta-hidroxicortisol, 21-acetato 17-butilato de 6-alfa,9-alfa-difluoroprednisolona, 6-hidroxicorticosterona; 6-hidroxidexametasona; 6-hidroxiprednisolona; 9-fluorocortisona; dipropionato de alclometasona; aldosterona; algestona; alfaderm; amadinona; amcinónida; anagestona; androstenodiona; acetato de anecortave; beclometasona; dipropionato de beclometasona; dipropionato de beclometasona monohidratado; 17-valerato de betametasona; acetato de betametasona; acetato sódico de betametasona; fosfato sódico de betametasona; valerato de betametasona; bolasterona; budesonida; calusterona; clormadinona; cloroprednisona; acetato de cloroprednisona; colesterol; clobetasol; propionato de clobetasol; clobetasona; clocortolona; pivalato de clocortolona; clogestona; cloprednol; corticosterona; cortisol; acetato de cortisol; butirato de cortisol; cipionato de cortisol; octanoato de cortisol; fosfato sódico de cortisol; succinato sódico de cortisol; valerato de cortisol; cortisona; acetato de cortisona; cortodoxona; daturaolona; deflazacort, 21-desoxicortisol, deshidroepiandrosterona; delmadinona; desoxicorticosterona; deprodonna; descinolona; desonida; desoximetasona; dexafeno; dexametasona; 21-acetato de dexametasona; acetato de dexametasona; acetato sódico de dexametasona; diclorisona; diflorasona; diacetato de diflorasona; diflucortolona; dihidroelatericina a; domoprednato; doxibetasol; ecdisona; ecdisterona; endrisona; enoxolona; flucinolona; fludrocortisona; acetato de fludrocortisona; flugestona; flumetasona; pivalato de flumetasona; flumoxonida; flunisolidina; fluocinolona; acetónido de fluocinolona; fluocinonida; 9-fluorocortisona; fluocortolona; fluorohidroxiandrostenodiona; fluorometolona; acetato de fluorometolona; fluoximesterona; fluprednido; fluprednisolona; flurandrenolida; fluticasona; propionato de fluticasona; formabolona; formestano; formocortal; gestonorona; gliderinina; halcinonida; hircanósido; halometasona; halopredona; haloprogesterona; cipionato de hidrocortisona; hidrocortisona; 21-butilato de hidrocortisona; aceponato de hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; buteprato de hidrocortisona; butirato de hidrocortisona; cipionato de hidrocortisona; hemisuccinato de hidrocortisona; probutato de hidrocortisona; fosfato sódico de hidrocortisona; succinato sódico de hidrocortisona; valerato de hidrocortisona; hidroxiprogesterona; inokosterona; isoflupredona; acetato de isoflupredona; isoprednido; meclorisona; mecortolon; medrogestona; medroxiprogesterona; medrisona; megestrol; acetato de megestrol; melengestrol; meprednisona; metandrostenolona; metilprednisolona; aceponato de metilprednisolona; acetato de metilprednisolona; hemisuccinato de metilprednisolona; succinato sódico de metilprednisolona; metiltestosterona; metribolona; mometasona; furoato de mometasona; furoato de mometasona monohidratado; nisona; nomegestrol; norgestomet; norvinisterona; oximesterona; parametasona; acetato de parametasona; ponasterona; prednisolamato; prednisolona; 21-hemisuccinato de prednisolona; acetato de prednisolona; farnesilato de prednisolona; hemisuccinato de prednisolona; prednisolona-21 (beta-D-glucurónido); metasulfobenzoato de prednisolona; fosfato sódico de prednisolona; esteaglatato de prednisolona; tebutato de prednisolona; tetrahidroftalato de prednisolona; prednisona; prednival; prednilideno; pregnenolona; procinonida; tralonida; progesterona; promegestona; rapontisterona; rimexolona; roxibolona; rubrosterona; estizofilina; tixocortol; topterona; triamcinolona; acetónido de triamcinolona; 21-palmitato de acetónido de triamcinolona; diacetato de triamcinolona; hexacetona de triamcinolona; trimegestona; turkesterona; y wortmanina.

Las dosis estándar recomendadas para corticosteroides se proporcionan, por ejemplo, en las publicaciones Merck Manual of Diagnosis & Therapy (17ª Ed. MH Beers et al., Merck & Co.) y Physicians' Desk Reference 2003 (57ª Ed. Medical Economics Staf et al., Medical Economics Co., 2002). En una forma de realización, la dosificación de corticosteroide administrada es una dosificación equivalente a una dosificación de prednisolona, tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, una dosis baja de un corticosteroide puede considerarse como la dosis equivalente a una dosis baja de prednisolona. Se pueden administrar dos o más corticosteroides en el mismo tratamiento. Esta combinación puede ser especialmente útil para situaciones en las que el síntoma dominante relacionado con la menstruación experimentado por el sujeto es hinchazón.

#### Antidepresivos

Si se desea, la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede administrarse junto con uno o más antidepresivos, tales como fluoxetina, duloxetina, bupropión, citalopram, escitalopram, paroxetina, lorazepam, fluvoxamina, sertralina, desvenlafaxina, milnacipran, venlafaxina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, alprazolam, agomelatina, etoperidona o fenelzina. Se pueden administrar dos o más antidepresivos en el mismo tratamiento. Esta combinación puede ser especialmente útil para situaciones en las que el síntoma dominante relacionado con la menstruación experimentado por el sujeto es ansiedad o disforia.

#### Ejemplos

Los ejemplos siguientes se exponen para proporcionar a los expertos en la técnica una descripción de cómo las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento pueden usarse, prepararse y evaluarse, y se pretende que se consideren meramente ilustrativos de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención que se define en las reivindicaciones.

5

### **Ejemplo 1. Pastillas de ketamina de uso sublingual para el tratamiento de PMS**

Perspectiva general: 9 mujeres completaron una evaluación de 2 meses o más de la eficacia de las pastillas de ketamina de uso sublingual para los síntomas del dolor y emoción relacionados con la menstruación. Usando un instrumento validado, se pidió a las mujeres participantes en el Registro Diario de la Gravedad de los Problemas que introdujeran datos sobre la gravedad de los síntomas en los días sintomáticos de su ciclo menstrual. Estos se registraron para cada uso de ketamina así como para proporcionar comentarios cualitativos.

10

Procedimiento: El investigador distribuyó 50 mg de comprimidos de ketamina (racemato de ketamina) de uso sublingual normalizados por ensayo independiente a cada sujeto. Se proporcionaron tanto comprimidos de disolución oral como pastillas cerosas estándar para determinar si había diferencias entre las dos preparaciones dosificadas de manera idéntica. Las mujeres incluidas en el estudio se encontraban de edad fértil y tenían en su mayor parte ciclos menstruales regulares. Varias de las mujeres no habían recibido tratamiento previo al uso de ketamina en el pasado. Se pidió a los sujetos que evaluaran la eficacia del uso de las pastillas y la duración del efecto de los síntomas tanto físicos como emocionales por separado. Todas las mujeres se prepararon para el uso de ketamina personalmente por el investigador y firmaron un documento de consentimiento informado. Se tomaron las presiones sanguíneas y las frecuencias cardíacas para asegurar la seguridad básica en términos de estado cardíaco. El médico evaluó personalmente medicaciones y enfermedades concurrentes y a través de una forma de ingesta exhaustiva revisada con los sujetos.

15

20

25

Los comprimidos de uso oral de disolución rápida tardan de menos de un minuto a dos minutos en disolverse en la boca y la aparición de efectos (7-10 minutos) tiende a ser más rápida debido a la disponibilidad más rápida para la absorción en la mucosa. Las pastillas de uso sublingual son de naturaleza cerosa y tienden a tardar 5 minutos a disolverse, produciéndose el inicio del efecto a los 15 minutos o más tarde. Se instruye a los sujetos para que mantengan ambas variedades de pastillas durante 10 minutos en la boca para exponer la mucosa oral a la saliva activada y en una señal para tragar. Las pastillas/ODT son nuestro procedimiento de elección para ketamina para este uso debido a la dificultad de abuso y su seguridad.

30

Preparación de las pastillas: Fundir la base de poliglicol sobre una placa caliente a aproximadamente 100°C mientras se agita. Usando un mortero y mano de mortero, triturar el clorhidrato de ketamina racémica y gel de sílice hasta obtener un polvo fino. Tamizar el polvo sobre la base fundida usando un filtro y agitar hasta que se forme una masa fundida dispersada uniformemente. Añadir un agente aromatizante a la masa fundida y mezclar bien. Verter el contenido en moldes y permitir que la masa fundida se solidifique a temperatura ambiente.

35

Preparación de los comprimidos de disolución rápida: Triturar clorhidrato de ketamina racémica, glicósidos de esteviol al 95%, acesulfamo potásico, polvo de aroma y base RDT-Plus™ (PCCA®) juntas en un mortero con mano de mortero para reducir el tamaño de partícula y obtener una mezcla uniforme. En un molde de comprimido de disolución rápida (RDT), verter aproximadamente el polvo de fórmula, presionar el polvo en el molde. Hornear el molde en un horno a 110°C durante 15 minutos. Retirar el molde RDT del horno. Retirar las pastillas del molde RDT invirtiendo el molde y golpeando con los dedos. Dejar enfriar los ROT durante 10 minutos adicionales antes del envasado.

40

45

Se indicó a los sujetos que evaluaran la eficacia de las pastillas comenzando con media dosis de 25 mg obtenida dividiendo las pastillas/ODT. La progresión a 50 mg de racemato de ketamina con una solicitud para no exceder los 100 mg en un día fue el protocolo de dosificación. La dosificación se diseñó para que afectaran lo menos posible a las actividades de la vida diaria, al tiempo que se especifica que actividades tales como la conducción o la operación de maquinaria se posponen durante varias horas hasta que se vuelva completamente al nivel inicial.

50

Se proporcionó a los sujetos un número limitado de dosis (8 ea) de pastillas/ODT de 50 mg y se les aconsejó que solicitaran más si fuera necesario un apoyo racional que incluía continuar durante ciclos adicionales. Se aconsejó a los sujetos:

55

"Tomar su dosis al día siguiente si los síntomas continúan y cada día hasta el cese de los síntomas - usar la dosis más baja que se siente que es eficaz. Usar su juicio con respecto a su gravedad de los síntomas en términos de continuar usando ketamina en días sucesivos. En otras palabras, si sus síntomas son tolerables, no usar las pastillas de ketamina. Si no tienen síntomas al día siguiente, esperar y tomar la dosis siguiente solo si reaparecen el o los síntomas.

60

*La consulta con los investigadores por teléfono o correo electrónico fue una parte componente del estudio*

65

Resultados: Los 9 sujetos informaron de la mejora emocional de los síntomas durante los días sintomáticos de sus

ciclos. Tres sujetos informaron de una mejora suficiente con una dosis de 25 mg. Un sujeto informó que una dosis de 50 mg interfería con su funcionalidad. Todos los sujetos informaron de una duración del efecto que perduraba días, o más, más allá del momento de la administración de ketamina. Varios usaron ketamina por la noche para no interferir con la funcionalidad. Los efectos anestésicos de la ketamina de administración sublingual duraron hasta 2 horas siendo la primera hora (más o menos) la parte intensa de la experiencia. Tres sujetos preferían la dosis de 100 mg, que se informó que proporcionaba un alivio sustancial de los síntomas de PMS. Cinco sujetos indicaron su preferencia por la dosis de 50 mg.

Todos los sujetos indicaron un deseo de continuar con el uso de ketamina y dos sujetos continuaron el tratamiento con ketamina durante 3 y 4 ciclos menstruales, y se informó a lo largo de este periodo de tratamiento.

En términos de síntomas físicos, la sensibilidad mamaria y los calambres tendían a verse afectados positivamente en tres sujetos, pero no en otros seis. Dos sujetos informaron de mejora de las cefaleas. Dos sujetos informaron de alivio de sus síntomas físicos durante 5 días hasta que la menstruación comenzó tras unas dosis de ketamina a 50 mg y 100 mg, respectivamente.

En términos de efectos adversos, un sujeto informó náuseas transitorias en 2 de sus 11 sesiones con dosis de ketamina a 25 mg y 50 mg. No hubo informes de efectos negativos posteriores.

El tamaño de la muestra para este estudio fue demasiado pequeño para diferenciar los beneficios de las pastillas frente a los ODT.

Los comentarios de los sujetos incluyeron lo siguiente: sorprendente; una bendición durante el peor periodo; emocionalmente más estable; alivio de la irritabilidad, la ansiedad y la desesperación; sensación general de bienestar antes de mi periodo; gestionable; alivio de la ansiedad, la ira, la rabia y la disforia; el tratamiento por la noche me reiniciaba; claridad mental; disminución de la agitación; mayor claridad y centrado.

Análisis: Se percibió que la eficacia de la pastilla de ketamina/ODT era favorable predominantemente para los síntomas emocionales con una tendencia a perseverar durante los días posteriores del ciclo menstrual que de otro modo se esperaba que fueran sintomático. El nivel de dosificación eficaz fue de 25-100 mg. Esto indica que una preparación normalizada de 50 mg en este formato sería la dosis deseada permitiendo regímenes de media dosis o de dos dosis dependiendo de la respuesta del individuo particular. Dado el pequeño tamaño de la muestra, el estudio puede sugerir solamente que algunas mujeres se beneficiarían con respecto a algunos de los síntomas físicos del ciclo menstrual.

Generalizando a partir del estudio, la ketamina parece ser una medicina eficaz para mejorar los síntomas del ciclo menstrual. Las limitaciones pueden incluir interferencia con alguna funcionalidad. Se considerarán otros regímenes de dosis baja que incluyen insuflación nasal en un formato de dosis controlada en un esfuerzo por equilibrar la eficacia con la capacidad de realizar actividades diarias.

Dada la generalización con la que los síntomas menstruales afecta a la vida de las mujeres, este pequeño estudio como prueba de concepto apoya el uso seguro de ketamina para el tratamiento de síntomas relacionados con la menstruación, incluidos síntomas asociados con PMS, PMDD, menopausia y perimenopausia.

#### **Ejemplo 2. Pastillas que contienen 6-hidroxinorketamina para el tratamiento de síntomas subclínicos relacionados con la menstruación**

Se preparan pastillas que contienen clorhidrato de (2R,6R)-6-hidroxinorketamina isoméricamente puro (50 mg) mezclando una taza (240 gramos) de azúcar, 1/3 de taza (81 cc) de jarabe de maíz ligero y ligeramente más de 1 taza (240 ml) de agua. La mezcla se calienta a una temperatura de al menos 285 °F, teniendo cuidado de evitar agitar la mezcla a temperaturas superiores a 200 °F para impedir la cristalización incontrolada de la mezcla de azúcar. La mezcla se deja enfriar a 260 °F, y se añaden 4 ml de un agente saborizante y 1/8 de cucharilla de té (0,625 cc) de ácido cítrico, seguido de la adición de 900 mg de clorhidrato de (2R,6R)-6-hidroxinorketamina y 1.800 mg de fosfato dibásico de sodio. Estos ingredientes se agitan a fondo, y la mezcla resultante se vierte en moldes que se han pulverizado con un recubrimiento antiadherente y se enfrían para producir pastillas de 50 mg. Las pastillas se ranuran para permitir fácilmente la dosificación dividida (por ejemplo, la mitad). Los ODT se proporcionan a sujetos que padecen síntomas subclínicos relacionados con la menstruación. Los sujetos pueden administrarse de 1/2 a 2 comprimidos una, dos o tres veces al día tras la aparición de los síntomas. Los sujetos con síntomas subclínicos relacionados con la menstruación experimentan una reducción en la ansiedad, la rabia y/o la disforia. Además, los sujetos pueden experimentar un aumento en la claridad mental.

#### **Ejemplo 3. S-(+)-ketamina de uso intranasal para el tratamiento de PMDD.**

Se mezclan clorhidrato de S-(+)-ketamina enantioméricamente puro (eq. 150 mg/ml) y un potenciador de penetración (10 mg/ml) (por ejemplo, ácido tauroursodeoxicólico) con agua y el pH de la mezcla resultante se ajusta con NaOH 1 N a un pH de aproximadamente 4,51. Los sujetos que padecen trastorno disfórico premenstrual

(PMDD) están provistos de una pulverización nasal configurada para administrar una dosis de 0,2 ml por pulverización a una fosa nasal del sujeto (30 mg por dosis). Los sujetos pueden administrarse de 1 a 4 dosis intranasales diariamente tras la aparición de los síntomas. Las dosis pueden administrarse por la noche para no interferir con la funcionalidad del sujeto. Los sujetos con PMDD experimentan una reducción en la ansiedad, la rabia y/o la disforia. Además, los sujetos pueden experimentar un aumento en la claridad mental.

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de un síntoma relacionado con la menstruación en un sujeto que lo necesita, en el que dicho síntoma relacionado con la menstruación se selecciona de entre cambios de humor, disforia, negativismo, capacidades mentales disminuidas, ansiedad, irritabilidad e ira; en el que el síntoma está provocado por el síndrome premenstrual (PMS) o el trastorno disfórico premenstrual (PMDD), y en el que se administra al sujeto una dosis diaria promedio de 1 mg a 500 mg de ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma relacionado con la menstruación está provocado por PMS.
- 15 3. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma relacionado con la menstruación está provocado por PMDD.
- 20 4. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que se administra al sujeto una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg de S-(+)-ketamina enantioméricamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 25 5. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que se administra al sujeto una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg de R-(-)-ketamina enantioméricamente pura, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 30 6. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que se administra al sujeto una dosis diaria promedio de 10 mg a 200 mg de ketamina racémica, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 35 7. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que la ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra por vía sublingual.
8. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma relacionado con la menstruación es cambios de humor y el tratamiento mejora los cambios de humor.
9. Ketamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma relacionado con la menstruación es irritabilidad.
10. Ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso según la reivindicación 1, en la que el síntoma relacionado con la menstruación es ira.