

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 988 546**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.08.2021 PCT/EP2021/073189**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2022 WO22043227**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2021 E 21769080 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024 EP 4138818**

54 Título: **Formulación inyectable**

30 Prioridad:

28.08.2020 GB 202013571
28.08.2020 US 202017006115

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2024

73 Titular/es:

CYBIN UK LTD (100.0%)
50 Featherstone Street
London EC1Y 8RT, GB

72 Inventor/es:

LAYZELL, MARIE CLAIRE y
RENNIE, JAMES MAXWELL

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

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

ES 2 988 546 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

Formulación inyectable

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, métodos para su producción y usos de las mismas. Las formulaciones farmacéuticas comprenden una sal fumarato de dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, un amortiguador, que está separado de la sal, y agua. Las formulaciones tienen valores de pH desde $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$ y osmolalidades de $250 \pm 5\%$ a $350 \pm 5\%$ mOsm/Kg. Opcionalmente, tales formulaciones son adecuadas para inyección, siendo tanto estables como clínicamente aceptables, y tienen usos potenciales en el tratamiento de trastornos psiquiátricos o neurológicos.

10 Antecedentes de la invención

Los psicodélicos clásicos han demostrado ser prometedores en el tratamiento de trastornos psiquiátricos en los estudios preclínicos y clínicos (Carhart-Harris and Goodwin, *Neuropsychopharmacology* 42, 2105-2113 (2017)). En particular, la psilocibina ha demostrado una mejora significativa en una variedad de escalas de calificación de depresión y ansiedad en estudios aleatorizados doble ciego (Griffiths et al. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197 (2016)).

20 También se sabe que la N,N-dimetiltriptamina (DMT) tiene valor terapéutico como psicodélico de acción corta. Una revisión de la investigación sobre la biosíntesis y el metabolismo de la DMT en el cerebro y los tejidos periféricos, los métodos y resultados para la detección de la DMT en los fluidos corporales y el cerebro, los nuevos sitios de acción de la DMT y nuevos datos sobre los posibles papeles fisiológicos y terapéuticos de la DMT se proporciona en S. A. Barker in *Front. Neurosci.*, 12, 536, 1-17 (2018). En esta revisión, se describe que la DMT tiene un posible papel terapéutico en el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos por abuso de sustancias.

25 La inyección de soluciones salinas de sales de fumarato de DMT en voluntarios humanos se describe en C. Timmermann et al., *Sci. Rep.*, 9, 16324 (2019) y en Strassman et al., *Archives of General Psychiatry*, 51(2) (1994). El efecto del fumarato de DMT en el espectro de potencia y la diversidad de señales de la actividad cerebral humana se registró mediante EEG multivariante y se comparó con los resultados obtenidos con la inyección de un placebo (solución salina). Se encontró que, en relación con los resultados obtenidos con el placebo, el fumarato de DMT suprimió la potencia alfa y normalizó/aumentó la potencia delta y theta. La potencia alfa se ha relacionado con el funcionamiento psicológico de alto nivel, el procesamiento predictivo de arriba hacia abajo y la conectividad de retroalimentación relacionada, mientras que la potencia theta y delta se asocia clásicamente con los sueños del sueño REM y los estados "visionarios" relacionados.

30 Se describe que estos resultados relacionan la inyección de fumarato de DMT con la experiencia de sentirse profundamente inmerso en un mundo completamente diferente.

35 Según la base de datos del metaboloma humano (HMDB), la dimetiltriptamina se degrada con relativa rapidez en solución (véase específicamente <http://www.hmdb.ca/metabolites/HMDB0005973>). En consecuencia, existe una necesidad en la técnica de soluciones inyectables de DMT que sean estables durante períodos de tiempo más prolongados y que sean clínicamente aceptables. La presente invención aborda esta necesidad.

Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones.

40 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas, opcionalmente adecuadas para inyección, que comprenden una sal de fumarato de dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, un compuesto, un amortiguador, que está separado de la sal, y agua, en la que las formulaciones tienen valores de pH desde $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$ y osmolalidades típicas de $250 \pm 5\%$ a $350 \pm 5\%$ mOsm/Kg. El suero sanguíneo humano tiene un pH de aproximadamente 7.4 (por lo general oscila entre 7.35 y 7.45, véase G. K. Shwalfenberg, *J. Environ. Public Health*, 2012; 2012:727630), y la formulación de referencia obvia de sales de compuestos de dimetiltriptamina opcionalmente sustituidos es isotónica con un pH de 7.4. Se ha descubierto que las formulaciones descritas en la técnica anterior o adaptadas a partir de ella tienen una vida útil no óptima cuando se almacenan en condiciones ambientales. La presente invención aborda este problema de proporcionar formulaciones farmacéuticas, opcionalmente adecuadas para inyección, con productos de degradación sustancialmente reducidos en comparación con las formulaciones conocidas cuando se almacenan en condiciones de estrés. Esto es indicativo de una vida útil mejorada con respecto a tales formulaciones farmacéuticas descritas en la técnica anterior.

55 De acuerdo con lo anterior, vista desde un primer aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica, opcionalmente adecuada para inyección, que comprende una sal de fumarato de dimetiltriptamina opcionalmente sustituida con deuterio; un amortiguador, que está separado de la sal; y agua,

en la que la formulación tiene un pH de $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$ y una osmolalidad de $250 \pm 5\%$ a $350 \pm 5\%$ mOsm/Kg.

5 Vista desde un segundo aspecto, la divulgación describe un kit adecuado para preparar una formulación del primer aspecto, comprendiendo dicho kit una sal de fumarato de dimetilriptamina opcionalmente sustituida con deuterio; y un amortiguador, que está separado de la sal.

Vista desde un tercer aspecto, la invención proporciona un método de preparación de una formulación farmacéutica del primer aspecto, que comprende poner en contacto la sal, el amortiguador, el agua y, opcionalmente, un agente de tonicidad. En algunas realizaciones, la formulación o composición del primer y segundo aspecto comprende un agente de tonicidad.

10 Debido a la inestabilidad de la dimetilriptamina en solución, las soluciones que comprenden dimetilriptamina generalmente se preparan inmediatamente antes o cerca del momento de uso, es decir, se evita el almacenamiento de soluciones de dimetilriptamina. Alternativamente, las soluciones de dimetilriptamina se congelan. Los inventores han descubierto que cuando se utiliza un amortiguador, que está separado de la sal, las formulaciones resultantes son más estables que las formulaciones preparadas sin un amortiguador
15 separado de la sal. Además, cuando se utiliza un recipiente adaptado para evitar la penetración de la luz ultravioleta, las formulaciones resultantes son más estables que las almacenadas en recipientes que permiten la penetración de la luz ultravioleta.

20 Vista desde un cuarto aspecto, por lo tanto, la presente divulgación describe el uso de un amortiguador para mejorar la degradación de una formulación farmacéutica inyectable de una sal de fumarato de dimetilriptamina opcionalmente sustituida con deuterio.

Vista desde un quinto aspecto, la invención proporciona una formulación del primer aspecto para su uso en terapia.

Vista desde un sexto aspecto, la invención proporciona una formulación del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno psiquiátrico o neurológico en un paciente.

25 Aspectos y realizaciones adicionales de la presente invención serán evidentes a partir de la discusión que sigue a continuación.

Descripción detallada de la invención

A lo largo de esta memoria descriptiva, uno o más aspectos de la invención pueden combinarse con una o más características descritas en la memoria descriptiva para definir realizaciones distintas de la invención.

30 En la siguiente discusión, se hace referencia a una serie de términos, que deben entenderse con los significados que se proporcionan a continuación, a menos que un contexto indique expresamente lo contrario. La nomenclatura utilizada en el presente documento para definir compuestos, en particular los compuestos descritos en el presente documento, pretende estar de acuerdo con las reglas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) para compuestos químicos, específicamente el "IUPAC Compendium of
35 Chemical Terminology (Gold Book)" (véase A. D. Jenkins et al., Pure & Appl. Chem., 1996, 68, 2287-2311). Para evitar dudas, si una regla de la organización IUPAC es contraria a una definición proporcionada en el presente documento, prevalecerá la definición proporcionada en el presente documento.

Las referencias en el presente documento al singular de un sustantivo abarcan el plural del sustantivo, y viceversa, a menos que el contexto implique lo contrario.

40 A lo largo de esta memoria descriptiva, la palabra "comprender", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", se entenderá que implican la inclusión de un elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos indicados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos.

45 El término "que consiste" o variantes del mismo debe entenderse que implica la inclusión de un elemento, número entero o paso, o grupo de elementos, números enteros o pasos determinados, y la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o paso o grupo de elementos, números enteros o pasos.

50 El término "aproximadamente" que se utiliza en el presente documento, al calificar un número o valor, se utiliza para referirse a valores que se encuentran dentro de un margen de $\pm 5\%$ del valor especificado. Por ejemplo, si se especifica un intervalo de pH de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 6.5, se incluyen valores de pH de 3.3 a 6.8.

Las formulaciones de la invención son útiles en terapia y pueden administrarse a un paciente que las necesite. Como se utiliza en el presente documento, el término "paciente" se refiere preferiblemente a un mamífero. Por lo general, el mamífero es un ser humano, pero también puede referirse a un mamífero doméstico. El término no abarca a los mamíferos de laboratorio.

El término "tratamiento" define el tratamiento terapéutico de un paciente, con el fin de reducir o detener la tasa de progresión de un trastorno, o para mejorar o curar el trastorno. También se incluye la profilaxis de un trastorno como resultado del tratamiento. Las referencias a la profilaxis no pretenden en el presente documento exigir la prevención completa de un trastorno: su desarrollo puede, en cambio, verse obstaculizado mediante el tratamiento de acuerdo con la invención. Por lo general, el tratamiento no es profiláctico y la formulación se administra a un paciente que tiene un trastorno diagnosticado o sospechado.

Según se entiende en la técnica, los trastornos psiquiátricos o neurológicos son trastornos que pueden estar asociados con uno o más deterioros cognitivos. Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno psiquiátrico' es un síndrome o patrón conductual o psicológico clínicamente significativo que se presenta en un individuo y que está asociado con una angustia presente (por ejemplo, un síntoma doloroso) o discapacidad (es decir, deterioro en una o más áreas importantes del funcionamiento) o con un riesgo significativamente mayor de sufrir muerte, dolor, discapacidad o una pérdida importante de libertad.

Los criterios diagnósticos de los trastornos psiquiátricos o neurológicos a los que se hace referencia en el presente documento se proporcionan en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5).

Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno obsesivo-compulsivo' (OCD) se define por la presencia de obsesiones o compulsiones, pero comúnmente ambas. Los síntomas pueden causar un deterioro funcional significativo y/o angustia. Una obsesión se define como un pensamiento, imagen o impulso intrusivo no deseado que entra repetidamente en la mente de la persona. Las compulsiones son conductas o actos mentales repetitivos que la persona se siente impulsada a realizar. Por lo general, el OCD se manifiesta como una o más obsesiones, que impulsan la adopción de una compulsión. Por ejemplo, una obsesión con los gérmenes puede impulsar una compulsión por limpiar o una obsesión con la comida puede impulsar una compulsión por comer en exceso, comer muy poco o vomitar después de comer (es decir, una obsesión con la comida puede manifestarse como un trastorno alimentario). Una compulsión puede ser manifiesta y observable por otros, tal como comprobar que una puerta esté cerrada, o un acto mental encubierto que no puede observarse, tal como repetir una determinada frase en la mente.

La invención proporciona una formulación o kit según el primer y segundo aspecto de la invención para su uso en un método para tratar un trastorno alimentario. El término "trastorno alimentario" incluye anorexia nerviosa, bulimia y trastorno por atracón (BED). Los síntomas de anorexia nerviosa incluyen comer muy poco y/o hacer demasiado ejercicio para mantener el peso lo más bajo posible. Los síntomas de bulimia incluyen comer mucha comida en un período de tiempo muy corto (es decir, atracones) y luego vomitar deliberadamente, usar laxantes, comer muy poco y/o hacer demasiado ejercicio para evitar el aumento de peso. Los síntomas de BED incluyen comer regularmente grandes porciones de comida hasta sentirse incómodamente lleno y, en consecuencia, sentirse molesto o culpable.

Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno depresivo' incluye el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente, el trastorno bipolar, la depresión bipolar y la depresión en pacientes terminales.

Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno depresivo mayor' (MDD, también denominado depresión mayor o depresión clínica) se define como la presencia de cinco o más de los siguientes síntomas durante un período de dos semanas o más (también denominado en el presente documento 'episodio depresivo mayor'), la mayor parte del día, casi todos los días:

- estado de ánimo deprimido, tal como sentirse triste, vacío o lloroso (en niños y adolescentes, el estado de ánimo deprimido puede manifestarse como irritabilidad constante);
- interés significativamente reducido o falta de placer en todas o la mayoría de las actividades;
- pérdida significativa de peso sin hacer dieta, aumento de peso o disminución o aumento del apetito (en niños, no aumentar de peso como se esperaba);
- insomnio o mayor deseo de dormir;
- inquietud o comportamiento lento que puede ser observado por otras personas;
- fatiga o pérdida de energía;
- sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada;
- dificultad para tomar decisiones, o dificultad para pensar o concentrarse;
- pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o un intento de suicidio.

Al menos uno de los síntomas debe ser un estado de ánimo depresivo o una pérdida de interés o placer.

El trastorno depresivo persistente, también conocido como distimia, se define como un paciente que presenta las dos características siguientes:

5 A. tiene un estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo casi todos los días durante al menos dos años. Los niños y adolescentes pueden tener un estado de ánimo irritable y el período de tiempo es de al menos un año.

B. Cuando una persona está deprimida, experimenta al menos dos de los siguientes síntomas:

- Comer en exceso o perder el apetito.
- Dormir demasiado o tener dificultad para dormir.
- Fatiga, falta de energía.
- 10 • Baja autoestima.
- Dificultad para concentrarse o tomar decisiones.

Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento' describe el MDD que no logra una respuesta adecuada a un tratamiento adecuado con tratamiento estándar.

15 Como se utiliza en el presente documento, el 'trastorno bipolar' también conocido como enfermedad maniaco-depresiva, es un trastorno que provoca cambios inusuales en el estado de ánimo, la energía, los niveles de actividad y la capacidad para realizar las tareas cotidianas.

20 Existen dos subcategorías definidas del trastorno bipolar; todas ellas implican cambios claros en el estado de ánimo, la energía y los niveles de actividad. Estos estados de ánimo varían desde períodos de comportamiento extremadamente "animado", eufórico y lleno de energía (conocidos como episodios maníacos, y definidos más adelante) hasta períodos muy tristes, "deprimidos" o desesperanzados (conocidos como episodios depresivos). Los períodos maníacos menos graves se conocen como episodios hipomaníacos.

25 Trastorno bipolar I - se define por episodios maníacos que duran al menos 7 días o por síntomas maníacos tan graves que la persona necesita atención hospitalaria inmediata. Normalmente, también se presentan episodios depresivos que por lo general duran al menos dos semanas. También son posibles los episodios de depresión con características mixtas (que presentan síntomas depresivos y maníacos al mismo tiempo).

Trastorno bipolar II – se define por un patrón de episodios depresivos y episodios hipomaníacos, pero no los episodios maníacos completos descritos anteriormente.

30 Como se utiliza en el presente documento, 'depresión bipolar' se define como un individuo que experimenta síntomas depresivos con un episodio previo o coexistente de síntomas maníacos, pero que no cumple los criterios clínicos del trastorno bipolar.

Como se utiliza en el presente documento, el término 'trastorno de ansiedad' incluye el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de estrés postraumático.

35 El término 'trastorno de ansiedad generalizada' (GAD) utilizado en el presente documento hace referencia a un trastorno crónico caracterizado por una ansiedad prolongada que no se centra en ningún objeto o situación en particular. Quienes padecen GAD experimentan miedo y preocupación persistentes e inespecíficos y se preocupan excesivamente por cuestiones cotidianas. El GAD se caracteriza por una preocupación excesiva crónica acompañada de tres o más de los siguientes síntomas: inquietud, fatiga, problemas de concentración, irritabilidad, tensión muscular y alteración del sueño.

40 La 'fobia' se define como un miedo persistente a un objeto o situación que la persona afectada intenta evitar con todas sus fuerzas, por lo general de forma desproporcionada en relación con el peligro real que supone. Si el objeto o situación temidos no pueden evitarse por completo, la persona afectada los soportará con una angustia marcada y una interferencia significativa en sus actividades sociales o laborales.

45 Un paciente que sufre un 'trastorno de pánico' se define como aquel que experimenta uno o más ataques breves (también denominados ataques de pánico) de intenso terror y aprensión, a menudo caracterizados por temblores, confusión, mareos, náuseas y/o dificultad para respirar. Un ataque de pánico se define como un miedo o malestar que surge de repente y alcanza su punto máximo en menos de diez minutos.

50 El 'trastorno de ansiedad social' se define como un miedo intenso y una tendencia a evitar el escrutinio público negativo, la vergüenza pública, la humillación o la interacción social. La ansiedad social suele manifestarse con síntomas físicos específicos, como rubor, sudoración y dificultad para hablar.

El ‘trastorno de estrés postraumático’ (PTSD) es un trastorno de ansiedad que surge a raíz de una experiencia traumática. El estrés postraumático puede ser consecuencia de una situación extrema, tal como un combate, un desastre natural, una violación, una situación de toma de rehenes, un abuso infantil, el acoso escolar o incluso un accidente grave. Los síntomas más comunes son la hipervigilancia, los flashbacks, las conductas de evitación, la ansiedad, la ira y la depresión.

Como se utiliza en el presente documento, el término “depresión posparto” (PPD, también conocida como depresión posnatal) es una forma de depresión que experimenta cualquiera de los padres de un bebé recién nacido. Los síntomas por lo general aparecen dentro de las 4 semanas posteriores al nacimiento del bebé y suelen incluir tristeza extrema, fatiga, ansiedad, pérdida de interés o placer en pasatiempos y actividades, irritabilidad y cambios en los patrones de sueño o alimentación.

Como se utiliza en el presente documento, el término ‘abuso de sustancias’ significa un uso pautado de una droga en el que el usuario consume la sustancia en cantidades o con métodos que son perjudiciales para sí mismo o para otros.

Como se utiliza en el presente documento, el término ‘trastorno de abulia’ se refiere a un trastorno que incluye como síntoma la disminución de la motivación para iniciar y realizar actividades autodirigidas y con un propósito.

La invención proporciona una formulación farmacéutica, opcionalmente adecuada para inyección, que comprende una sal de fumarato de dimetilriptamina (DMT) opcionalmente sustituida con deuterio; un amortiguador, que está separado de la sal, y agua, en la que la formulación tiene un pH de $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$ y una osmolalidad de $250 \pm 5\%$ a $350 \pm 5\%$ mOsm/Kg.

Los inventores han descubierto que la formulación es sorprendentemente más estable que las formulaciones preparadas a un pH más alto (específicamente aquellas preparadas a un pH que coincide con el del suero sanguíneo humano, es decir, a un pH de aproximadamente 7.4). La mayor estabilidad de la formulación de la invención en relación con la formulación de referencia se analiza con más detalle en la sección de ejemplos.

La osmolalidad se define formalmente como el cociente del logaritmo natural negativo de la actividad racional del agua y la masa molar del agua, como se representa mediante la fórmula:

$$\text{osmolalidad} = \frac{-\ln a_w}{18.015}; a_w = \frac{p}{p^*}$$

donde p es la presión de vapor parcial del agua en la solución y p^* es la presión de vapor parcial del agua pura. En términos más simples, la osmolalidad es el número de partículas osmóticamente activas (el número de partículas de soluto) en 1 kg de una solución. De este modo, la osmolalidad es una función solo del número de partículas y no está relacionada con el peso molecular, el tamaño, la forma o la carga de las partículas (véase D. K. Faria et al., M. E. Mendes y N. M. Sumita, J. Bras. Patol. Med. Lab., 53, 1, 38-45 (2017) para una revisión de la medición de la osmolalidad sérica). Por ejemplo, un mol de una sustancia no disociable (por ejemplo, DMT como base libre) disuelto en 1 kg de agua tiene una osmolalidad de 1 Osm/kg (1000 mOsm/kg), mientras que un mol de una sustancia que se disocia en dos especies separadas en solución (por ejemplo, fumarato de DMT) disuelto en 1 kg de agua tiene una osmolalidad de 2 Osm/kg (2000 mOsm/kg).

Cuando una primera solución se define en el presente documento como isotónica con una segunda solución, las soluciones tienen la misma osmolalidad. Por ejemplo, cuando una formulación se define como isotónica con suero sanguíneo humano, la formulación tiene la misma osmolalidad que el suero sanguíneo humano. El suero sanguíneo humano por lo general tiene una osmolalidad de aproximadamente 275 a aproximadamente 300 mOsm/Kg (L. Hooper et al., BMJ Open, 2015; 5(10): e008846).

La formulación (es decir, de la invención) es opcionalmente adecuada para inyección, lo que significa que cumple con los requisitos de la farmacopea en cuanto a esterilidad, contaminantes y pirógenos (véase, por ejemplo, The United States Pharmacopeial Convention, General Requirements / (1) Injections, page 33). A veces, la formulación contiene inhibidores del crecimiento de microorganismos (por ejemplo, conservantes antimicrobianos) y/o antioxidantes.

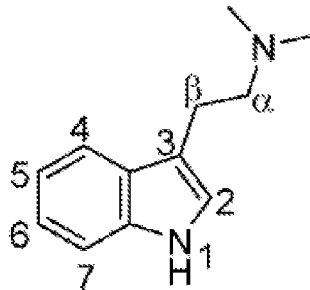
Las formulaciones adecuadas para inyección tienen un pH de aproximadamente 3 a 9 y una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 600 mOsm/Kg. I. Usach et al. en Adv. Ther., 36, 2986-2996 (2019) informan que los valores de pH superiores a 9 se relacionan con la necrosis tisular (muerte de células dentro del tejido), mientras que se informa que los valores inferiores a 3 causan dolor y flebitis (inflamación de las venas). También se informa que los valores de osmolalidad superiores a 600 mOsm/Kg causan dolor. El pH y la osmolalidad de la formulación de la invención se encuentran dentro de los intervalos que se informa que son adecuados para inyección.

La formulación comprende una sal de fumarato de DMT opcionalmente sustituida con deuterio, denominada en el presente documento como "el compuesto de DMT". Las formulaciones de acuerdo con esta invención pueden comprender uno o más de un compuesto de DMT. Para evitar dudas, las formulaciones comprenden una sal de DMT opcionalmente sustituida cuando comprenden iones de DMT opcionalmente sustituida e iones que contrarrestan la carga de los iones de DMT opcionalmente sustituidos (contraiones). De acuerdo con lo anterior, la sal de DMT opcionalmente sustituida dentro de la formulación puede formarse, por ejemplo, poniendo en contacto DMT opcionalmente sustituido como una base libre con una solución acuosa que comprende un exceso del amortiguador en relación con la cantidad molar de DMT opcionalmente sustituida.

El compuesto DMT se sustituye opcionalmente con deuterio, en el que un átomo de deuterio es un átomo de hidrógeno con un neutrón adicional.

En algunas realizaciones, el compuesto de dimetilriptamina está opcionalmente sustituido con deuterio en una o más posiciones seleccionadas entre los átomos de carbono α , β y dimetilo. En otras realizaciones, el compuesto de dimetilriptamina está opcionalmente sustituido en una o más posiciones seleccionadas entre los átomos de carbono α y β , tal como el carbono α .

Para evitar dudas, las posiciones α y β de la sal de DMT opcionalmente sustituida se refieren a las posiciones etiquetadas en la estructura a continuación (sustitución no mostrada).



La formulación comprende un amortiguador, que está separado de la sal, es decir, el amortiguador no es simplemente un contraión del DMT opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando la sal es fumarato de dimetilriptamina (es decir, la sal de ácido fumárico de dimetilriptamina), se requiere una cantidad del amortiguador que supere el amortiguador proporcionado por el fumarato. El término "amortiguador" es bien conocido en la técnica y se refiere a una sustancia química que, al incluirse en una formulación, resiste un cambio de pH al agregar ácido o base a la formulación. Dentro de una formulación, un amortiguador comprende un ácido débil y su base conjugada. Un amortiguador adecuado comprende un ácido con un valor de pKa que se encuentra dentro de ± 1 del pH deseado de la formulación. Por ejemplo, si el pH deseado de la formulación es de aproximadamente 4.0, un amortiguador adecuado comprende un ácido débil con un valor de pKa de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 5.0. Si el ácido de un amortiguador tiene más de un valor de pKa (es decir, cada molécula del ácido es capaz de donar más de un protón), para que el amortiguador sea adecuado, al menos uno de los valores de pKa se encuentra dentro del intervalo de pH deseado.

El ácido débil y la base conjugada del amortiguador están en equilibrio entre sí. De acuerdo con el principio de Le Chatelier (si se aplica una restricción (tal como un cambio en la concentración de un reactivo) a un sistema en equilibrio, el equilibrio se desplazará para contrarrestar el efecto de la restricción), la adición de ácido o base a la formulación desplaza la posición de equilibrio a favor de la base conjugada o el ácido débil, respectivamente. En consecuencia, la concentración de protones libres en la formulación (y, de este modo, el pH) permanece relativamente inalterada.

Como se describió anteriormente, la formulación de la invención tiene un pH de $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$. En algunas realizaciones, el amortiguador comprende una sal de acetato y ácido acético (pKa = 4.75); una sal de citrato y ácido cítrico (pKa = 3.13, 4.76 y 6.40); una sal de ascorbato y ácido ascórbico (pKa = 4.17 y 11.6); una sal de benzoato y ácido benzoico (pKa = 4.20); una sal de fosfato y ácido fosfórico (pKa = 2.14, 7.20 y 12.37); una sal de oxalato y ácido oxálico (pKa = 1.25 y 4.14); o una sal de formiato y ácido fórmico (pKa = 3.75). Los valores de pKa citados en el presente documento son los informados a 25 °C en agua. Por lo general, el amortiguador comprende solo uno de los pares enumerados anteriormente, es decir, un ácido y su base conjugada.

En algunas realizaciones, el amortiguador comprende una sal de acetato y ácido acético; una sal de citrato y ácido cítrico; una sal de ascorbato y ácido ascórbico; una sal de benzoato y ácido benzoico; o una sal de fosfato y ácido fosfórico.

En algunas realizaciones, el pH de la formulación es desde $3.75 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$, tal como desde $3.75 \pm 5\%$ a $5.75 \pm 5\%$. A menudo, el pH de la formulación es desde $3.75 \pm 5\%$ a $4.25 \pm 5\%$, por lo general $4.0 \pm 5\%$.

En tales realizaciones, el amortiguador a menudo comprende una sal de acetato y ácido acético; una sal de citrato y ácido cítrico; una sal de ascorbato y ácido ascórbico; una sal de benzoato y ácido benzoico; una sal de oxalato y ácido oxálico; o una sal de formiato y ácido fórmico. A veces, el amortiguador comprende una sal de acetato y ácido acético; una sal de citrato y ácido cítrico; una sal de ascorbato y ácido ascórbico; o una sal de benzoato y ácido benzoico.

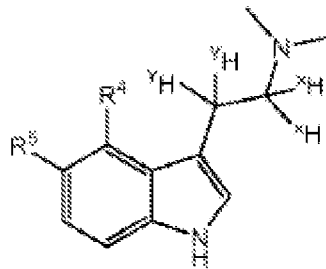
En algunas realizaciones, el amortiguador comprende una sal de acetato y ácido acético, a menudo acetato de sodio y ácido acético, o acetato de potasio y ácido acético.

La concentración del amortiguador dentro de la formulación es por lo general lo suficientemente grande como para resistir un cambio significativo del pH de la formulación durante el almacenamiento de la formulación durante dos semanas (es decir, el pH por lo general fluctúa menos de aproximadamente 0.1 unidad de pH), y es lo suficientemente pequeña como para que la osmolalidad de la formulación se encuentre dentro del intervalo deseado. El experto en la técnica es capaz de evaluar concentraciones adecuadas del amortiguador y lograr esto. A menudo, la concentración del amortiguador es desde aproximadamente 15 mM a aproximadamente 75 mM, tal como aproximadamente 20 mM a aproximadamente 30 mM. En algunas realizaciones, la concentración del amortiguador es de aproximadamente 25 mM.

Como se describió anteriormente, la formulación comprende una sal de fumarato de DMT opcionalmente sustituida con deuterio.

La sal comprende ácido fumárico y el compuesto DMT. Un ejemplo de una sal que comprende un ácido y un compuesto DMT es el fumarato de dimetiltriptamina, que es la sal de ácido fumárico de la dimetiltriptamina. P. H. Stahl and C. G. Wermuth ofrecen una descripción general de las sales farmacéuticas y los ácidos que las componen en Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002.

En algunas realizaciones, la sal comprende ácido fumárico y un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que:

R⁴ y R⁵ son ambos H y cada ^XH y cada ^YH se seleccionan independientemente entre H y D.

En algunas realizaciones, R⁴ y R⁵ son ambos H. En estas realizaciones, la dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, es una cualquiera o una combinación de N,N-dimetiltriptamina, α -monodeutero-N,N-dimetiltriptamina, α,α -dideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,β -dideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,α,β -trideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,β,β -trideutero-N,N-dimetiltriptamina y $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradideutero-N,N-dimetiltriptamina. A menudo, la dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, es N,N-dimetiltriptamina.

En algunas realizaciones, R⁴, R⁵ y cada ^YH son H y cada ^XH se selecciona independientemente entre H y D. En estas realizaciones, la dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, es una cualquiera o una combinación de N,N-dimetiltriptamina, α -monodeutero-N,N-dimetiltriptamina y α,α -dideutero-N,N-dimetiltriptamina.

Los compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuterados y parcialmente deuterados se pueden sintetizar siguiendo los esquemas de reacción (esquemas de síntesis) proporcionados en los esquemas 1 y 2 a continuación. La química representada en los esquemas fue informada por PE Morris y C Chiao (Journal of Labelled Compounds And Radiopharmaceuticals, Vol. XXXIII, No. 6, 455-465 (1993)). Los compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuterados y parcialmente deuterados también se pueden sintetizar siguiendo el esquema de síntesis representado en el esquema 3.

En el presente documento, los términos compuestos de α,α -dideutero-N,N-dimetiltriptamina y compuestos de α -protio, α -deutero-N,N-dimetiltriptamina se denominan N,N-dimetiltriptamina deuterada (o completamente deuterada) y N,N-dimetiltriptamina parcialmente deuterada, respectivamente. De este modo, un compuesto de N,N-dimetiltriptamina deuterado (o completamente deuterado) se refiere estrictamente a un compuesto de N,N-

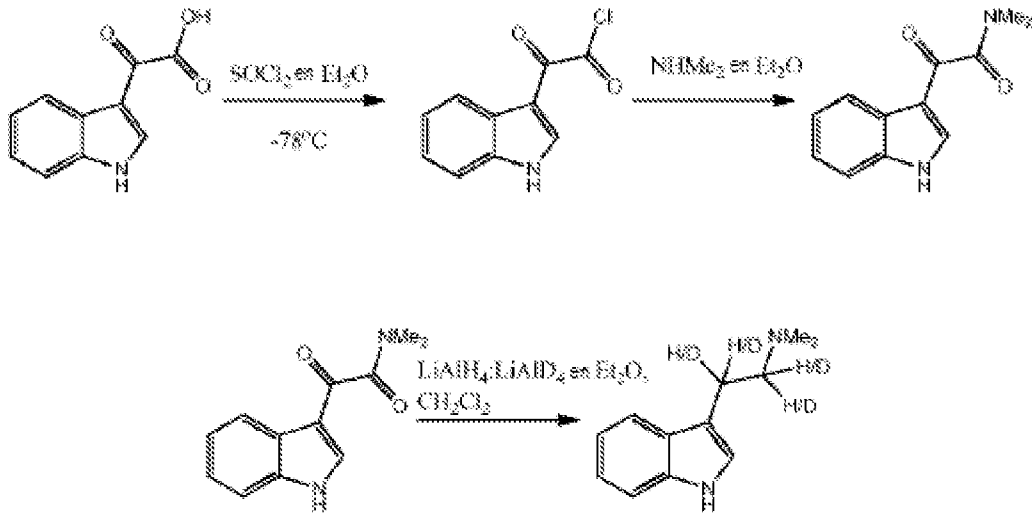
dimetilriptamina con ambos protones en la posición α sustituidos con átomos de deuterio. El término compuesto de N,N-dimetilriptamina parcialmente deuterado se refiere estrictamente a un compuesto de N,N-dimetilriptamina en el que uno de los dos protones en la posición α está sustituido con un átomo de deuterio. Un compuesto de N,N-dimetilriptamina deuterado en el presente documento es cualquier compuesto de N,N-dimetilriptamina sustituido con dos átomos de deuterio en la posición α , y un compuesto de N,N-dimetilriptamina parcialmente deuterado es cualquier compuesto de N,N-dimetilriptamina con un átomo de hidrógeno y un átomo de deuterio en la posición α .

5

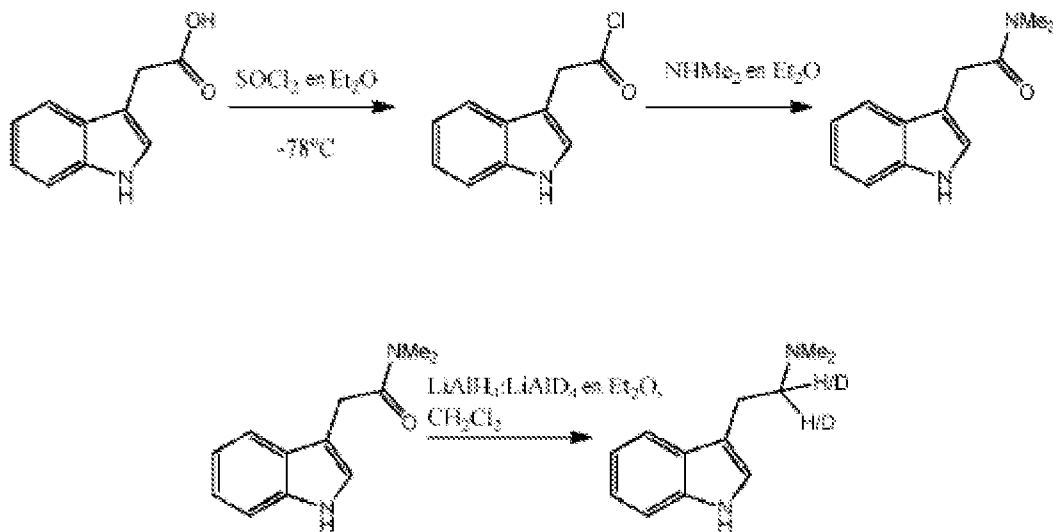
10

15

Si se desea, las composiciones que comprenden cantidades de N,N-dimetilriptamina y compuestos de N,N-dimetilriptamina deuterados, con las proporciones relativas de N,N-dimetilriptamina frente a compuestos de N,N-dimetilriptamina deuterados y compuestos de N,N-dimetilriptamina parcialmente deuterados, pueden controlarse variando la proporción de hidruro de litio y aluminio y deuteruro de litio y aluminio en el agente reductor. Debe entenderse que en tales composiciones, R⁴, R⁵ y cada ¹H son H y cada ²X se selecciona independientemente de H y D, es decir, el compuesto DMT es una cualquiera o una combinación de N,N-dimetilriptamina, α -monodeutero-N,N-dimetilriptamina y α,α -dideutero-N,N-dimetilriptamina. Las proporciones relativas se pueden variar además añadiendo uno o más de N,N-dimetilriptamina, α,α -dideutero-N,N-dimetilriptamina y $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetradeutero-N,N-dimetilriptamina a las composiciones descritas anteriormente.

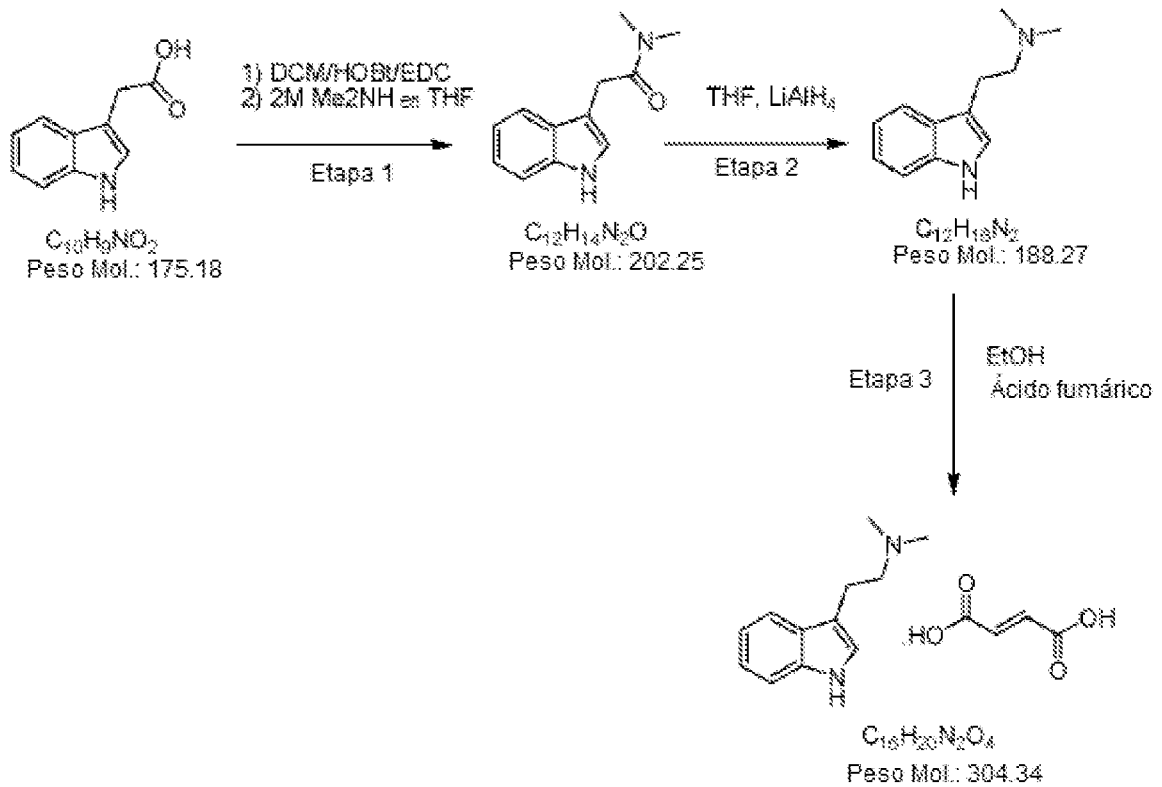


Esquema 1: Ruta de síntesis para la producción de compuestos de N,N-dimetilriptamina parcialmente deuterados



20

Esquema 2: Ruta de síntesis para la producción de compuestos de N,N-dimetilriptamina parcialmente deuterados



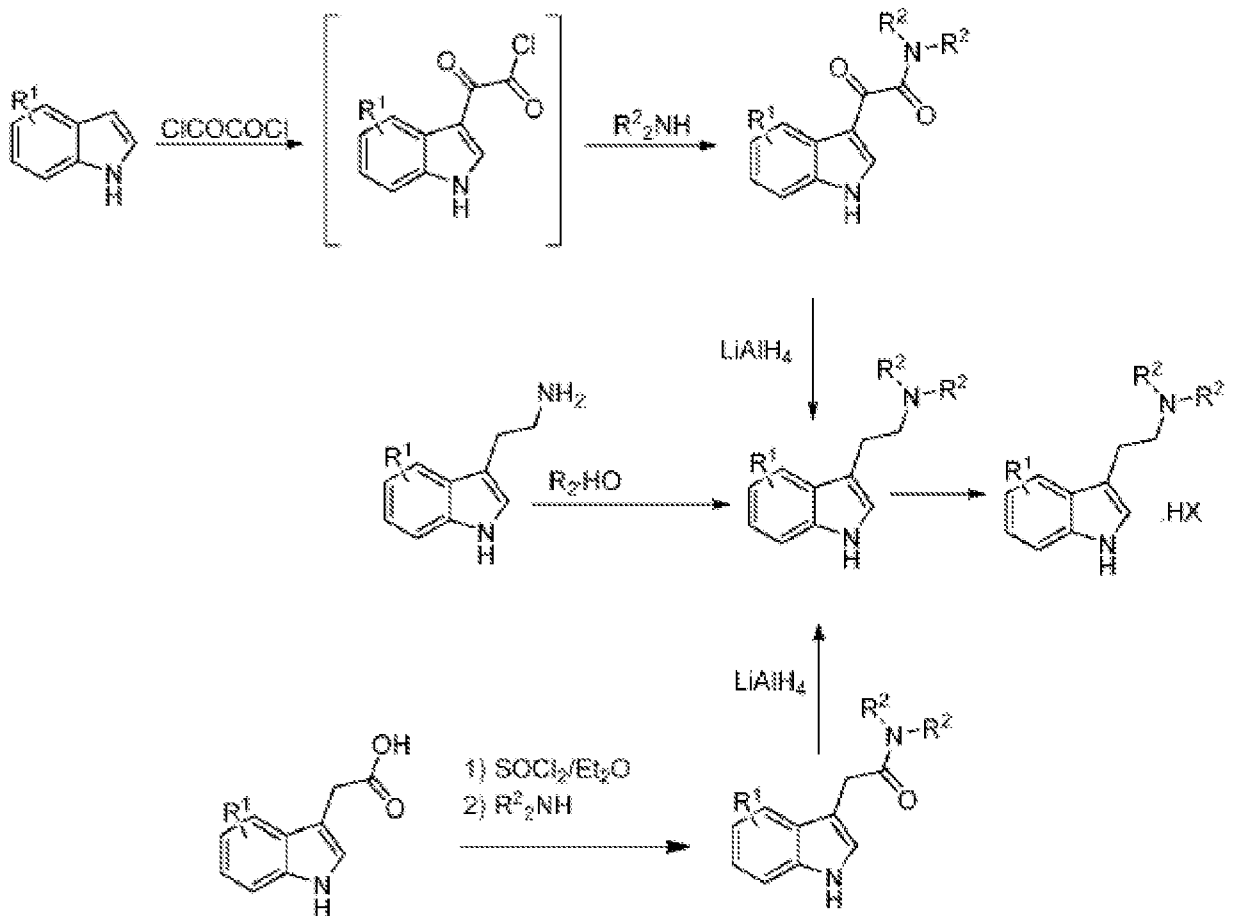
Esquema 3: Ruta de síntesis para la producción de compuestos de N,N-dimetiltriptamina parcialmente deuterados

5 La identificación de las composiciones resultantes del paso de reducción en los esquemas 1 y 2 se puede lograr, si se desea, mediante la separación cromatográfica de los componentes de las mezclas por medios convencionales a disposición del experto en la técnica en combinación con análisis espectroscópico y/o espectrométrico de masas.

10 Se pueden obtener composiciones alternativas mezclando N,N-dimetiltriptamina, obtenible mediante el esquema 1 o el esquema 2 cuando el agente reductor es exclusivamente hidruro de litio y aluminio, con un compuesto de N,N-dimetiltriptamina deuterado obtenible mediante el esquema 1 o el esquema 2 cuando el agente reductor es exclusivamente deuteruro de litio y aluminio.

15 Las composiciones descritas anteriormente pueden modificarse además mediante la adición de uno o más compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuterados o parcialmente deuterados. Las reservas de tales compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuterados o parcialmente deuterados pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de la separación cromatográfica descrita anteriormente.

El esquema 4 representa esquemas conocidos en la técnica para sintetizar compuestos DMT, en los que el sustituyente R¹ indica hidrógeno como se define en la fórmula I; cada R² es metilo y HX se refiere al ácido fumárico con el que los compuestos DMT descritos en el presente documento pueden formar sales.



Esquema 4: Ruta de síntesis para la producción de compuestos de N,N-dimetiltriptamina opcionalmente sustituidos

- 5 Si se desea, se pueden preparar mezclas de compuestos de fórmula I que comprenden proporciones controlables de DMT y DMT pero con α -mono- y/o α,α -di-deuteración reduciendo la 2-(3-indolil)-N,N-dimetilacetamida con una proporción deseada de hidruro de litio y aluminio y deuteruro de litio y aluminio.

Para obtener más detalles sobre la síntesis de dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, véase la sección de ejemplos en el presente documento.

La sal es de dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio y ácido fumárico.

- 10 De acuerdo con lo anterior, la sal puede comprender:

una cualquiera o una combinación de N,N-dimetiltriptamina, α -monodeutero-N,N-dimetiltriptamina, α,α -dideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,β -dideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,α,β -trideutero-N,N-dimetiltriptamina, α,β,β -trideutero-N,N-dimetiltriptamina y $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -tetraddeutero-N,N-dimetiltriptamina;

y ácido fumárico.

- 15 En algunas realizaciones, la sal es fumarato de DMT, es decir, comprende DMT y ácido fumárico.

- 20 La dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, puede tener una pureza de aproximadamente 80 a 100 %. A veces, la pureza es de aproximadamente 90 a 100 %, tal como desde aproximadamente 95 a 100 %. Por lo general, la dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, tiene una pureza desde aproximadamente 99 a 100 %, es decir, una pureza mayor o igual a 99 %. Los porcentajes de pureza en el presente documento se determinan mediante HPLC.

- 25 Resulta particularmente ventajoso preparar las formulaciones de la presente invención con una sustancia farmacéutica que comprende la dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio o sal fumarato de la misma con una pureza mayor que 99 %. Por sustancia farmacéutica se entiende, como se entiende en la técnica, un ingrediente activo destinado a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de una enfermedad o a afectar la estructura o cualquier

función del paciente en cuestión, pero no incluye intermediarios utilizados en la síntesis de tal ingrediente. Se entenderá que la sustancia farmacéutica puede comprender uno o más de tales ingredientes activos.

5 Las formulaciones elaboradas con una sustancia farmacéutica menos pura muestran mayores tasas de sustancias relacionadas, lo que es indicativo de una vida útil inferior. De acuerdo con lo anterior, las realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la presente invención comprenden una sustancia farmacéutica que comprende un compuesto de dimetilriptamina opcionalmente sustituido o una sal del mismo que tiene una pureza mayor o igual al 99 % cuando se mide por HPLC. Las realizaciones particularmente preferidas comprenden una sustancia farmacéutica que comprende un compuesto de dimetilriptamina opcionalmente sustituido o una sal del mismo que tiene una pureza mayor o igual al 99.5 %, incluso más preferiblemente al 99.7 %, e incluso más preferiblemente al 99.9 %, cuando se mide por HPLC. La concentración de la dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio dentro de la formulación puede ser cualquier concentración deseada, siempre que la osmolalidad de la formulación sea de $250 \pm 5 \%$ a $350 \pm 5 \%$ mOsm/Kg. El compuesto DMT puede estar en una concentración de $0.001 \pm 5 \%$ a $28 \pm 5 \%$ mg/mL, tal como $2.5 \pm 5 \%$ mg/mL a $28 \pm 5 \%$ mg/mL. De acuerdo con lo anterior, en algunas realizaciones, la formulación de la invención comprende la dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio en una concentración desde 2.5 mg/mL a 28 mg/mL, incluido cualquier valor entero dentro de este intervalo. Una concentración de 28 mg/mL de DMT proporciona aproximadamente 148 mOsm/kg (aproximadamente 296 mOsm/kg teniendo en cuenta los contraiones). Esto permite el suministro de 54 mOsm/kg adicionales por otros componentes de la formulación, tal como el amortiguador.

20 En algunas realizaciones, la concentración de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio dentro de la formulación, es de $2.5 \pm 5 \%$ mg/mL, lo que proporciona aproximadamente 13.2 mOsm/kg (aproximadamente 26.4 mOsm/kg teniendo en cuenta los contraiones).

25 Como se describió anteriormente, la formulación de la invención tiene una osmolalidad de $250 \pm 5 \%$ a $350 \pm 5 \%$ mOsm/Kg. Como se describió anteriormente, para ser inyectable, una formulación puede tener una osmolalidad de aproximadamente 250 a aproximadamente 600 mOsm/Kg. En algunas realizaciones, la osmolalidad de la formulación de la invención es de $275 \pm 5 \%$ a $325 \pm 5 \%$ mOsm/Kg, tal como de $280 \pm 5 \%$ a $310 \pm 5 \%$ mOsm/Kg. Por lo general, la osmolalidad de la formulación es de $295 \pm 5 \%$ a $305 \pm 5 \%$ mOsm/Kg. En algunas realizaciones, la formulación es isotónica con el suero sanguíneo humano.

30 A veces, la concentración de la sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio y amortiguador en la formulación da lugar a la osmolalidad deseada. Alternativamente, la osmolalidad deseada puede lograrse mediante la inclusión de uno o más agentes de tonicidad en la formulación. De este modo, en algunas realizaciones, la formulación comprende además un agente de tonicidad. Un agente de tonicidad se define en el presente documento como una sustancia química que, al incluirse en una formulación, aumenta la osmolalidad de la formulación. Como se describió anteriormente, la osmolalidad es el número de partículas osmóticamente activas (el número de partículas de soluto) en 1 kg de una solución. De este modo, una sustancia química que actúa como soluto cuando se incorpora a la formulación se encuentra dentro de la definición de un agente de tonicidad.

35 Si la formulación comprende además un agente de tonicidad, la concentración del agente de tonicidad depende de la concentración de otros componentes dentro de la formulación, tal como la dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio y amortiguador. Por ejemplo, cuando la formulación sin agente de tonicidad tiene una osmolalidad de $60 \pm 5 \%$ mOsm/kg, un agente de tonicidad (por ejemplo, 95 mM de cloruro de sodio) proporcionaría al menos $190 \pm 5 \%$ mOsm/kg. La inclusión de un agente de tonicidad suele ser preferible en formulaciones de baja concentración útiles para administración intravenosa, por ejemplo, en formulaciones que comprenden $2.5 \pm 5 \%$ mg/mL de la dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio. En formulaciones de mayor concentración, por ejemplo, las que comprenden la dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio en concentraciones mayores que $5 \pm 5 \%$ mg/mL, el agente de tonicidad puede ser menos preferible o estar ausente.

40 M. F. Powell, T. Nguyen y L. Baloian ofrecen una revisión de excipientes adecuados para administración parenteral (administración por otros medios que no sean la boca o el tubo digestivo) en PDA J. Pharm. Sci. Technol., 52, 238-311 (1998). Todos los excipientes solubles enumerados en este artículo de revisión que se pueden administrar por vía intravenosa, cuando se agregan a la formulación, contribuyen a la osmolalidad y, de este modo, se pueden considerar agentes de tonicidad.

45 En algunas realizaciones, el agente de tonicidad es uno cualquiera o una combinación seleccionada del grupo que consiste en cloruro de sodio; cloruro de potasio; dextrosa; glucosa; manitol; ácido fosfórico; lactosa; sorbitol; sacarosa; una sal de fosfato tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio; ácido acético; una sal de acetato tal como acetato de sodio, acetato de potasio o acetato de amonio; alanina; etanol; ácido cítrico; una sal de citrato tal como citrato de sodio o citrato de potasio; arginina; ácido ascórbico; una sal de ascorbato tal como ascorbato de potasio o ascorbato de sodio; alcohol bencílico; cloruro de calcio; creatinina; ácido edético; una sal de edetato tal como edetato de sodio o edetato de calcio; glicina; glicerol; histidina; ácido láctico; cloruro de magnesio; polietilenglicol; propilenglicol; bicarbonato de sodio; hidróxido de sodio; ácido clorhídrico; ácido

láctico; sales de lactato tales como lactato de potasio o lactato de sodio; ácido tartárico y sales de tartrato como el tartrato de sodio o el tartrato de potasio.

5 Algunos de los agentes de tonicidad enumerados anteriormente pueden utilizarse para amortiguar la formulación (por ejemplo, sal de acetato, ácido acético, sal de citrato, ácido cítrico, sal de ascorbato, ácido ascórbico, sal de fosfato, ácido fosfórico). Para evitar dudas, cuando se utiliza uno de los agentes de tonicidad enumerados anteriormente como amortiguador, no es también el agente de tonicidad definido, es decir, cuando la formulación comprende además un agente de tonicidad, el agente de tonicidad es diferente del amortiguador.

10 A menudo, el agente de tonicidad es uno cualquiera o una combinación de los seleccionados del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, glucosa, manitol, lactosa, sorbitol y sacarosa. Por lo general, el agente de tonicidad es cloruro de sodio.

En algunas realizaciones, la formulación comprende cloruro de sodio en una concentración de aproximadamente 120 mM a aproximadamente 140 mM, tal como aproximadamente 125 mM a aproximadamente 135 mM. A veces, la concentración de cloruro de sodio dentro de la formulación es de aproximadamente 130 mM.

15 En algunas realizaciones, la formulación consiste esencialmente en la sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, el amortiguador, agua y opcionalmente un agente de tonicidad. Con esto se quiere decir, por ejemplo, que se permite la presencia de componentes adicionales dentro de la formulación, siempre que las cantidades de tales componentes adicionales no afecten materialmente, de manera perjudicial, las características esenciales de la formulación. Dado que la intención detrás de la inclusión de la sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, el amortiguador, el agua y el agente de tonicidad opcional en la formulación es producir una formulación farmacéutica de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, opcionalmente adecuada para inyección y estable durante al menos varias semanas cuando se almacena, se entenderá que la inclusión de componentes que afecten materialmente, de manera perjudicial, la estabilidad de la formulación o su idoneidad para inyección (por ejemplo, su osmolalidad o pH),
20 están excluidos de la formulación. Por otra parte, se entenderá que se incluye la presencia de cualquier componente que no afecte materialmente, de manera perjudicial, la estabilidad de la formulación o su idoneidad para inyección. Tales componentes incluyen antioxidantes y conservantes antimicrobianos. Para una descripción general de los excipientes farmacéuticos y sus propiedades, incluidos aquellos con propiedades antioxidantes y antimicrobianas, véase P. J. Sheskey, W G Cook y C G Cable, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Eighth Edition, Pharmaceutical Press, Londres 2017.
25
30

Los antioxidantes comúnmente utilizados en formulaciones inyectables acuosas incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, metabisulfito de sodio y derivados de tiol.

35 Los conservantes antimicrobianos comúnmente utilizados en formulaciones inyectables incluyen metilparabeno (parahidroxibenzoato de metilo), etilparabeno (parahidroxibenzoato de etilo) y propilparabeno (parahidroxibenzoato de n-propilo), ácido benzoico, alcohol bencílico, clorobutanol, fenol y benzoato de sodio.

En determinadas realizaciones, la formulación consiste en las sales fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituidas con deuterio, el amortiguador, el agua y, opcionalmente, un agente de tonicidad, es decir, se excluye la presencia de cualquier otro componente.

40 A menudo, la formulación tiene un contenido de oxígeno menor que 2 ppm, tal como, entre 0.1 ppm y 2 ppm. El experto en la técnica puede determinar el contenido de oxígeno de la formulación utilizando cualquier técnica conocida en la técnica como adecuada, tal como utilizando un medidor de oxígeno disuelto (por ejemplo, un medidor de oxígeno disuelto Jenway 970 Enterprise, disponible en Keison Products: <http://www.keison.co.uk/products/jenway/970.pdf>).

45 La formulación puede almacenarse en cualquier recipiente adecuado. En algunas realizaciones, para mejorar aún más la degradación de la formulación, la formulación se almacena en un recipiente adaptado para evitar la penetración de la luz ultravioleta, tal como un vial de vidrio ámbar. En otras, el recipiente dentro del cual se almacena la formulación no está adaptado de esta manera (y puede estar, por ejemplo, hecho de vidrio transparente) con protección contra la luz ultravioleta, si se desea, proporcionada por un embalaje secundario (por ejemplo, un embalaje dentro del cual se puede colocar el receptáculo que contiene la formulación).
50 A menudo, el recipiente es hermético y la formulación se almacena bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno o argón, por lo general nitrógeno. La formulación puede almacenarse a temperatura ambiente, por ejemplo, a aproximadamente 20 a aproximadamente 30 °C o a temperaturas más frías, por ejemplo, a aproximadamente 2 a aproximadamente 8 °C. Alternativamente, para mejorar aún más la degradación de la formulación, puede almacenarse en un congelador.

55 Vista desde un segundo aspecto, la divulgación describe un kit adecuado para preparar una formulación del primer aspecto, comprendiendo dicho kit la sal de fumarato de DMT opcionalmente sustituida con deuterio; y un amortiguador, que está separado de la sal.

También se proporciona un kit para generar una formulación del primer aspecto, comprendiendo el kit:

- una primera composición que comprende la sal de fumarato de DMT opcionalmente sustituida con deuterio; y

5 - una segunda composición que comprende un amortiguador, que está separado de la sal, en la que la primera y la segunda composiciones se mezclan con agua y opcionalmente un agente de tonicidad, y la mezcla resultante genera la formulación del primer aspecto.

10 Para evitar dudas, las realizaciones relacionadas con la sal de fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio y el amortiguador del primer aspecto de la invención como se define en el presente documento se aplican mutatis mutandis al segundo aspecto. Por ejemplo, el amortiguador puede comprender una sal de acetato y ácido acético.

15 La sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio dentro del kit, puede ser un sólido, por ejemplo, en forma de polvo o cristalina. Para mejorar la degradación de la sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio en forma sólida, la sal puede liofilizarse (secarse por congelación) antes de incorporarse al kit. La liofilización de la sal comprende congelarla en presencia de un disolvente (por lo general agua) y separar el disolvente de la sal mediante sublimación.

20 El kit puede comprender además un agente de tonicidad. Cuando el kit comprende además un agente de tonicidad, las realizaciones relacionadas con el agente de tonicidad opcional del primer aspecto de la invención, tal como se define en el presente documento, se aplican mutatis mutandis al segundo aspecto. Por ejemplo, el agente de tonicidad puede ser uno cualquiera o una combinación seleccionada del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de potasio, dextrosa, glucosa, manitol, lactosa, sorbitol y sacarosa.

25 Vista desde un tercer aspecto, la invención proporciona un método de preparación de una formulación farmacéutica del primer aspecto, que por lo general es una solución. El método comprende poner en contacto la sal de fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, un amortiguador, agua y opcionalmente un agente de tonicidad. Para evitar dudas, las realizaciones del primer aspecto de la invención se aplican mutatis mutandis al tercer aspecto. Por ejemplo, la sal puede ser DMT, el amortiguador puede comprender ácido acético y una sal de acetato, y/o se puede utilizar cloruro de sodio como agente de tonicidad.

30 Se entenderá que la puesta en contacto del método puede lograrse de diversas maneras. A menudo, la sal de fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, se disuelve en agua para formar una primera solución a la que se agrega y se disuelve el amortiguador, formando una segunda solución. Si se utiliza un agente de tonicidad, a menudo se agrega y se disuelve en la segunda solución.

35 En algunas realizaciones, una solución acuosa del amortiguador se pone en contacto con la sal, en la que la solución acuosa tiene un pH de $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$, tal como un pH desde $3.75 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$. A veces, la solución acuosa tiene un pH de $3.75 \pm 5\%$ a $5.75 \pm 5\%$, tal como un pH desde $3.75 \pm 5\%$ a $4.25 \pm 5\%$. En algunas realizaciones, la solución acuosa tiene un pH de $4.0 \pm 5\%$.

40 En algunas realizaciones, el método comprende además ajustar el pH de la solución resultante del contacto. Dado que el pH de la solución resultante del contacto es normalmente bajo, el ajuste del pH a menudo comprende poner en contacto la solución con una base adecuada. El experto en la técnica es capaz de evaluar qué bases son adecuadas para ajustar el pH de la solución resultante del contacto sin riesgo de degradación de la sal de fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio.

45 A menudo, el pH de la solución resultante del contacto se ajusta con uno cualquiera de los componentes seleccionados del grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. En algunas realizaciones, el pH se ajusta con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

50 Como se ha descrito anteriormente, para mejorar aún más la degradación de la formulación, puede ser deseable minimizar el contenido total de oxígeno dentro del recipiente en el que se almacena la formulación, equilibrando el oxígeno dentro del recipiente entre la formulación y el espacio libre (si lo hay) dentro del recipiente. De acuerdo con lo anterior, puede ser deseable almacenar la formulación bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, purgando el espacio libre para reducir su contenido de oxígeno desde aproximadamente 20 %, que se encuentra por lo general en el aire, a menos de, por ejemplo, 0.5 %. Además o alternativamente, en algunas realizaciones, el método comprende además rociar la solución resultante del contacto con un gas inerte, tal como nitrógeno o argón, por lo general nitrógeno.

Visto desde un cuarto aspecto, se describe el uso de un amortiguador para mejorar la degradación de una formulación farmacéutica inyectable de una sal de fumarato de un compuesto de dimetilriptamina opcionalmente sustituida con deuterio.

Para evitar dudas, las realizaciones del primer aspecto de la invención se aplican *mutatis mutandis* al cuarto aspecto. Específicamente, las realizaciones del primer aspecto relacionadas con el amortiguador y la sal fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, se aplican *mutatis mutandis* al cuarto aspecto. Por ejemplo, el amortiguador del cuarto aspecto puede comprender una sal de acetato y ácido acético; una sal de fosfato y ácido fosfórico; una sal de citrato y ácido cítrico; una sal de ascorbato y ácido ascórbico; o una sal de benzoato y ácido benzoico.

Como se ha descrito anteriormente, la DMT tiene un posible papel terapéutico en el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos por abuso de sustancias (S. A. Barker, 2018, *supra*). Por lo tanto, desde un quinto aspecto, la invención proporciona una formulación del primer aspecto para su uso en terapia.

Vista desde un sexto aspecto, la invención proporciona una formulación del primer aspecto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno psiquiátrico o neurológico en un paciente. A menudo, el trastorno psiquiátrico o neurológico se selecciona del grupo que consiste en (i) un trastorno obsesivo compulsivo, (ii) un trastorno depresivo, (iii) un trastorno de ansiedad, (iv) abuso de sustancias y (v) un trastorno de abulia. A menudo, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, depresión posparto, un trastorno obsesivo compulsivo y un trastorno alimentario, tal como un trastorno alimentario compulsivo.

Para tratar el trastorno, la formulación comprende una cantidad eficaz de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, es decir, una cantidad que es suficiente para reducir o detener la tasa de progresión del trastorno, o para mejorar o curar el trastorno y producir de este modo el efecto terapéutico o inhibidor deseado.

La formulación es opcionalmente adecuada para inyección, de este modo su administración en terapia por lo general comprende la inyección de la formulación.

La formulación puede ser adecuada para inyección en bolo, en la que se administra una cantidad discreta de la sal de fumarato de dimetilriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio, en una inyección de modo que la concentración de DMT en el cuerpo aumenta rápidamente. Las inyecciones en bolo se administran por lo general por vía intravenosa (directamente en la vena), intramuscular (dentro del músculo), intradérmica (debajo de la piel) o subcutánea (dentro de la grasa o la piel).

Alternativamente, la formulación puede ser adecuada para inhalación, preferiblemente como aerosol, por ejemplo un aerosol nasal.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se prepararon 220.9 g de N,N-DMT (como base libre) como fumarato de N,N-DMT, utilizando la química que se muestra en el esquema 3 anterior. También se produjeron 4-6 g adicionales de seis mezclas parcialmente deuteradas utilizando condiciones modificadas.

En el esquema 3, se utilizan el agente de acoplamiento de carbodiimida EDC.HCl y el agente de acoplamiento aditivo (que potencia la reactividad del agente de acoplamiento) HOBt. De manera más general, la combinación de dos o más agentes de acoplamiento comprende un agente seleccionado entre (i) un agente de acoplamiento de fosfonio y un agente de acoplamiento de carbodiimida seleccionado entre DCC, EDC y DIC; y (ii) un agente de acoplamiento aditivo seleccionado entre HOBt, HOObt, HOSu, HOAt, 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etilo y DMAP. A menudo, como se ejemplifica a continuación, se utiliza EDC, preferiblemente como la sal de HCl. A menudo, como se ejemplifica a continuación, se utiliza el agente de acoplamiento aditivo HOBt. A menudo, como se ejemplifica a continuación, se utiliza EDC, preferiblemente como la sal de HCl en combinación con el agente de acoplamiento aditivo HOBt.

Etapa 1: acoplamiento del ácido indol-3-acético y la dimetilamina

En un recipiente de 5 L bajo N₂ se cargó ácido indol-3-acético (257.0 g, 1.467 mol), hidroxibenzotriazol (HOBt, ~20 % húmedo) (297.3 g, 1.760 mol) y diclorometano (2313 mL) para dar una suspensión de color blanco lechoso. A continuación, se cargó clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC.HCl, 337.5 g, 1.760 mol) en porciones durante 5 minutos a 16-22 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de cargar gota a gota dimetilamina 2 M en THF (1100 mL, 2.200 mol) durante 20 minutos a 20-30 °C. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, donde la HPLC indicó 1.1 % de ácido indol-3-acético y 98.1 % del producto diana denominado etapa 1). A continuación, la mezcla de reacción se cargó con 10 % de K₂CO₃ (1285 mL) y se agitó durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa superior se extrajo con diclorometano (643 mL x 2). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera saturada (643 mL). A continuación, los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 45 °C. Esto proporcionó 303.1 g de la etapa 1 en bruto

como un sólido pegajoso de color blanquecino. A continuación, el material en bruto se sometió a una suspensión en éter metílico de terc-butilo (TBME, 2570 mL) a 50 °C durante 2 horas antes de enfriarse a temperatura ambiente, filtrarse y lavarse con TBME (514 mL x 2). Luego, la torta de filtración se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 266.2 g (rendimiento = 90 %) de la etapa 1 como un sólido blanquecino con una pureza del 98.5 % por HPLC y >95 % por RMN.

Etapa 2: preparación de DMT

En un recipiente de 5 L bajo N₂ se cargó la etapa 1 (272.5 g, 1.347 mol) y tetrahidrofurano (THF, 1363 mL) para dar una suspensión blanquecina. Luego se cargó gota a gota 2.4 M LiAlH₄ en THF (505.3 mL, 1.213 mol) durante 35 minutos a 20-56 °C para dar una solución ámbar. La solución se calentó a 60 °C durante 2 horas, donde la HPLC indicó etapa 1 ND, el grupo de productos diana se denomina etapa 2, 92.5 %, impureza 1 (2.6 %), impureza 2 (1.9 %). La mezcla de reacción completa se enfrió a temperatura ambiente y luego se cargó en una solución de sales de Rochelle al 25 % (ac) (2725 mL) gota a gota durante 30 minutos a 20-30 °C. La suspensión de color blanco lechosa resultante se dejó agitar a 20-25 °C durante 1 hora, después de lo cual se separaron las capas y la capa orgánica superior se lavó con salmuera saturada (681 mL). Luego, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío a 45 °C. El aceite en bruto resultante se sometió a un azeótropo a partir de etanol (545 mL x 2). Esto proporcionó 234.6 g (rendimiento = 92 %) de la etapa 2 con una pureza del 95.0 % por HPLC y >95 % por RMN.

Etapa 3a (i)-(iii): preparación de cristales semilla de fumarato de DMT

(i) La etapa 2 (100 mg) se recogió en 8 volúmenes de acetato de isopropilo y se calentó a 50 °C antes de cargar ácido fumárico (1 equivalente) como una solución en etanol. Luego, el matraz se dejó madurar a 50 °C durante 1 hora antes de enfriarlo a temperatura ambiente y agitarlo durante la noche, lo que dio como resultado una suspensión de color blanco. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 161 mg del producto (rendimiento > 99 %). La pureza por HPLC se determinó en 99.5 % y por RMN en > 95 %.

(ii) La sustitución del acetato de isopropilo por alcohol isopropílico en el método (i) produjo una suspensión de color blanco después de agitar durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 168 mg del producto (rendimiento > 99 %). La pureza por HPLC se determinó en 99.8 % y por RMN en > 95 %.

La sustitución del acetato de isopropilo por tetrahidrofurano en el método (i) proporcionó una suspensión de color blanco después de agitar durante la noche. Los sólidos se aislaron por filtración y se secaron durante 4 horas a 50 °C para proporcionar 161 mg del producto (rendimiento > 99 %). La pureza por HPLC se determinó en 99.4 % y por RMN en > 95 %.

El análisis por difracción de rayos X en polvo mostró que los productos de cada uno de los métodos 9i) a (iii) eran los mismos, lo que se denominó patrón A.

Etapa 3b: preparación de fumarato de DMT

En un matraz de 5 L con brida y bajo atmósfera de N₂ se cargó ácido fumárico (152.7 g, 1.315 mol) y la etapa 2 (248.2 g, 1.315 mol) como una solución en etanol (2928 mL). La mezcla se calentó a 75 °C para dar una solución de color marrón oscuro. La solución se filtró para pulir en un recipiente con camisa de 5 L precalentado (80 °C). Luego, la solución se enfrió a 70 °C y se sembró con el patrón A (0.1 % en peso). La semilla se dejó madurar durante 30 minutos antes de enfriarse a 0 °C a una tasa de 5 °C/hora. Después de agitar durante 4 horas adicionales a 0 °C, el lote se filtró y se lavó con etanol frío (496 mL x 2) y luego se secó a 50 °C durante la noche. Esto proporcionó 312.4 g (rendimiento = 78 %) de la etapa 3 con una pureza del 99.9 % por HPLC y >95 % por RMN. XRPD: Patrón A.

El fumarato de 5-metoxi-DMT se preparó de manera análoga al fumarato de DMT descrito inmediatamente arriba, excepto por el uso de ácido 5-metoxiindol-3-acético.

Síntesis de mezclas deuteradas de los compuestos de DMT

Se adoptó una síntesis modificada en la etapa 2 utilizando mezclas sólidas de LiAlH₄/LiAlD₄, utilizando 1.8 equivalentes de LiAlH₄/LiAlD₄ frente a 0.9 equivalentes utilizando el procedimiento descrito anteriormente para DMT no deuterado.

Se realizaron seis reacciones de deuteración.

Síntesis representativa de una mezcla deuterada (utilizando 1:1 LiAlH₄ : LiAlD₄) de los compuestos de DMT

En un matraz de 3 bocas de 250 mL bajo N₂ se cargó LiAlH₄ (1.013 g, 26.7 mmol), LiAlD₄ (1.120 g, 26.7 mmol) y THF (100 mL). La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos antes de cargar la etapa 1 (6 g, 29.666 mmol) en porciones durante 15 minutos a 20-40 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a reflujo (66 °C)

ES 2 988 546 T3

5 durante 2 horas, donde la HPLC indicó que no quedaba nada de la etapa 1. La mezcla se enfrió a 0 °C y se inactivó con sales de Rochelle al 25 % (ac) (120 mL) durante 30 minutos a <30 °C. La suspensión lechosa resultante se agitó durante 1 hora y luego se dejó separar. La capa acuosa inferior se eliminó y la capa orgánica superior se lavó con salmuera saturada (30 mL). A continuación, los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto proporcionó 4.3 g de material en bruto. A continuación, el producto en bruto se recogió en etanol (52 mL) y se cargó con ácido fumárico (2.66 g, 22.917 mmol) antes de calentar a 75 °C. La solución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante la noche antes de enfriarse aún más a 0-5 °C durante 1 hora. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con etanol frío (6.5 mL x 2). La torta de filtración se secó a 50 °C durante la noche para proporcionar 5.7 g (rendimiento = 63 %) del producto con una pureza del 99.9 % por HPLC y >95 % por RMN.

Evaluación del grado de deuteración

15 Esto se logró mediante LCMS-SIM (SIM = control de iones individuales), el análisis proporcionó un recuento de iones separado para cada masa para los tres compuestos de N,N-dimetiltriptamina deuterados (N,N-dimetiltriptamina (D0), α -deutero-N,N-dimetiltriptamina (D1) y α,α -dideutero-N,N-dimetiltriptamina (D2)) en el tiempo de retención para N,N-dimetiltriptamina. Luego, se calculó el porcentaje de cada componente a partir de estos recuentos de iones.

Por ejemplo, % de D0 = $[D0/(D0 + D1 + D2)] \times 100$.

Parámetros de HPLC

Sistema: Cromatógrafo de líquidos Agilent serie 1100/1200 o equivalente

Columna: Triart Phenyl; 150 x 4.6 mm, tamaño de partícula de 3.0 μ m (Ej.: YMC, número de pieza: TPH12S03-1546PTH)

Fase móvil A: Agua: Ácido trifluoroacético (100:0.05 %)

Fase móvil B: Acetonitrilo: Ácido trifluoroacético (100:0.05 %)

Gradiente:	Tiempo	% de A	% de B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

Caudal: 1.0 mL/min

Tiempo de parada: 31 minutos Tiempo de ejecución posterior: 4 minutos

Volumen de inyección: 5 μ L Vial de lavado: N/A

Temperatura de columna: 30 °C combinada

Longitud de onda: 200 nm, (4 nm) Referencia: N/A

Parámetros de espectrometría de masas

Sistema: Agilent 6100 series Quadrupole LC-MS o equivalente

Flujo. del gas de secado: 12.0 L/min Temp. del gas de secado: 350 °C

Presión del nebulizador: 35 psig

Fragmentador: 110 Ganancia: 1.00

Cpd	RT	RRT	Conc	Diluyente	Detección	Masa
D0	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	189.10 m/z

ES 2 988 546 T3

D1	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	190.10 m/z
D2	10.64	1.00	0.30 mg/ml	CH ₃ CN:H ₂ O (50:50)	(+) SIM	191.10 m/z

El intervalo MS-SIM es la masa objetivo \pm 0.1 m/z

Los datos de las seis reacciones deuteradas se tabulan en la tabla A a continuación:

Mezcla No. (proporción LiAlH ₄ :LiAlD ₄)	Entrada (etapa 1)	Salida etapa (rendimiento)	Pureza por HPLC	Pureza por RMN	% de Deuteración		
					D ₀	D ₁	D ₂
1(SPL028) (0:1)	5g	5.3g (65 %)	99.7 %	>95 %	0.7 %	2.7 %	96.6 %
2 (1:1)	6g	5.699g (63 %)	99.9 %	>95 %	30.0 %	48.3 %	21.7 %
3 (1:2)	5g	4.206g (52 %)	99.9 %	>95 %	16.5 %	46.8 %	36.8 %
4 (1:3)	5g	5.558g (68 %)	99.8 %	>95 %	9.3 %	41.5 %	49.2 %
5 (2:1)	5g	4.218g (52 %)	99.9 %	>95 %	47.5 %	41.3 %	11.2 %
6 (3:1)	5g	5.0g (62 %)	99.4 %	>95 %	57.5 %	35.3 %	7.4 %

5 Ejemplo de referencia

Para sintetizar 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina o 4-metoxi-N,N-dimetiltriptamina, el ácido 3-indoleacético (véase el esquema 3) puede sustituirse por ácido 5-metoxiindole-3-acético (véase la síntesis de α,α -dideutero-5-metoxidimetiltriptamina descrita a continuación) o ácido 4-metoxiindole-3-acético respectivamente, ambos disponibles comercialmente (para ácido 5-metoxiindole-3-acético, por ejemplo, de Sigma-Aldrich (código M14935-1G), para ácido 4-metoxiindole-3-acético, véase, por ejemplo, Aaron chemicals (código AR00VTP1)).

También están disponibles comercialmente 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (véase código Sigma-Aldrich M-168-1ML), 4-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (véase código Cayman Chemical 9000895), 4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina (véase código Cayman Chemical 14056) y fosfato de 3-[2-(Dimetilamino)etil]-1H-indol-4-ilo (psilocibina, véase número CAS Sigma-Aldrich 520-52-5).

15 Síntesis de α,α -dideutero-5-metoxidimetiltriptamina

Etapa 1:

En un matraz de 3 bocas de 100 mL bajo N₂ se cargó ácido 5-metoxiindol-3-acético (3.978 g, 19.385 mmol), HOBT (~20 % húmedo) (3.927 g, 23.261 mmol) y DCM (40 mL). A continuación, se cargó EDC.HCl (4.459 g, 23.261 mmol) en porciones durante 15 minutos a <30 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser cargada con dimetilamina 2 M (14.54 mL, 29.078 mmol) gota a gota durante 15 minutos a <25 °C. Después de agitar durante 1 hora, la HPLC indicó que no quedaba SM. A continuación, la mezcla de reacción se cargó con K₂CO₃ al 10 % (20 mL), se agitó durante 5 minutos y luego se dejó separar. Se eliminó la capa acuosa inferior y se extrajo nuevamente con DCM (10 mL x 2). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 mL), luego se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío a 45 °C para proporcionar 3.898 g de sustancia activa (rendimiento = 87 %) del producto con una pureza del 95.7 % por HPLC.

Etapa 2:

En un matraz de 3 bocas de 100 mL bajo N₂ se cargó el derivado metoxi de la etapa 1 (3.85 g, 16.586 mmol) y THF (19.25 mL). Luego se cargó 2.4 M LiAlD₄ en THF (6.22 mL, 14.927 mmol) gota a gota durante 30 minutos a <40 °C. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora, donde la HPLC indicó que quedaba 0.1 % de SM. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó en sales de Rochelle al 25 % (38.5 mL) gota a gota durante 30 minutos a <30 °C. La suspensión resultante se agitó durante 1 hora antes de dejarla separar. Luego, se eliminó la capa acuosa inferior y la capa orgánica superior se lavó con salmuera saturada (9.6 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío antes de ser sometidos a un azeótropo de EtOH (10 mL x 2). Esto proporcionó 3.196 g del producto activo (rendimiento = 88 %) con una pureza del 91.5 % según HPLC.

Etapa 3:

En un matraz de 3 bocas de 50 mL bajo N₂ se cargó ácido fumárico (1.675 g, 14.430 mmol) y una solución del derivado metoxi de la etapa 2 (3.15 g, 14.299 mmol) en EtOH (37.8 mL). Luego, la mezcla se calentó a 75 °C durante 1 hora, esto no produjo una solución como se esperaba, la mezcla se calentó aún más a reflujo (78 °C) que todavía no proporcionó una solución. Por lo tanto, la suspensión se enfrió a 0-5 °C, se filtró y se lavó con EtOH (8 mL x 2) antes de secarse a 50 °C durante la noche. Esto proporcionó 3.165 g (rendimiento = 65 %) de material con una pureza del 99.9 % por HPLC.

Desarrollo de la formulación

Se desarrolló una formulación estable isotónica con suero sanguíneo humano y adecuada para la administración intravenosa (IV) en bolo de fumarato de DMT. También se desarrolló un procedimiento adecuado para la preparación de dicha formulación que comprende fumarato de DMT a una concentración de 2.5 mg/mL. Estas formulaciones se prepararon y se colocaron en almacenamiento acelerado para evaluar la estabilidad durante varias semanas.

Todas las concentraciones indicadas a continuación se expresan en términos de base libre (es decir, en ausencia del contraión fumarato). Para ello, se ha aplicado un factor de corrección de 1.59 al lote específico de sustancia farmacéutica como se suministra.

Detalles experimentales

Pruebas iniciales

La solubilidad del fumarato de DMT se evaluó a una concentración de 10 mg/mL en una pequeña selección de vehículos acuosos (agua, solución salina, amortiguador de fosfato 20 mM y una combinación del amortiguador y solución salina).

Se preparó un amortiguador de fosfato (100 mL) utilizando 219.53 mg de la forma dibásica [HPO₄][Na]₂ con 183.7 mg de la forma monobásica [H₂PO₄]Na, ambas sales dihidratadas. La solución se ajustó a pH 7.0 con la adición de NaOH (1 M) y luego se completó el volumen. Se prepararon 10 mL de una formulación de 10 mg/mL.

Inicialmente se probó un amortiguador de fosfato combinado con solución salina (amortiguador de fosfato 20 mM en solución salina al 0.45 % p/v) como un buen punto de partida para una formulación fisiológicamente aceptable sin problemas de solubilidad. Para preparar esto, primero se disolvió cloruro de sodio en agua para producir la solución salina (100 mL, 0.45 % p/v). Luego, las sales de fosfato, en las cantidades descritas anteriormente, se disolvieron en la solución salina y se ajustó el pH utilizando NaOH (1 M).

El fumarato de DMT era fácilmente soluble en cada vehículo acuoso. En términos de aspecto, cada solución era de un color beige transparente, que al filtrarse (utilizando filtros de 0.2 µm) se eliminó para producir una solución transparente e incolora. El pH de estas soluciones estaba en el intervalo de 3-4.

Se probó la concentración del amortiguador a 30 y 50 mM (como amortiguador de fosfato, pH 7.4, preparada en cloruro de sodio al 0.45 % p/v) para evaluar el efecto del amortiguador en el control del pH de formulaciones que comprendían concentraciones de 2 o 2.5 mg/mL de fumarato de DMT. Este intervalo de concentración del amortiguador se eligió para determinar la concentración del amortiguador necesaria para fijar el pH de la formulación a aproximadamente pH 7.4. Al desarrollar formulaciones para inyección, es típico hacer coincidir el pH de la formulación con el del suero sanguíneo del paciente. El suero sanguíneo humano tiene un pH de aproximadamente 7.4. Los amortiguadores se prepararon de la siguiente manera. La solución salina se preparó disolviendo 9 g de cloruro de sodio en 2 litros de agua. Las sales de fosfato (por ejemplo, 30 mM = dihidrato dibásico (4.29 g), dihidrato monobásico (1.43 g), 50 mM = dihidrato dibásico (7.28 g), dihidrato monobásico (2.25 g)) se disolvieron en la solución salina y el pH se ajustó a 7.4 utilizando NaOH (1 M). 9 g de NaCl en 2 litros de agua. El pH se ajustó a 7.4 con NaOH 1 M.

El pH inicial de cada solución después de la preparación fue inferior a 7.4. A 20 mM, el valor de pH inicial de 5.9 continuó disminuyendo durante el almacenamiento de la solución durante la noche en el laboratorio, lo que indica que la capacidad de amortiguación del amortiguador a una concentración de 20 mM era insuficiente. Con concentraciones del amortiguador de 30 mM y 50 mM, los valores de pH iniciales fueron > 6.5 y se mantuvieron estables.

Se realizó una evaluación de estabilidad a corto plazo y los datos obtenidos para el pH, la osmolalidad y el ensayo se presentan en las tablas 1 y 2. Los datos de la tabla 2 se obtuvieron durante el almacenamiento de las formulaciones entre 40 y 50 °C.

Tabla 1 - Evaluación de la estabilidad de la formulación a corto plazo

Muestra	pH			Osmolalidad (mOsm/kg)			Ensayo (mg/mL)					
	Inicial	24 h	Día 5	Día 7	Inicial	24 h	Día 5	Día 7	Inicial	24 h	Día 5	Día 7
	2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 30mM/luz ^a	6.74	6.74	-	6.71	239	238	-	244	2.00	2.02	-
2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 30mM/oscuridad ^b	6.74	6.73	-	6.72	239	235	-	253	-	1.99	-	2.05
2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 30mM/2-8 °C	6.74	6.73	-	6.72	239	238	-	237	1.99	1.96	-	2.09
2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/luz ^a	6.95	6.96	-	6.95	285	284	-	289	1.95	1.99	-	2.04
2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/oscuridad ^b	6.85	6.98	-	6.95	285	285	-	286	-	-	-	2.04
2 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/2-8 °C	6.95	6.97	-	6.95	285	284	-	283	1.98	1.98	-	2.08
2.5 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/luz ^a	6.87	-	6.86	-	288	-	286	-	2.46	-	2.51	-
2.5 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/oscuridad ^b	6.87	-	6.86	-	288	-	287	-	2.43	-	2.60	-
2.5 mg.mL ⁻¹ /Amortiguador 50mM/2-8 °C	6.87	-	6.86	-	288	-	288	-	-	-	2.57	-

^{a,b} Luz y oscuridad a temperatura de laboratorio almacenamiento (15-25 °C)

Tabla 2 - Evaluación de la estabilidad de la formulación a corto plazo

Muestra	pH			Ensayo (mg/mL)			Sustancias relacionadas (%)		
	Inicial	Día 7	Día 7	Inicial	Día 7	Día 7	Inicial	Día 7	
	2.5 mg/mL amortiguador 50mM	6.88	6.87	6.87	2.49	2.38	2.38	N.D.<0.02	1.13
2.5 mg/mL amortiguador 50mM (N ₂ rociado)	6.88	6.87	6.87	2.49	2.55	2.55	N.D.<0.02	N.D.<0.02	
2.5 mg/mL amortiguador 50mM (2-8 °C)	6.88	6.89	6.89	2.49	2.53	2.53	N.D.<0.02	N.D.<0.02	
2.5 mg/mL amortiguador 50mM (Exposición a la luz ultravioleta)	6.83	-	-	2.10	-	-	3.57	-	
2.5 mg/mL/Amortiguador 50mM (Exposición a la luz ultravioleta Control)	6.84	-	-	2.50	-	-	N.D.<0.02	-	

Cabe destacar que los amortiguadores de referencia almacenados en condiciones ambientales (1 semana a 40 °C), sin rociado de N₂ ni control de la exposición a la luz ultravioleta, contenían un 1.13 % de sustancias relacionadas después de una semana de almacenamiento. Esto se compara a continuación con las sustancias relacionadas formadas en las mismas condiciones para las formulaciones amortiguadas de Britton-Robinson.

5 Desarrollo de la formulación

Materiales

Los detalles del fumarato DMT empleado para fines de estabilidad se proporcionan en la tabla 3 y los excipientes utilizados se enumeran en la tabla 4.

Tabla 3 - Fumarato de DMT utilizado para el estudio de estabilidad

Material	Número de lote	Proveedor
Fumarato de DMT	SPL026	Onyx Scientific, Sunderland

10

Tabla 4 - Excipientes utilizados para el estudio de desarrollo de la formulación

Material	Número de lote	Proveedor
Agua purificada	No aplicable	Dispensador Elga, número de activo ARC37642
Cloruro de sodio	17D194102	VWR
Ortofosfato de di-sodio hidrogenado dihidrato	1997160	Fisher Chemicals
Ortofosfato de sodio dihidrógeno dihidrato	1724808	Fisher Chemicals
Solución volumétrica de hidróxido de sodio 1 M	726144	Scientific Laboratory Supplies
Ácido acético glacial	1727841	Fisher Chemicals

Equipo

15 El equipo, excluyendo la cristalería de laboratorio estándar, utilizado en los estudios se detalla en la tabla 5. La calibración y verificación del equipo se realizó de acuerdo con los procedimientos operativos estándar para todas las mediciones, según sea necesario.

Tabla 5 - Equipo típico utilizado durante el estudio de desarrollo de la formulación

Artículo	Marca y modelo	Número de activo
Balanza	Mettler Toledo, MX5	32721
Balanza	Sartorius, ME215S	31476
Placa agitadora simple	Bibby HB502	20234
Medidor de pH	Mettler Toledo, MP225	20322
Osmolalidad	Advanced Instruments Osmo 1	38564
Filtro	Millex MP PES 0.22 µm	n/a
Caja de luz	Heraeus SunTest	28 694

Lecturas de osmolalidad

ES 2 988 546 T3

Las lecturas de osmolalidad se obtuvieron utilizando un instrumento Osmo1 de Advanced Instruments. Se utilizó una sola jeringa de muestra para introducir la muestra en el osmómetro, que empleó los principios preferidos por la industria de depresión del punto de congelación para determinar la osmolalidad de forma exacta y precisa.

- 5 La verificación del instrumento se realizó utilizando estándares de calibración de 50, 850 y 2000 mOsm/kg H₂O antes del análisis, para confirmar la exactitud.

Lecturas de pH

- 10 Las lecturas de pH se obtuvieron utilizando un medidor de pH Mettler Toledo MP225. La sonda del electrodo se insertó en las soluciones de prueba, contenidas en un vial de vidrio, con agitación breve a temperatura ambiente.

La verificación del instrumento se realizó antes y después de cada uso utilizando amortiguadores de pH suministradas en el intervalo de pH 1.68 a 10.01 para confirmar la exactitud.

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

- 15 Se emplearon los siguientes parámetros de HPLC para evaluar los ensayos y la cantidad de sustancias relacionadas (sustancias resultantes de la degradación de fumarato de DMT) de las soluciones de fumarato de DMT que se prepararon como parte del desarrollo de la formulación.

Columna:	YMC-Triart Phenyl; 150 x 4.6 mm, 3 µm,		
Fase móvil A:	Agua: Ácido trifluoroacético (100:0.05 v/v)		
Fase móvil B:	Acetonitrilo: Ácido trifluoroacético (100:0.05 v/v)		
Diluyente:	Acetonitrilo: Agua (50:50)		
Programa de gradiente:	Tiempo (min)	% de A	% de B
	0.0	95	5
	13.0	62	38
	26.0	5	95
	30.5	5	95
	31.0	95	5

Caudal: 1.0 mL.min⁻¹

Temperatura de la columna: 30 °C

Volumen de inyección: 7.5 µL

Lavado de la aguja: Agua: Acetonitrilo (50:50)

Lavado de sellos: Agua: Acetonitrilo (50:50)

Tiempo de ejecución: 35 minutos

Longitud de onda de detección 220 nm

Desarrollo de formulaciones

- 20 La solubilidad del fumarato de DMT se evaluó inicialmente en un intervalo de valores de pH diferentes, desde pH 4 a pH 10. Luego se prepararon formulaciones a la concentración diana de 2.5 mg/mL de fumarato de DMT en un intervalo de pH de pH 4 a pH 9.

Solubilidad del fumarato de DMT a diferentes valores de pH

- 25 Se prepararon siete soluciones, cada una con una concentración de 20 mg/mL de fumarato de DMT, en solución amortiguador Britton-Robinson (B-R). Tras la disolución del fumarato de DMT en cada formulación de prueba (el fumarato de DMT era muy soluble y solo era necesario agitar y remover cada una), se ajustó el pH de cada formulación de prueba a pH 4, 5, 6, 7, 8 y 9 utilizando solución de hidróxido de sodio.

Se confirmó la solubilidad de una concentración de 20 mg/mL de fumarato de DMT a pH 4, 5, 6 y 7 - estas soluciones eran transparentes e incoloras. La muestra a pH 8 era turbia y las muestras a pH 9 y pH 10 contenían un precipitado. Después de almacenarlas durante la noche en condiciones ambientales, se midió el pH de cada solución y los resultados no mostraron cambios con respecto a los valores de pH iniciales. Luego, cada muestra se filtró y se analizó para determinar su contenido. Cada solución, incluidas las soluciones de pH alto donde había precipitado, contenía aproximadamente el mismo contenido de fumarato de DMT.

Estabilidad del pH

Se evaluó la estabilidad del pH del fumarato de DMT a una concentración de 2.5 mg/mL en una solución amortiguador Britton-Robinson de 40 mM en un intervalo de pH de solución amortiguador de 4 a 9 (nominal). El pH de cada formulación se midió en el momento de la preparación, después de 7 días de almacenamiento a 40 °C y luego un almacenamiento adicional durante 3 días a 40 °C y 7 días a 50 °C (es decir, un almacenamiento adicional total de 10 días). El análisis de estas formulaciones se realizó en el momento de la preparación y luego después de 7 y 17 días de almacenamiento para determinar el contenido (ensayo) y las sustancias relacionadas.

Se tomaron dos alícuotas adicionales de la solución de pH 7 (nominal) para pruebas adicionales, una se roció con nitrógeno y la segunda se sometió a una intensa luz UV durante 4 horas, equivalente a 1 unidad ICH (200 vatios hora UVA, 0.6 millones de lux-horas).

Al preparar cada formulación, se produjo una caída del pH en el intervalo de 0.14 unidades (formulación de pH 4) a 1.29 unidades (formulación de pH 9), debido a la naturaleza ácida de la sustancia farmacéutica. Una vez preparada, el pH de cada formulación se mantuvo estable en los dos puntos temporales de estabilidad posteriores (Tabla 6).

La concentración de fumarato de DMT se determinó mediante HPLC en el momento de la preparación y en las dos ocasiones de estabilidad posteriores (Tabla 7). Todos los resultados confirmaron una preparación precisa sin cambios significativos en la concentración ni en el día 7 ni en el día 17. El único cambio significativo en el transcurso del experimento fue una caída en la concentración después de la exposición a la luz de la alícuota de la formulación de pH nominal 7. Esto estuvo acompañado por un aumento significativo en los degradantes observados.

En cuanto a las sustancias relacionadas, solo se han notificado picos mayores que el 0.05 % del área total de picos. Los datos resumidos de las sustancias relacionadas se presentan en la tabla 8, con valores individuales en la tabla 9 (7 días de almacenamiento a 40 °C) y la tabla 10 (10 días de almacenamiento a 40 °C con otros 7 días de almacenamiento a 50 °C).

En la preparación, no se observaron picos de sustancias relacionadas. El día 7, solo la formulación de pH 9 contenía un pico con un tiempo de retención relativo de 1.11. Con solo picos adicionales mínimos observados después de los 7 días de almacenamiento elevado, las formulaciones se estresaron aún más (con un aumento de la temperatura de almacenamiento con el tiempo) y en el análisis después de 17 días de almacenamiento, se observaron picos adicionales en varias de las formulaciones con una transparente tendencia visible con un aumento en el número de picos y el área de pico con el aumento del pH, que van desde ningún pico (pH 4) a 3 picos con un área de pico total de 0.61 % (pH 9). La formulación rociada con nitrógeno (pH 7) fue significativamente más robusta que su equivalente sin rociar, lo que confirma que la oxidación es una ruta de degradación. La formulación sometida a estrés ligero fue la muestra más degradada con un valor de sustancias relacionadas totales de 1.68 %.

Tabla 6 - Medición de la estabilidad del pH para SPL026 en el amortiguador Britton-Robinson

pH nominal	Inicial	Día 7 ^b	Día 17 ^c
4.0	3.86	3.84	3.84
5.0	4.57	4.55	4.52
6.0	5.08	5.07	5.06
6.5	5.33	5.33	5.31
7.0	6.12	6.10	6.10
6.5 N ₂ rociado	6.12	6.18	6.09
7.0 Luz UV	6.07 ^a	-	-
7.5	6.60	6.58	6.59

ES 2 988 546 T3

8.0	6.87	6.86	6.84
9.0	7.71	7.72	7.70
^a pH al finalizar la prueba ^b 7 días de almacenamiento a 40 °C ^c 10 días de almacenamiento a 40 °C seguidos de 7 días a 50 °C			

Tabla 7 - Estabilidad del pH para SPL026 en amortiguador Britton-Robinson (ensayo)

pH nominal	Concentración (mg.mL ⁻¹)			
	Inicial	Día 7 ^b	Día 17 ^c	Luz
4.0	2.47	2.57	2.52	-
5.0	2.50	2.48	2.52	-
6.0	2.51	2.56	2.48	-
6.5	2.49	2.59	2.51	-
7.0	2.54	2.54	2.45	-
7.0 N ₂ rociado	2.54	2.54	2.51	-
7.0 Luz UV	2.54	-	-	2.26 ^a
7.5	2.50	2.55	2.46	-
8.0	2.49	2.49	2.42	-
9.0	2.47	2.41	2.46	-
^a concentración al finalizar la exposición a la luz (200 vatios hora UVA, 0.6 millones de lux-horas). Esta muestra era una alícuota de la solución de pH 7 ^b 7 días de almacenamiento a 40 °C ^c 10 días de almacenamiento a 40 °C seguidos de 7 días a 50 °C				

Tabla 8 - Ensayo de sustancias relacionadas totales de estabilidad del pH para SPL026 en amortiguador Britton-Robinson

5

pH nominal	Sustancias totales relacionadas (%)			
	Inicial	Día 7 ^b	Día 17 ^c	Luz
4.0	ND	ND	ND	-
5.0	ND	ND	0.07	-
6.0	ND	ND	0.09	-
6.5	ND	ND	0.10	-
7.0	ND	ND	0.26	-
7.0 N ₂ rociado	ND	ND	0.05	-
7.0 Luz UV	ND	-	-	1.68 ^a
7.5	ND	ND	0.42	-

ES 2 988 546 T3

8.0	ND	ND	0.58	-
9.0	ND	0.10	0.61	-
<p>ND - <0.02 área del área total del pico</p> <p>^a % de sustancias relacionadas al finalizar la exposición a la luz (200 vatios hora UVA, 0.6 millones de lux-horas). Esta muestra era una alícuota de la solución de pH 7</p> <p>^b 7 días de almacenamiento a 40 °C</p> <p>^c 10 días de almacenamiento a 40 °C seguidos de 7 días a 50 °C</p>				

Tabla 9: Ensayo de estabilidad del pH de sustancias relacionadas individuales para SPL026 en amortiguador Britton-Robinson, 7 días de almacenamiento a 40 °C

pH nominal	Día ^a	Tiempo de retención relativo y porcentaje de área del área total del pico (picos>0.05 % del área total del pico)															
		0.54	0.62	0.64	0.73	0.74	0.77	0.80	0.81	0.91	0.95	1.06	1.10	1.11	1.17	1.20	1.56
4	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6.5 con N ₂	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7 UV luz ^b	n/a ^c	0.05	0.17	0.54	0.23	0.15	0.06	0.07	-	-	-	-	-	0.18	0.13	-	0.10
7	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7.5	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

^aRociado con nitrógeno

^bExposición a luz ultravioleta (200 vatios hora UVA, 0.6 millones de lux-hora)

^cSubmuestra de la formulación de pH 7

Tabla 10: Ensayo de sustancias relacionadas individuales de estabilidad del pH para SPL026 en amortiguador Britton-Robinson, 10 días de almacenamiento a 40 °C, 7 días de almacenamiento a 50 °C

pH nominal	Día ^a	Tiempo de retención relativo y porcentaje de área total del pico (picos >0.05 % del área total del pico)															
		0.54	0.62	0.64	0.73	0.74	0.77	0.80	0.81	0.91	0.95	1.06	1.10	1.11	1.17	1.20	1.56
4	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.07
6	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.09
6.5	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.10
6.5 con N ₂	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.05
7	17	-	-	-	0.09	-	-	-	-	0.05	-	-	-	-	-	-	0.12
7.5	17	-	-	-	0.14	-	-	-	-	0.07	-	-	-	0.12	-	-	0.09
8	17	-	-	-	0.15	-	-	-	-	0.09	0.05	-	-	0.22	-	-	0.07
9	17	-	-	-	0.12	-	-	-	-	0.11	-	-	-	0.12	-	-	0.38

^a Rociada con nitrógeno

Comparación de la estabilidad de la formulación inicial con formulaciones amortiguadas con B-R

Como se describió anteriormente, las formulaciones de fumarato de DMT que comprenden el amortiguador de referencia almacenado a temperaturas de 40 a 50 °C, sin rociado de N₂ ni control de la exposición a la luz UV, contenían 1.13 % de sustancias relacionadas después de 1 semana de almacenamiento. Las cantidades de

sustancias relacionadas que se formaron en la formulación de referencia y las formulaciones B-R en el almacenamiento durante una semana a 40 a 50 °C se comparan en la tabla 11. Las formulaciones de fumarato de DMT que comprenden amortiguadores B-R almacenadas en las mismas condiciones contenían menos de 0.02 % de sustancias relacionadas después de 1 semana de almacenamiento (> 5.7 x menos sustancias relacionadas que la formulación de referencia), lo que sugiere una mayor estabilidad de las formulaciones B-R.

Como se ha descrito anteriormente, al desarrollar formulaciones para inyección, es habitual que el pH de la formulación coincida con el del suero sanguíneo del paciente. El suero sanguíneo humano tiene un pH de aproximadamente 7.4. En consecuencia, la formulación de referencia obvia de sales de compuestos de dimetilriptamina opcionalmente sustituidos es aquella con un pH de 7.4. Se esperaba una mayor estabilidad de las formulaciones de dichas sales preparadas a valores de pH de 7.0 o menos.

Tabla 11 - Evaluación de la estabilidad de la formulación a corto plazo de la formulación de referencia y de las formulaciones de la invención

Muestra	pH		Ensayo (mg/mL)		Sustancias relacionadas (%)	
	Inicial	Día 7	Inicial	Día 7	Inicial	Día 7
2.5 mg/mL solución salina regulada con fosfato 50 nM, pH 7.4 (formulación de referencia)	6.88	6.87	2.49	2.38	N.D <0.02	1.13
2.5 mg/mL/amortiguador B-R 40 nM, pH 4.0 (formulación no obvia)	3.86	3.84	2.47	2.57	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/amortiguador B-R 40 nM, pH 5.0 (formulación no obvia)	4.57	4.55	2.50	2.48	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/amortiguador B-R 40 nM, pH 6.0 (formulación no obvia)	5.08	5.07	2.51	2.56	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/amortiguador B-R 40 nM, pH 6.5 (formulación no obvia)	5.33	5.33	2.49	2.59	N.D <0.02	N.D <0.02
2.5 mg/mL/amortiguador B-R 40 nM, pH 7.0 (formulación no obvia)	6.12	6.10	2.54	2.54	N.D <0.02	N.D <0.02

15 Desarrollo de la formulación candidata

A partir de los resultados de la evaluación de la estabilidad del pH, se tomó la decisión de fijar el pH de la formulación en 4.0 (después del almacenamiento durante una semana, la formulación B-R a pH 4.0 no contenía picos correspondientes a sustancias relacionadas, lo que sugiere que esta era la formulación más estable) y evaluar el uso de sistemas del amortiguador de fosfato y acetato en concentraciones de 20 mM y 40 mM, ya que ambos se amortiguan bien al pH óptimo para la estabilidad, y evaluar tanto el cloruro de sodio como la dextrosa como agentes de tonicidad.

Preparación de la formulación

Los detalles de cada formulación individual (numeradas del 1 al 8) se presentan en la tabla 12 y la tabla 13. Para cada formulación, el ácido y el agente de tonicidad requeridos se disolvieron en 80 mL de agua. Luego, el pH de esta solución se ajustó a pH 4 (± 0.5) con una solución de hidróxido de sodio 1 M. Luego, se disolvió la sustancia farmacéutica, se ajustó el pH a pH 4 (± 0.1) con más solución de hidróxido de sodio 1 M y luego se completó el volumen con agua y se verificó y ajustó el pH final según fuera necesario. Para cada formulación, se documentó el volumen de hidróxido de sodio utilizado. La composición de cada formulación se presenta a continuación en la tabla 12 (solución salina) y la tabla 13 (dextrosa).

Se tomó una alícuota de cada formulación para el ensayo/sustancias relacionadas y la verificación de la osmolalidad. El resto de cada formulación se filtró (tamaño de filtro 0.2 μm) en un vial multidosis de vidrio transparente, se roció con nitrógeno, se tapó y se almacenó (60 °C) durante 14 días. La formulación de fosfato/dextrosa 40 mM (formulación 8) se dividió en dos alícuotas: una alícuota se almacenó en un vial multidosis de vidrio ámbar y la otra alícuota en un vial multidosis de vidrio transparente.

Tabla 12 - Preparaciones de fórmulas candidatas SPL026 (solución salina)

Formulaciones con solución salina				
Ingrediente	Número de formulación			
	1	2	3	4
SPL026	398 mg	398 mg	398 mg	398 mg
Ácido acético	120 mg (20 mM)	240 mg (40 mM)	-	-
Ácido orto-fosfórico (85 %)	-	-	231 mg (20 mM)	461 mg (40 mM)
Cloruro de sodio	780 mg	720 mg	780 mg	720mg
Hidróxido de sodio	38.8 mg	60.8 mg	103.2 mg	185.6 mg
Volumen preparado (mL)	100	100	100	100

Tabla 13 - Preparaciones de la formulación candidata SPL026 (dextrosa)

Formulaciones de dextrosa				
Ingrediente	Número de formulación			
	5	6	7	8
SPL026	398 mg	398 mg	398 mg	398 mg
Ácido acético	120 mg (20 mM)	240 mg (40 mM)	-	-
Ácido orto-fosfórico (85 %)	-	-	231 mg (20 mM)	461 mg (40 mM)
Dextrosa	4300 mg	3900 mg	4300 mg	3900 mg
Hidróxido de sodio	27.6	47.2	96.4 mg	175.2 mg
Volumen preparado (mL)	100	100	100	100

Resultados

- 5 Los resultados de concentración, osmolalidad y pH de las formulaciones en el momento de la preparación y después del almacenamiento a 60 °C se presentan en la tabla 14. Los resultados de las sustancias relacionadas después del almacenamiento se presentan en la tabla 15.
- Todas las formulaciones fueron soluciones transparentes e incoloras durante la preparación. No se encontraron sustancias relacionadas en ninguna de las formulaciones después de la preparación.
- 10 Después de sacarlas del almacenamiento, todas las formulaciones en términos de aspecto ya no eran incoloras sino que habían adquirido en distintos grados un matiz beige, aunque todas permanecieron transparentes; el color fue más pronunciado en la formulación 5 (amortiguador acetato/dextrosa 20 mM) que tenía la mayor concentración de sustancias relacionadas.
- Se confirmó que la osmolalidad y el pH eran estables para cada formulación probada sin cambios significativos.
- 15 Las sustancias relacionadas totales como picos de más del 0.05 % del área total del pico oscilaron entre el 0.07 % y el 0.52 %. Estos datos sugieren que, para SPL026, la solución salina es el agente de tonicidad preferido sobre la dextrosa.
- Los resultados del día 14 para la formulación de fosfato/dextrosa de 40 mM almacenada en vidrio ámbar reflejaron los resultados del vidrio transparente, lo que confirma que el almacenamiento en vidrio transparente/vidrio ámbar no tiene impacto en la estabilidad en términos de estas condiciones de almacenamiento, pero dada la inestabilidad a la luz señalada anteriormente, se debe utilizar vidrio ámbar como envase principal.
- 20

Tabla 14 - Resultados de la formulación candidata SPL026, ensayo, osmolalidad y pH

No.	Composición de vehículo	Concentración (mg.mL ⁻¹)		Osmolalidad (mOsm/kg)		pH	
		Día 0	14 días, 60°C	Día 0	14 días, 60°C	Día 0	14 días, 60°C
1	acetato 20 mM/solución salina	2.50	2.52	305	300	3.94	3.94
2	acetato 40 mM/solución salina	2.54	2.54	307	318	3.98	4.01
3	fosfato 20 mM/solución salina	2.55	2.54	315	319	4.01	4.02
4	fosfato 40 mM/solución salina	2.53	2.46	330	347	4.00	3.99
5	acetato 20 mM/ dextrosa	2.50	2.46	300	308	3.97	4.05
6	acetato 40 mM/ dextrosa	2.51	2.47	304	310	4.02	4.06
7	fosfato 20 mM/ dextrosa	2.55	2.51	320	320	4.02	4.04
8	fosfato 40 mM/ dextrosa	2.58	2.48	339	336	4.01	4.04
8 ^a	fosfato 40 mM/ dextrosa	-	2.49	-	334	-	4.02

^a almacenado en vidrio de color ámbar

Tabla 15 - Ensayo de sustancias relacionadas para las formulaciones candidatas de SPL026 después del almacenamiento a 60 °C durante 14 días

No.	RRT y porcentaje de área del área total del pico de los picos >0.05 % del área total del pico						Total
	0.62	0.72	0.80	0.91	1.60	1.61	
1	-	-	-	-	-	0.11	0.11
2	-	-	-	-	-	0.08	0.08
3	-	-	-	-	-	0.09	0.09
4	-	-	-	-	-	0.07	0.07
5	0.05	0.05	0.07	0.07	0.08	0.20	0.52
6	-	-	-	-	-	0.13	0.13
7	-	-	-	0.05	-	0.16	0.21
8	-	-	-	0.05	-	0.15	0.20
8 ^a	-	-	-	0.07	-	0.23	0.30

^a almacenado en vidrio de color ámbar

5

Conclusión

Todas las formulaciones candidatas después de la evaluación de estabilidad de 14 días fueron estables en términos de osmolalidad y pH. Para las formulaciones 1 a 3 no hubo cambios en la concentración alcanzada y para las formulaciones 5-8 los cambios (pérdidas durante el almacenamiento) fueron pequeños (<0.1 mg.mL⁻¹). Para cada formulación candidata, las sustancias relacionadas fueron muy bajas, entre 0.07 y 0.52 % del

10

área de pico total. Se observaron más sustancias relacionadas en las formulaciones de dextrosa que en las formulaciones salinas.

Después de revisar los datos, se eligió la siguiente formulación SPL026 (en el presente documento denominada formulación 10 SPL026). Esta se basa en la formulación 1, pero el contenido del amortiguador de acetato se aumenta ligeramente para garantizar una amortiguación robusta en la formulación durante la vida útil, pero a un nivel lo suficientemente bajo para garantizar que los efectos de la amortiguación de la sangre sean mínimos. Los niveles de cloruro de sodio se redujeron ligeramente para compensar el acetato adicional, pero para mantener una solución isoosmótica. Esta formulación se preparó y analizó para el ensayo, el pH y la osmolalidad en la preparación. Los detalles de la preparación y los resultados obtenidos se presentan a continuación en la tabla 16.

Tabla 16 - Preparación y resultados de la formulación 10 de SPL026, 2.5 mg/mL

Preparación	SPL026	398 mg
	Ácido acético	150 mg
	Cloruro de sodio	760 mg
	Hidróxido de sodio	c.s. a pH 4.0 ≈ 40 mg
	Volumen preparado (mL)	100
Resultado	Aspecto	Solución incolora transparente
	Osmolalidad (mOsm/kg)	299
	pH	3.96
	Ensayo (mg.mL ⁻¹)	2.49

Los lotes clínicos técnicos de la formulación tienen la composición anterior. Los lotes clínicos se elaboran de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GPM). El lote técnico se utiliza para establecer datos de estabilidad antes de la preparación del lote clínico. Los primeros datos técnicos ayudan a determinar la vida útil de los lotes clínicos, que se elaboran de acuerdo con las GPM.

Descripción general del procedimiento recomendado para la preparación de la formulación (tamaño de lote 100 mL)

Preparación de vehículos

Preparación de una solución de hidróxido de sodio 1 M (100 mL)

- 1) Pesar 4 g de gránulos de hidróxido de sodio en un vaso de precipitados de tamaño adecuado.
- 2) Verter 80 mL de agua para inyección (WFI) en el vaso de precipitados.
- 3) Agitar magnéticamente para lograr la disolución y dejar que la solución se enfríe a temperatura de laboratorio.
- 4) Agregar agua purificada hasta completar 100 mL.
- 5) Transferir a un recipiente de vidrio de borosilicato tipo 1.

Preparación de la formulación 10 (2.5 mg/mL)

- 1) Pesar con exactitud 760 mg de cloruro de sodio en un recipiente adecuado
- 2) Pesar por diferencia la cantidad necesaria de sustancia farmacéutica en un recipiente adecuado (portamuestra de pesaje de vidrio). Asegurarse de que la masa de sustancia farmacéutica tomada incluya la corrección por sal y pureza.
- 3) Transferir con cuidado la sustancia farmacéutica pesada a un vaso de precipitados. Enjuagar el recipiente de pesaje con WFI asegurándose de que no queden sólidos. Agregar más WFI a la sustancia farmacéutica hasta 3/4 del volumen total requerido y agitar magnéticamente para disolverla. Agregar la cantidad de ácido acético necesaria (tenga en cuenta que el ácido acético es volátil y, por lo tanto, este paso debe realizarse inmediatamente después del pesaje).

- 4) Agregar el cloruro de sodio previamente pesado.
- 5) Una vez que se complete la disolución, ajustar el pH de la formulación a pH 4 (± 0.1) con la adición gota a gota de la solución de hidróxido de sodio 1M recién preparada mientras se agita continuamente.
- 5 6) Completar el volumen en un recipiente adecuado y, por último, verificar que el pH sea pH 4 (± 0.1) y ajústelo si es necesario.
- 7) La solución del producto farmacéutico es transparente con un ligero matiz de color beige. Este color se elimina en la filtración (paso 6) para dejar una filtración de solución incolora.
- 8) Burbujear nitrógeno a través de la formulación hasta que el contenido de oxígeno disuelto medido sea inferior a 2 ppm.
- 10 9) Filtrar con jeringa la solución ya sea a 0.22 μm o 0.2 μm en un vial multidosis de vidrio ámbar.

Estabilidad de la formulación 10 (Lote Técnico)

Aspecto y pH

15 Los resultados de aspecto y pH para la formulación 10 (lote técnico) en la preparación y después del almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) y 40°/75 % de RH se presentan en la tabla 17. En T = 0 (el análisis inicial), el pH cumplió con la especificación de 3.8-4.2 y la osmolalidad cumplió con la especificación de 270-330 mOsm/kg (296 mOsm/kg). Para T = 9 meses, no hay cambios significativos en el aspecto en el almacenamiento a 2-8 °C o a 25 °C/60 % de RH. Sin embargo, a 40 °C/75 % de RH hay un cambio de color obvio en el producto a T = 6 meses. Hubo una indicación de cambio de color en los puntos de 2 y 3 meses en el almacenamiento a 40 °C/75 % de RH en comparación con las otras condiciones de almacenamiento, pero a los 6 meses el cambio de color fue obvio. No hubo cambios en el pH en el punto 20 temporal de 9 meses de almacenamiento a 2-8 °C o 25 °C/60 % de RH ni en el punto temporal de 6 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % de humedad relativa.

Tabla 17. Aspecto y pH de la formulación 10 después del almacenamiento en las condiciones especificadas

Punto temporal/meses		Aspecto	pH
Inicial (T = 0)		Líquido transparente incoloro libre de partículas visibles	4.0
2-8 °C	T = 1	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 2	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 3	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 6	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 9	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
25 °C/60 % de RH	T = 1	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 2	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 3	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 6	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 9	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles ¹	4.0
40 °C/75 % de RH	T = 1	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 2	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 3	Líquido transparente incoloro, libre de partículas visibles	4.0
	T = 6	Líquido transparente de color amarillo, libre de partículas visibles	4.0

25 Partículas subvisibles

ES 2 988 546 T3

La cantidad de partículas subvisibles dentro de la formulación 10 (lote técnico) durante la preparación y después del almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) y 40 °C/75 % de RH se presenta en la tabla 18. Después de 6 meses de almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de RH y 40 °C/75 % de RH, no hay cambios significativos en las partículas subvisibles (véase la tabla 18).

- 5 Tabla 18. Partículas subvisibles de la formulación 10 después del almacenamiento en las condiciones especificadas

Punto temporal/meses		Recuento/vial ¹		Aprobado/reprobado ²
		≥10 µm	≥25 µm	
Inicial (T = 0)		5	1	Aprobado
5 °C	T = 6	3	0	Aprobado
25 °C/60 % de RH	T = 1	9	0	Aprobado
	T = 6	3	0	Aprobado
40 °C/75 % de RH	T = 1	4	0	Aprobado
	T = 6	14	1	Aprobado

¹Donde el volumen de llenado es 10.5 mL

²Número de partículas con un diámetro de ≥10 µm por vial <6000 = APROBADO y número de partículas con un diámetro de ≥25 µm por vial <600 = APROBADO

- 10 Volumen extraíble

El volumen extraíble de 6 viales de la formulación 10 (lote técnico) se presenta en la tabla 19. La densidad utilizada para calcular el volumen se tomó de los datos de placebo utilizados en la fabricación del lote (1.008 g/cm³). El volumen extraíble cumple con la especificación de NLT 10.0 mL.

Tabla 19. Volumen extraíble de la formulación 10

Muestra	Peso de la muestra (g)	Volumen extraíble (mL)
1	10.2791	10.1975
2	10.4192	10.3365
3	10.2732	10.1917
4	10.3162	10.2343
5	10.2696	10.1881
6	10.2516	10.1702
Media	10.3	10.2

- 15

Porcentaje de recuperación

El porcentaje de recuperación de SPL026 (base libre, mg/mL) dentro de la formulación 10 (lote técnico) en la preparación y después del almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) y 40 °C/75 % de RH se presenta en la tabla 20. No hubo cambios significativos en la pureza de la formulación después de 9 meses de almacenamiento a 2-8 °C o 25 °C/60 % de RH y 6 meses de almacenamiento a 40 °C/75 % de RH. Todas las recuperaciones frente a la concentración teórica y T = 0 están dentro de la especificación de 90.0 - 105.0 %.

- 20

Tabla 20. Porcentaje de recuperación de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento en las condiciones especificadas

Punto temporal/meses	1	2	Media	Rec./teórico ¹ (%)	Rec./T = 0 ² (%)

ES 2 988 546 T3

Prefiltración		2.518	2.506	2.51	100.5	-
Después de la filtración		2.516	2.504	2.51	100.4	99.9 ³
Inicial (T = 0)		2.503	2.501	2.50	100.1	-
5 °C	T = 1	2.508	2.508	2.51	100.2	100.3
	T = 2	2.538	2.539	2.54	101.5	101.5
	T = 3	2.512	2.523	2.52	100.8	100.7
	T = 6	2.515	2.525	2.52	100.8	100.7
	T = 9	2.511	2.504	2.51	100.3	100.2
25 °C/60 % de RH	T = 1	2.508	2.509	2.51	100.3	100.3
	T = 2	2.541	2.535	2.54	101.5	101.4
	T = 3	2.525	2.524	2.52	101.0	100.9
	T = 6	2.497	2.525	2.51	100.4	100.4
	T = 9	2.475	2.496	2.49	99.4	99.3
40 °C/75 % de RH	T = 1	12.510	2.499	2.50	100.1	100.2
	T = 2	12.538	2.536	2.54	101.5	101.4
	T = 3	12.505	2.501	2.50	100.1	100.0
	T = 6	12.494	2.494	2.49	99.8	99.7

¹ Como porcentaje del resultado teórico de 2.5 mg/mL.

² Como porcentaje del resultado inicial (T = 0).

³ Como porcentaje del resultado de prefiltración.

Pureza/sustancias relacionadas

- 5 La pureza de SPL026 (base libre, mg/mL) y la cantidad de impurezas observadas en diferentes tiempos de retención dentro de la formulación 10 (lote técnico) en la preparación y después del almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) y 40°/75 % de RH se presentan en la tabla 21, tabla 22 y tabla 23, respectivamente. Las impurezas totales observadas en las formulaciones después de 9 meses de almacenamiento a 2-8 °C y 25 °C/60 % de RH han aumentado ligeramente debido a que la impureza en RRT 1.04 se observó por primera vez y por encima del límite LOQ en ambas condiciones. Se observaron aumentos en las impurezas totales para la muestra almacenada a 40 °C/75 % de RH a partir de los 2 meses. Se observa un aumento de la impureza observada en RRT 1.60 a partir de T = 2 meses a 40 °C/75 % de RH en comparación con las otras condiciones de almacenamiento, lo que puede atribuirse a la mayor temperatura de almacenamiento de 40 °C.
- 10
- 15 Tabla 21. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 2-8 °C

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% p/p)					
	Inicial (T = 0)	1	2	3	6	9
SPL026 (base libre) ¹	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0 (99.95)
1.04	ND	ND	ND	ND	ND	0.05
1.60	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

ES 2 988 546 T3

Total ²	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05
--------------------	----	----	------	------	------	------

¹ Pureza de SPL026 calculada como 100 - sustancias relacionadas totales.

² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

Tabla 22. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 25 °C/60 % de RH

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% p/p)					
	Inicial (T = 0)	1	2	3	6	9
SPL026 (base libre) ¹	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0 (99.95)
1.04	ND	ND	ND	ND	ND	0.05
1.18	ND	ND	<LOQ	ND	ND	ND
1.60	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Total ²	ND	ND	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05

5 ¹ Pureza de SPL026 calculada como 100 - sustancias relacionadas totales.

² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

Tabla 23. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 40 °C/75 % de RH

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% p/p)				
	Inicial (T = 0)	1	2	3	6
0.49	ND	ND	ND	ND	0.05
0.70	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0.05
0.77	ND	ND	ND	<LOQ	<LOQ
0.81	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0.05
0.92	ND	ND	<LOQ	<LOQ	0.06
SPL026 (base libre) ¹	100.0	100.0	99.9	99.9	99.7
1.19	ND	ND	ND	ND	<LOQ
1.22	ND	ND	ND	ND	<LOQ
1.60	ND	ND	0.05	0.07	0.10
Total ²	ND	ND	0.05	0.07	0.31

¹ Pureza de SPL026 calculada como 100 - sustancias relacionadas totales.

10 ² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

Estabilidad de la formulación 10 (lote clínico)

En T = 0 (el análisis inicial), el pH cumplió con la especificación de 3.8-4.2, la osmolalidad cumplió con la especificación de 270-330 mOsm/kg (siendo 306 mOsm/kg), y el volumen extraíble cumplió con el NLT de 10.0 mL (siendo 10.4 mL). Además, en T = 0, el número de partículas subvisibles fue de 4 partículas/vial de un tamaño ≥ 10 μm y 0 partículas/vial de un tamaño ≥ 25 μm , lo que está dentro de la especificación de no más de

15

ES 2 988 546 T3

- 5 6000 partículas/vial de un tamaño $\geq 10 \mu\text{m}$ y no más de 600 partículas/vial de un tamaño $\geq 25 \mu\text{m}$. En $T = 0$, el espectro UV-vis de la formulación se ajustó a los espectros de referencia ($\lambda^{\text{máx}}$ a $221 \pm 3 \text{ nm}$ y $279 \pm 3 \text{ nm}$), y la señal se observó a $\pm 2 \%$ de tiempo de retención del estándar de referencia. Finalmente, en $T = 0$, la prueba de integridad del cierre del recipiente no mostró ingreso de colorante y la formulación era estéril, con $< 0.01 \text{ EU/mL}$ de endotoxinas bacterianas, lo que está dentro de la especificación de 20.5 EU/mL .

Aspecto y pH

- 10 Los resultados de aspecto y pH para la formulación 10 (lote clínico) en la preparación y después del almacenamiento a $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}/60 \%$ de humedad relativa (RH) y $40^\circ/75 \%$ de RH se presentan en la tabla 24. A los 3 meses, no hay cambios significativos en el aspecto durante el almacenamiento a $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$, a $25 \text{ }^\circ\text{C}/60 \%$ de RH o a $40 \text{ }^\circ\text{C}/75 \%$ de RH. Hubo una indicación de cambio de color en el punto de 3 meses. No hubo cambios en el pH.

Tabla 24. Aspecto y pH de la formulación 10 después del almacenamiento en las condiciones especificadas

Punto temporal/meses		Aspecto	pH
Inicial ($T = 0$)		Líquido transparente incoloro, prácticamente libre de partículas	4.0
2-8 °C	T = 1	Líquido transparente incoloro, prácticamente libre de partículas	3.9
	T = 3	Líquido transparente de color amarillo pálido., prácticamente libre de partículas	4.0
25 °C/60 % de RH	T = 1	Líquido transparente incoloro, prácticamente libre de partículas	4.0
	T = 3	Líquido transparente de color amarillo pálido., prácticamente libre de partículas	4.0
40 °C/75 % de RH	T = 1	Líquido transparente incoloro, prácticamente libre de partículas	3.9
	T = 3	Líquido transparente de color amarillo pálido., prácticamente libre de partículas	4.0

Porcentaje de recuperación

- 15 El porcentaje de recuperación de SPL026 (base libre, mg/mL) dentro de la formulación 10 (lote clínico) en la preparación y después del almacenamiento a $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$, $25 \text{ }^\circ\text{C}/60 \%$ de humedad relativa (RH) y $40 \text{ }^\circ\text{C}/75 \%$ de RH se presenta en la tabla 25. No hubo cambios significativos en la pureza de la formulación después de 3 meses de almacenamiento a $2-8 \text{ }^\circ\text{C}$ o $25 \text{ }^\circ\text{C}/60 \%$ de RH y $40 \text{ }^\circ\text{C}/75 \%$ de RH. Todas las recuperaciones frente a la concentración teórica y $T = 0$ están dentro de la especificación de $95.0 - 105.0 \%$.

- 20 Tabla 25. Porcentaje de recuperación de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento en las condiciones especificadas

Punto temporal/meses		Porcentaje de recuperación de SPL026 (%)
Inicial ($T = 0$)		103.6
2-8 °C	T = 1	102.9
	T = 3	103.2
25 °C/60 %RH	T = 1	102.7
	T = 3	103.0
40 °C/75 %RH	T = 1	102.6
	T = 3	102.5

ES 2 988 546 T3

Pureza/sustancias relacionadas

La pureza de SPL026 (base libre, mg/mL) y la cantidad de impurezas observadas en diferentes tiempos de retención dentro de la formulación 10 (lote clínico) en la preparación y después del almacenamiento a 2-8 °C, 25 °C/60 % de humedad relativa (RH) y 40 °/75 % de RH se presentan en la tabla 26, la tabla 27 y la tabla 28, respectivamente.

Tabla 26. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 2-8 °C

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% de A)		
	Inicial (T = 0)	1	3
1.11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1.59-1.60	0.07	0.08	0.07
Total ²	0.07	0.08	0.07

² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

Tabla 27. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 25 °C/60 % de RH

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% de A)		
	Inicial (T = 0)	1	3
1.11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1.59-1.60	0.07	0.08	0.07
Total ²	0.07	0.08	0.07

² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

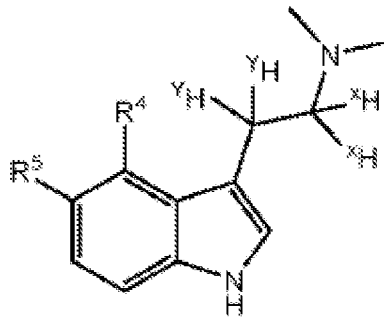
Tabla 28. Pureza/sustancias relacionadas de SPL026 de la formulación 10 después del almacenamiento a 40 °C/75 % de RH

RRT	Punto temporal/meses y cantidad (% de Área)		
	Inicial (T = 0)	1	3
0.56	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0.70	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0.82	<LOQ	<LOQ	<LOQ
0.94	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1.11	<LOQ	<LOQ	<LOQ
1.59-1.60	0.07	0.08	0.09
Total ²	0.07	0.08	0.09

² Suma de sustancias relacionadas ≥ 0.05 %

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica, que comprende una sal de fumarato de dimetiltriptamina, opcionalmente sustituida con deuterio; un amortiguador, que está separado de la sal; y agua, en la que la formulación tiene un pH de $3.5 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$ y una osmolalidad de $250 \pm 5\%$ a $350 \pm 5\%$ mOsm/Kg.
- 5 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación es adecuada para inyección.
3. La formulación de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el pH es desde $3.75 \pm 5\%$ a $6.5 \pm 5\%$; or desde $3.75 \pm 5\%$ a $5.75 \pm 5\%$; o desde $3.75 \pm 5\%$ a $4.25 \pm 5\%$.
4. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la sal comprende ácido fumárico y un compuesto de fórmula I



10

Fórmula I

en la que:

R^4 y R^5 son ambos H y cada ^XH y cada ^YH se seleccionan independientemente entre H y D.

- 5 15 5. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende dimetiltriptamina, sustituida con deuterio en uno o ambos de los átomos de carbono α .
6. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la concentración de la dimetiltriptamina opcionalmente sustituida es de $2.5 \pm 5\%$ mg/mL.
7. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en la que el amortiguador comprende sal de acetato, ácido acético, sal de citrato, ácido cítrico, sal de ascorbato, ácido ascórbico, sal de fosfato o ácido fosfórico.
- 20 8. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el amortiguador comprende una sal de acetato y ácido acético; o acetato de sodio y ácido acético, o acetato de potasio y ácido acético.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la formulación comprende además un agente de tonicidad.
- 25 10. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que tiene un contenido de oxígeno menor que 2 ppm.
11. Un método de preparación de una formulación farmacéutica como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende poner en contacto la sal, el amortiguador, el agua y opcionalmente un agente de tonicidad.
- 30 12. Una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en terapia.
13. Una formulación como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en un método de tratamiento de un trastorno psiquiátrico o neurológico en un paciente.
14. La formulación para el uso de la reivindicación 13, en la que el trastorno psiquiátrico o neurológico se selecciona del grupo que consiste en (i) un trastorno obsesivo compulsivo, (ii) un trastorno depresivo, (iii) un trastorno de ansiedad, (iv) abuso de sustancias y (v) un trastorno de abulia.
- 35