



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07C 225/20 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 225/20 (2022.02); A61K 31/133 (2022.02); C07B 59/00 (2022.02); A61P 25/02 (2022.02); A61P 25/22 (2022.02); A61P 25/24 (2022.02); A61P 25/28 (2022.02); C07B 59/001 (2022.02); C07B 2200/05 (2022.02); C07C 2601/14 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2017119222, 04.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.11.2015

Дата регистрации:
29.04.2022

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
04.11.2014 US 62/074,645

(43) Дата публикации заявки: 06.12.2018 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 29.04.2022 Бюл. № 13

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 05.06.2017

(86) Заявка РСТ:
US 2015/059113 (04.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2016/073653 (12.05.2016)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

НИВОРОЖКИН Алекс (US),
ЛАНДРАУ Нельсон (US)

(73) Патентообладатель(и):

АМОРСА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: WO 2009131794 A1, 29.10.2009. US
7638651 B2, 29.12.2009. US 5384331 A1,
24.01.1995. LAI I et al. Ketamine Metabolism.
Identification and Synthesis of Deaminated
Products, Journal of Pharmaceutical Sciences,
1985, 74(4), p.486-488. Sulake, Rohidas S. et al.
Synthesis of deuterium labeled ketamine
metabolite dehydronorketamine-d4. Bioorganic
& (см. прод.)

(54) НЕЙРО-АТТЕНУИРУЮЩИЕ КЕТАМИНОВЫЕ И НОРКЕТАМИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к изотопно-обогащенному производному норкетамин или к его фармацевтически приемлемой соли. Также изобретение относится к фармацевтической композиции на основе изотопно-обогащенного производного норкетамин и его применению для ингибирования активности NMDA (N-метил-

d-аспартат) рецептора. Технический результат: получены новые производные норкетамин, обладающие улучшенным периодом полувыведения и улучшенной биодоступностью, полезные для лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью NMDA рецептора. 4 н. и 10 з.п. ф-лы, 7 ил., 3 табл., 13 пр.

(56) (продолжение):

Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(19), 5719-5721. RU 2463049 C2, 10.10.2012. US 20040248964 A1, 09.12.2004.
WO 2010120797 A2, 21.10.2010.

R U 2 7 7 1 2 7 5 C 2

R U 2 7 7 1 2 7 5 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 225/20 (2006.01)*A61K 31/133* (2006.01)*C07B 59/00* (2006.01)*A61P 25/02* (2006.01)*A61P 25/22* (2006.01)*A61P 25/24* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 225/20 (2022.02); *A61K 31/133* (2022.02); *C07B 59/00* (2022.02); *A61P 25/02* (2022.02); *A61P 25/22* (2022.02); *A61P 25/24* (2022.02); *A61P 25/28* (2022.02); *C07B 59/001* (2022.02); *C07B 2200/05* (2022.02); *C07C 2601/14* (2022.02)

(21)(22) Application: **2017119222, 04.11.2015**

(24) Effective date for property rights:
04.11.2015

Registration date:
29.04.2022

Priority:

(30) Convention priority:
04.11.2014 US 62/074,645

(43) Application published: **06.12.2018 Bull. № 34**(45) Date of publication: **29.04.2022 Bull. № 13**(85) Commencement of national phase: **05.06.2017**

(86) PCT application:
US 2015/059113 (04.11.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/073653 (12.05.2016)

Mail address:
**129090, Moskva, ul. B.Spaskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"**

(72) Inventor(s):

**LANDRAU, Nelson (US),
NIVOROZHKIN, Alex (US)**

(73) Proprietor(s):

AMORSA THERAPEUTICS, INC. (US)

(54) **NEURO-ATTENUATING KETAMINE AND NORKETAMINE COMPOUNDS, THEIR DERIVATIVES
AND THEIR PRODUCTION METHODS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, namely to an isotope-enriched norketamine derivative or to its pharmaceutically acceptable salt. The invention also relates to a pharmaceutical composition based on the isotope-enriched norketamine derivative and to its use for

inhibiting the activity of NMDA (N-methyl-d-aspartate) receptor.

EFFECT: new norketamine derivatives are obtained with improved half-life and improved bioavailability, useful for the treatment of a disease or condition mediated with NMDA receptor activity.

14 cl, 7 dwg, 3 tbl, 13 ex

I. Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 62/074645, поданной 4 ноября 2014 года, содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

II. Предпосылки создания изобретения

Кетамин представляет собой неселективный антагонист NMDA-рецептора (N-метил-D-аспартат), который одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для введения и поддержания общей анестезии. Он также показал свою эффективность при лечении других состояний, например, для облегчения различных видов боли (Correll, 2003), депрессии (Zarate, 2012), острой черепно-мозговой травмы и инсульта (Hertle, 2012), эпилепсии (Synowiec, 2013), алкогольной зависимости, болезни Альцгеймера, астмы и других расстройств.

Эффективность кетамина при пероральном введении для лечения боли была подтверждена многими исследователями и недавно была проанализирована (Blonk, 2010). В большинстве случаев, кетамин использовали в виде перорального раствора, полученного из коммерчески доступного инъекционного состава (1 или 10% кетамина в воде), зачастую смешанного с фруктовым соком или сиропом для маскировки вкуса. В некоторых примерах также сообщали о твердых лекарственных формах кетамина. В частности, Yanagihara et al. (Yanagihara 1999, 2003) описывали получение таблеток кетамина для перорального приема путем сухой и влажной грануляции с фармакокинетикой в организме человека, аналогичной лекарственной форме для перорального приема в виде сиропа. Помимо этого, Chong (Chong, 2009) также были получены композиции кетамина для перорального и сублингвального введения в виде желатиновых пастилок с общей массой 1 г и содержанием кетамина 25 мг.

При пероральном введении кетамин является объектом для пресистемного печеночного метаболизма путем N-деметилования и преобразования в активный метаболит Норкетамин. Период полувыведения кетамина оценивали как 2-3 часа и 4 часа для норкетамин. Следовательно, терапевтическое окно перорально вводимого кетамина является относительно небольшим, и требуется пероральное введение нескольких суточных доз лекарственного средства, например, 3-5 раз в день, для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Кроме того, твердые лекарственные формы кетамина стабильно ограничиваются их неспособностью обеспечивать терапевтически эффективные дозы, даже в течение короткого периода времени, без неврологически токсичных всплесков концентрации кетамина. По сути, превышение оптимальной эффективной концентрации в плазме лекарственного средства (10-300 нг/мл) приводит к более выраженным побочным эффектам, таким как седация, галлюцинации, головокружение и/или тошнота, что может вызывать не только немедленные реперкуссии, но также влиять на соблюдение режима лечения.

Для достижения оптимального терапевтического индекса, оказалось, что самый успешный путь введения для поддержания стабильных уровней лекарственного средства в системе в течение длительного периода времени - это путь введения путем инфузии (Correll, 2004). Такое введение обеспечивает непосредственный титриметрический контроль способа введения и позволяет исключить наличие неврологических побочных эффектов, например, в результате психотомиметических токсичных всплесков концентрации кетамина в плазме. Однако процесс инфузии связан с значительными трудностями, что касается обслуживания пациента, а также стоимости процедуры, поскольку такое введение трудно осуществлять вне отделения интенсивной терапии

(ICU).

По существу, остается потребность в эффективных, более удобных и контролируемых лекарственных формах кетамина, которые имитируют результаты инфузии кетамина и позволяют достигать не являющихся неврологически токсичными (*например*, психотомиметически токсичными) концентраций в плазме, и которые устраняют выявленный пробел в лечении кетамином таких состояний, как боль, депрессия, черепно-мозговая травма, инсульт, эпилепсия, алкогольная зависимость или болезнь Альцгеймера.

III. Сущность изобретения

Настоящее изобретение преодолевает вышеупомянутые недостатки и недоработки, связанные с лечением кетамином, и направлено на раскрытие новых, выделенных и/или по существу чистых, изотопно-обогащенных нейро-аттенуирующих норкетаминовых соединений, новых фармацевтических композиций, сформулированных с ними, и способы их применения для (i) лечения субъекта с диагнозом, страдающего от, или predisposed к развитию, (ii) профилактики и/или (iii) лечения заболевания, расстройства или состояния, например, для которых лечение кетамином может быть рассмотрено, показано, проверено или рекомендовано, включая боль, депрессию, тревожное расстройство, черепно-мозговую травму, инсульт, мигрени, эпилепсию, шизофрению, астму, посттравматическое расстройство, биполярное расстройство, алкогольную зависимость, болезнь Альцгеймера, суицидальность, аутизм, диабетическую невропатию, шум в ушах, леводопа-индуцированную дискинезию, псевдобульбарный синдром, бульбарный синдром и подобные.

В соответствии с настоящим изобретением, новые, выделенные и/или по существу чистые, изотопно-обогащенные нейро-аттенуирующие норкетаминовые соединения можно формулировать в фармацевтические композиции, подходящие для перорального (моментального высвобождения и с модифицированным высвобождением), парентерального, местного, ректального, вагинального, интраназального введения, введения путем ингаляции или в виде жидкости, такие как лекарственные формы для перорального введения, такие как пилюли (например, таблетки, капсулы, капли, таблетки для рассасывания, сублингвальные таблетки и буккальные таблетки), тонкие пленки, порошки, гранулы, кристаллы, жидкие растворы, сиропы, эмульсии и суспензии, лекарственные формы для местного применения, такие как пасты, кремы, мази, гели, жидкости, спреи, трансдермальные пластыри, кожные пластыри, бальзамы, масла и имплантаты, лекарственные формы для глазного и ушного введения, например, капли, суспензии, эмульсии, кремы и гели, вагинальные кольца и вставки, суппозитории, лекарственные формы для ингаляций, такие как аэрозоли, ингаляторы, небулайзеры и испарители, и лекарственные формы для парентерального введения, такого как внутрисуставное (ID), внутримышечное (IM), внутрикостное (IO), внутрибрюшинное (IP), внутривенное (IV), каудальное, интратекальное (ITN), подкожное (SC) и т.п.

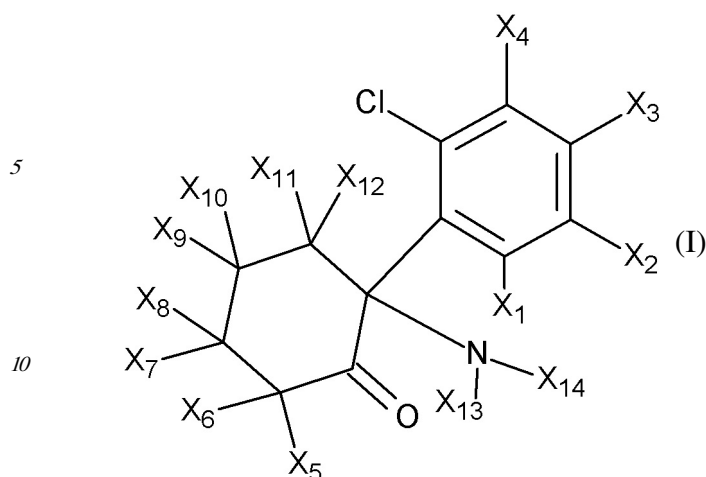
Также в соответствии с настоящим изобретением, новые, выделенные и/или по существу чистые, изотопно-обогащенные нейро-аттенуирующие норкетаминовые соединения и новые фармацевтические композиции, сформулированные с ними, являются подходящими для (i) лечения субъекта при любом показании, при котором лечение при помощи кетамина может быть рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано, независимо от того, является ли показание кетамина одобренным FDA показанием или не одобренным показанием, и/или (ii) профилактики и/или контроля любого заболевания, расстройства или состояния, для которого лечение при помощи кетамина может быть

рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано, включая но не ограничиваясь этим, лечение, профилактику и/или ведение любого заболевания, расстройства или состояния, которое связано, например, с болью, депрессией, тревожным расстройством, черепно-мозговой травмой, инсультом, мигренью, эпилепсией, шизофренией, астмой, посттравматическим расстройством, биполярным расстройством, алкогольной зависимостью, болезнью Альцгеймера, суицидальностью, аутизмом, диабетической невропатией, шумом в ушах, леводопа-индуцированной дискинезией, псевдобульбарным синдромом, бульбарным синдромом и т.п.

Настоящее изобретение также направлено на открытие новых фармацевтических композиций нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) и/или нейро-аттенуирующего норкетамин (NANKET) с модифицированным высвобождением для перорального применения и способы их применения, для перорального введения, такие как композиции с модифицированным высвобождением в виде таблеток для перорального введения, для обеспечения улучшенных терапевтических профилей и профилей безопасности по сравнению с существующими композициями перорального кетамина. В этой связи, разработаны уникальные новые пероральные нейро-аттенуирующие кетаминные (NAKET) и/или нейро-аттенуирующие норкетаминные (NANKET) фармацевтические композиции для обеспечения стабильного высвобождения терапевтически эффективных количеств NAKET соединения, например, кетамина и/или любого соединения формулы II, и/или NANKET соединения, например, норкетамин, любого соединения формулы I, (I-A), (I-B) и/или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D, из новых пероральных фармацевтических композиций для продления периодов высвобождения в организме субъекта после перорального введения. Довольно удивительно, новые фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) и/или нейро-аттенуирующего норкетамин (NANKET) для перорального применения по настоящему изобретению обеспечивают достижение этого терапевтического эффекта, как предусмотрено настоящим изобретением, не вызывая неврологически токсичных всплесков концентраций кетамина и/или норкетамин в плазме, которые могут индуцировать побочные эффекты, например, седативный эффект и/или психотомиметические эффекты, такие как галлюцинации, головокружение и тошнота.

Помимо этого, настоящее изобретение обеспечивает новые производные для использования в композициях и способах по настоящему изобретению. В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает пероральные фармацевтические композиции NAKET соединений и/или NANKET соединений. В некоторых конкретных вариантах осуществления фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением для перорального введения по настоящему изобретению и способы введения, обеспечивают уникальное стабильное введение NAKET соединений и/или NANKET соединений субъекту с периодами высвобождения в течение около 12 часов или более, например, около 24 часов или более, около 36 часов или более, или даже около 48 часов или более, после однократного перорального введения, с обеспечением на данный момент безопасных и терапевтически эффективных способов перорального введения субъектам NAKET соединений и/или NANKET соединений, включая кетамин и норкетамин.

Следовательно, в одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I:



где

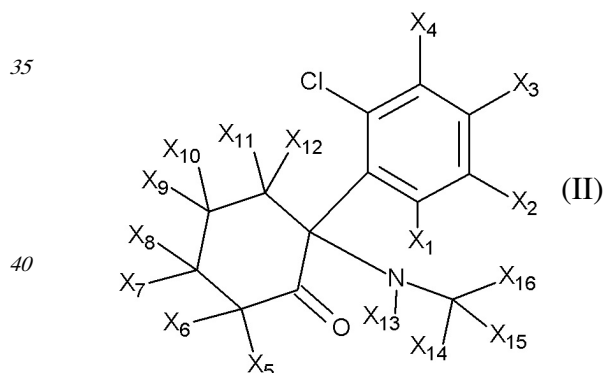
15 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой дейтерий,

или его соль.

20 В другом аспекте, настоящее изобретение предусматривает новую фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I, (I-A), (I-B) и/или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D.

В еще одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для перорального введения с модифицированным высвобождением, *например*, однослойную таблетку с модифицированным высвобождением, такую как сформулированная с матричной композицией однослойная таблетка с модифицированным высвобождением, включающую терапевтически эффективное количество нейро-аттенуирующего норкетаминового соединения (NANKET), включая норкетамин, любое соединение формулы I, (I-A), (I-B) и/или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D.

30 В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает новую фармацевтическую композицию, включающую нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET), включая кетамин, представленный формулой II:



где

45 $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}$ и X_{16} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}$ и X_{16} представляет собой дейтерий.

В другом аспекте настоящего изобретения, обеспечивается фармацевтическая композиция для перорального введения с модифицированным высвобождением, *например*, однослойная таблетка с модифицированным высвобождением, такая как сформулированная с матричной композицией однослойная таблетка с модифицированным высвобождением, включающая терапевтически эффективное количество нейро-аттенуирующего кетаминового соединения (NAKET), включая кетамин и/или любое соединение формулы II.

Также как в случае новых, выделенных и/или по существу чистых, изотопно-обогащенных нейро-аттенуирующи норкетаминовы соединений, новые, фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением для перорального введения, сформулированные с нейро-аттенуирующим кетаминовым соединением (NAKET) и/или нейро-аттенуирующим норкетаминовым соединением (NANKET), включая норкетамин, любое соединение формулы I, (I-A), (I-B) и/или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D, являются подходящими для (1) лечения субъекта при любом показании, при котором лечение при помощи кетамина может быть рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано, независимо от того, является ли показание кетамина одобренным FDA показанием или не одобренным показанием, и/или (2) профилактики и/или контроля любого заболевания, расстройства или состояния, такого как те, для которых лечение при помощи кетамина может быть рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано. Таким образом, в другом отдельном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения субъекта, включающий стадию введения нуждающемуся в этом субъекту пероральной фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением по настоящему изобретению, сформулированной с терапевтически эффективным количеством нейро-аттенуирующего кетаминового соединения (NAKET), включая кетамин и любое соединение формулы II, и/или нейро-аттенуирующего норкетаминового соединения (NANKET), включая норкетамин, любое соединение формулы I, (I-A), (I-B) и любое из соединений, описанных в Таблицах A-D, как описано в настоящей заявке, *например*, композиции пероральной однослойной таблетки с модифицированным высвобождением, таким образом, что (1) субъект получает эффективное лечение, не вызывающее неврологически токсичных всплесков концентраций кетамина и/или норкетамина в плазме субъекта после перорального введения, и/или (2) заболевание, расстройство и/или состояние, такое как те, для которых лечение при помощи кетамина может быть рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано, такое как боль, депрессия, тревожное расстройство, черепно-мозговая травма, инсульт, мигрень, эпилепсия, шизофрения, астма, посттравматическое расстройство, биполярное расстройство, алкогольная зависимость, болезнь Альцгеймера, суицидальность, аутизм, диабетическая невропатия, шум в ушах, леводопа-индуцированная дискинезия, псевдобульбарный синдром, бульбарный синдром и т.п., эффективно лечат, предотвращают и/или контролируют, не вызывая при этом неврологически токсичные всплески концентраций кетамина и/или норкетамина в плазме у субъекта после перорального введения.

Учитывая вышеизложенное, должно быть очевидно для специалиста в области, связанной с кетамином, что настоящее изобретение предлагает значительное преимущество по сравнению с используемым в настоящее время лечением кетамином, предлагая практикующим врачам, предписывающим такое лечение, безопасную и эффективную альтернативу применяемой в настоящее время кетаминовой терапии, которая может имитировать инфузионную терапию кетамином и обеспечить терапевтический эффект в лечении, профилактике и/или ведении заболевания,

расстройства и/или состояния, для которого лечение при помощи кетамина может быть рассмотрено, испытано, показано или рекомендовано, включая, но не ограничиваясь этим, лечение, профилактику и/или ведение любого заболевания, расстройства или состояния, которое имеет отношение к таким как боль, депрессия, тревожное

5 расстройство, черепно-мозговая травма, инсульт, мигрень, эпилепсия, шизофрения, астма, посттравматическое расстройство, биполярное расстройство, алкогольная зависимость, болезнь Альцгеймера, суицидальность, аутизм, диабетическая невропатия, шум в ушах, леводопа-индуцированная дискинезия, псевдобульбарный синдром, бульбарный синдром и т.п.

10 Довольно удивительно, новые NAKET и/или NANKET фармацевтические композиции с модифицированным высвобождением для перорального введения и способы по настоящему изобретению обеспечивают достижение этой важной и необходимой терапевтической цели, стратегически достигая и поддерживая терапевтически эффективные концентрации в плазме кетамина и/или норкетамина, например,

15 концентрации в плазме кетамина не более чем около 10-300 нг/мл, на протяжении периода высвобождения лекарственного средства из пероральных NAKET и/или NANKET фармацевтических композиций с модифицированным высвобождением после перорального введения, для эффективного лечения, профилактики и/или контроля заболевания, расстройства и/или состояния, не вызывая неврологически токсичные

20 всплески концентраций кетамина и/или норкетамина в плазме.

IV. Краткое описание чертежей

Вышеуказанные и другие цели, преимущества и особенности настоящего изобретения и то, как они достигаются, станет более очевидным после рассмотрения следующего

25 подробного описания настоящего изобретения в сочетании с сопроводительными чертежами и примерами, которые иллюстрируют варианты осуществления настоящего изобретения, где:

Фиг. 1 графически представляет профиль высвобождения кетамина из ГПМЦ (гидроксипропилметилцеллюлозной) матрицы, в присутствии и без полиакриловой кислоты (композиции КТМ-1 - КТМ-3);

30 Фиг. 2 графически представляет профиль высвобождения кетамина из Коллидоновой матрицы, в присутствии и без лактозы (композиции КТМ-4 и КТМ-11);

Фиг. 3 графически представляет профиль высвобождения кетамина из липидной матрицы, в присутствии и без полиакриловой кислоты (композиции КТМ-9 и КТМ-12);

Фиг. 4 графически представляет профиль высвобождения кетамина из ПЭО

35 (полиэтиленоксид) матрицы с двумя разными молекулярными массами;

Фиг. 5 графическое представляет зависимость концентрации кетамина от времени в крови собак породы бигль после введения таблетки КТМ-2;

Фиг. 6 относится к метаболическому анализу гомогената в печени крыс, сравнивающему период полураспада норкетамина и дейтерированных норкетаминовых

40 соединений 11 и 12; и

Фиг. 7 относится к фармакокинетическим (РК) данным у крыс норкетамина и бис-дейтерированного норкетаминового соединения 11.

V. Подробное описание настоящего изобретения

Рынок для кетамина для лечения состояний, таких как боль или депрессия, или

45 использование при мигрени (*например*, с аурой), рефрактерной астме, алкогольной зависимости, эпилепсии, травме головного мозга и/или инсульте, в значительной степени сосредоточен на инъекционном или инфузионном введении в основном из-за последствий превышения определенной концентрации в плазме, в результате которой возникают

серьезные неврологические побочные эффекты. Композиции кетамина в виде таблеток или капсул в основном не имели коммерческого успеха по причине относительного узкого терапевтического окна перорально вводимого кетамина, которое требует перорального введения множества суточных доз лекарственного средства; и

5 повышенной вероятности превышения психотомиметических токсичных концентраций кетамина в плазме. И хотя композиции замедленного высвобождения обычно рассматривались по существу для всех лекарственных средств, именно обеспечение этой композиции имеет изобретательский вклад и должно быть достигнуто для кетамина. Такие доказательства не могли быть яснее, чем исходя из большой коммерческой

10 потребности, которая остается на рынке.

В связи с этим, современные профессионалы стремятся найти альтернативы внутривенной инфузии кетамина для 24-часового профиля терапевтически эффективной концентрации в плазме, стремясь использовать давно изученный и предсказуемый характер кетамина в качестве терапевтического средства. Однако даже сложные,

15 стратифицированные таблетки других антагонистов NMDA-рецептора, таких как декстрометорфан или амантадин, которые предлагают замедленное высвобождение основного вещества после высвобождения отдельно сформулированного наружного слоя, не смогли достичь высвобождения антагониста NMDA-рецептора в течение периодов более 12 часов.

В качестве подтверждения были испытаны несколько распространенных матриц неактивных фармацевтических ингредиентов, известных в данной области, для эффективного контролируемого высвобождения, и они не смогли достичь 24-часового

20 профиля высвобождения. Используя матрицу с контролируемым высвобождением, состоящую из гидроксипропилметилцеллюлозы и крахмала, наблюдали полное высвобождение кетамина примерно через 12 часов. Кроме того, в матрицах на основе

25 липидов, содержащих до 20% Compritol АТО 888 (бегенат глицерина, Gattesfosse), невозможно обеспечить удержание кетамина в течение более 4-6 часов.

Однако для поддержания терапевтически эффективной концентрации лекарственного средства при введении один раз в сутки, аналогичном инфузии кетамина, но которое

30 является более удобным для ухода за пациентом, высвобождение кетамина и/или норкетамина должно приближаться к периоду времени 12-24 часа и таким образом, который не дает всплесков концентрации в плазме кетамина и/или норкетамина. Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает пероральные лекарственные формы с

35 модифицированным высвобождением нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) и/или пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением нейро-аттенуирующего норкетамина (NANKET), способы лечения и способы введения, которые обеспечивают стабильное высвобождение терапевтически эффективной концентрации кетамина и/или норкетамина из пероральной фармацевтической композиции с

40 модифицированным высвобождением, не вызывая седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентрации в плазме кетамина и/или норкетамина.

В частности, настоящее изобретение обеспечивает пероральную лекарственную форму с модифицированным высвобождением NAKET соединения, включая кетамин, *например*, однослойную таблетку. В некоторых конкретных вариантах осуществления, пероральные лекарственные формы NAKET с модифицированным высвобождением и

45 способы введения, обеспечивают стабильное введение NAKET субъекту в течение 12 часов или более, например, 24 часов или более, например, до 36 часов, после однократного введения, например, перорального введения назначенного количества препарата, вне зависимости от того, в одной таблетке или нескольких таблетках.

В другом конкретном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает пероральную лекарственную форму с модифицированным высвобождением NANKET соединения, включая норкетамин, *например*, однослойную таблетку. В некоторых конкретных вариантах осуществления, пероральные лекарственные формы с модифицированным высвобождением NANKET и способы введения обеспечивают стабильное введение NANKET субъекту в течение 12 часов или более, например, 24 часов или более, например, до 36 часов, после однократного введения, *например*, перорального введения назначенного количества препарата с модифицированным высвобождением, вне зависимости от того, в одной таблетке или нескольких таблетках. В некоторых вариантах осуществления, однако, уменьшение этого терапевтического окна может быть желательным для достижения определенных преимуществ для этих композиций модифицированного высвобождения NAKET и/или NANKET, таких как защита от вскрытия.

Настоящее изобретение, включая соединения, способы и фармацевтические композиции/лекарственные формы, будет описано со ссылкой на следующие определения, которые для удобства изложены ниже. Если не указано иное, нижеследующие термины, используемые в настоящей заявке, определяются следующим образом:

I. Определения

При использовании в настоящей заявке, термин "a," "an," "the" и аналогичные термины, используемые в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте пунктов формулы изобретения) должны быть истолкованы как охватывающие как единственное, так и множественное число, если в настоящей заявке не указано иное или явно не противоречит контексту.

Фраза "и/или" используется в настоящей заявке как сокращенное обозначение для представления «и», описывающего комбинацию предметов, а также «или», описывающего элементы в альтернативной форме. Например, "кетамин и/или норкетамин" представляет собой сокращенное обозначение для следующего: (1) кетамин и норкетамин (*то есть*, оба), и (2) кетамин или норкетамин (*то есть*, один из).

Термин "соединение" в отношении соединения по настоящему изобретению, относится к совокупности или популяции молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что может быть изотопный вариант среди составляющих атомов молекул. Таким образом, специалистам в данной области техники будет ясно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшее количество изотопологов, имеющих атомы водорода в одном или нескольких обозначенных положениях дейтерия в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения. Однако, как указано выше, относительное количество таких изотопологов в целом предпочтительно будет составлять менее чем около 49,9% соединения. В других вариантах осуществления, относительное количество таких изотопологов в целом должно быть менее чем около 47,5%, менее чем около 40%, менее чем около 32,5%, менее чем около 25%, менее чем около 17,5%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 3%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% соединения.

Как используется в настоящей заявке, "изотопно обогащенный" относится к соединению, которое обогащено синтетически одним или несколькими тяжелыми

изотопами атома (например, дейтерием). Поскольку изотопное обогащение не является на 100% эффективным, могут присутствовать примеси соединения, которое имеют меньшие состояния обогащения, и они будут иметь меньшую массу. Аналогично, из-за чрезмерного обогащения (нежелательного обогащения) и из-за природной распространённости изотопов могут быть примеси большей массы.

Некоторые соединения по настоящему изобретению имеют асимметричные атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-изомеры, и отдельные изомеры включены в объем настоящего изобретения. Соединения по настоящему изобретению не включают такие соединения, которые известны в данной области техники как слишком нестабильные для синтеза и/или выделения. Настоящее изобретение относится к соединениям в рацемических и оптически чистых формах. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или получены с использованием обычных методик. Когда описанные в настоящей заявке соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагают, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

Если не указано иное, структуры, изображенные в настоящей заявке, также должны включать все стереохимические формы структуры; то есть R- и S-конфигурации для каждого асимметричного центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений по настоящему изобретению включены в объем изобретения.

Термин «около», используемый в настоящей заявке, означает приемлемый предел погрешности для определенного значения, который частично зависит от того, как измеряется или определяется значение. В некоторых вариантах осуществления термин «около», используемый в настоящей заявке, будет понятен специалистам в данной области, как означающий до плюс или минус 20% конкретного термина. В других вариантах осуществления термин «около», используемый в настоящей заявке, будет понятен специалистам в данной области, как означающий до плюс или минус 10% конкретного термина.

Термин "выделенный" как используется в настоящей заявке, означает отделенный от, или свободный от, других соединений или биологических и/или химических веществ, присутствующих, когда соединение было первоначально образовано. Термин "выделенный" охватывает соединения, выделенные из природных источников, а также химически синтезированные соединения.

Как используется в настоящей заявке, термин "по существу чистый" означает достаточно однородный, чтобы казаться свободным от легко обнаруживаемых примесей, как определяется стандартными аналитическими методами, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрия (МС); или достаточно чистый, например, чтобы дальнейшая очистка не могла бы существенно изменять физические и химические свойства, или биологические и фармакологические свойства, такие как ферментативная и биологическая активность вещества. В некоторых вариантах осуществления "по существу чистый" относится к совокупности молекул, где по меньшей мере около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%,

около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% молекул или более представляют собой одно соединение, включая рацемическую смесь или отдельный стереоизомер, как определяется стандартными аналитическими методами.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" означает соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящей заявке. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, основно-аддитивные соли могут быть получены путем взаимодействия нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых основно-аддитивных солей включают натриевые, калиевые, кальциевые, аммониевые, органические amino или магниевые соли или аналогичные соли. Когда соединения по настоящему изобретению содержат относительно основные функции, кислотнo-аддитивные соли могут быть получены взаимодействием нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, либо в чистом виде, либо в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей включают соли, образованные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидрокарбонoвая, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодистоводородная или фосфористая кислоты и подобные, а также соли, образованные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, пара-толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и подобные. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и подобные, и соли органических кислот, таких как глюкуроновые или галактуроновые кислоты и подобные (см., например, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения по настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют преобразовывать соединения или в основно- или кислотнo-аддитивные соли.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде солей, таких как соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. Настоящее изобретение включает такие соли. Неограничивающие Примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, пропионаты, тартраты (например, (+) - тартраты, (-) - тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и четвертичные аммониевые соли (например, метилйодид, этилйодид и подобные). Эти соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области.

Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем взаимодействия соли с основанием или кислотой и выделением исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

В дополнение к солевым формам настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в настоящей заявке, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются

химическим изменениям в физиологических условиях с образованием соединений по настоящему изобретению. Пролекарства описанных в настоящей заявке соединений могут преобразовываться *in vivo* после введения. Кроме того, пролекарства могут быть преобразованы в соединения по настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*, например, при контакте с подходящим ферментом или химическим реагентом.

Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. Как правило, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения по настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В основном, все физические формы эквивалентны для применений, предусматриваемых настоящим изобретением, и охватываются объемом настоящего изобретения.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" и "фармацевтически приемлемый носитель" относятся к веществу, которое способствует введению активного агента для абсорбции субъектом, и может быть включено в композиции по настоящему изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители, и подобные вещества. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать с вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и подобные, которые не оказывают вредного воздействия на соединения по настоящему изобретению при взаимодействии. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие фармацевтические эксципиенты полезны в настоящем изобретении.

Термин «препарат» предназначен для включения композиции активного соединения с инкапсулирующим веществом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент, с или без других носителей, окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Таким же образом включены пастилки и лепешки. Таблетки, порошки, капсулы, драже, облатки и пастилки можно использовать в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

"Контактирование" используется в соответствии с его прямым обычным значением и относится к способу, позволяющему, по меньшей мере двум отдельным видам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки), находиться в достаточной близости для осуществления реакции, взаимодействия или физического контакта. Следует понимать, однако, что полученный продукт реакции может быть получен непосредственно из реакции между добавленными реагентами или из промежуточного соединения из одного или нескольких добавленных реагентов, которое может быть получено в реакционной смеси.

Термин "контактирование" может включать в себя обеспечение возможности для двух видов вступать в реакцию, взаимодействовать или физически воздействовать друг

на друга, при этом два вида могут представлять собой соединение, описанное в настоящей заявке, и белок или фермент. В некоторых вариантах осуществления контактирование включает в себя возможность взаимодействия описанного в настоящей заявке соединения с белком или ферментом, который участвует в сигнальном пути.

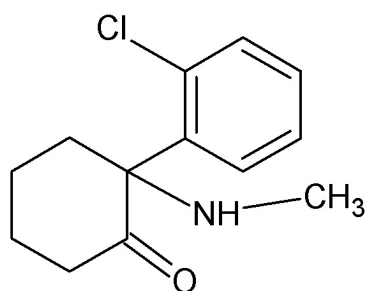
Как определено в настоящей заявке, термин «активация», «активировать», «активирующий» и подобные, по отношению к белку, относится к преобразованию белка в биологически активное производное из начального неактивного или деактивированного состояния. Указанные термины относятся к активации или активированию, сенсibilизации или положительной регуляции сигнальной трансдукции или ферментативной активности или количеству белка, пониженному при заболевании.

Как определено в настоящей заявке, термин "ингибирование", "ингибировать", "ингибирующий" и подобные, по отношению к взаимодействию белок-ингибитор, означает негативное влияние (например, снижение) на активность или функцию белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование означает негативное влияние (например, снижение) на концентрацию или уровни белка по сравнению с концентрацией или уровнем белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, ингибирование относится к снижению тяжести заболевания или симптомов заболевания.

В некоторых вариантах осуществления, ингибирование относится к снижению активности определенного белка-мишени. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере в некоторой степени, частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, предотвращение или задержку активации, или инактивацию, десенсibilизацию или подавление передачи сигнала или ферментной активности или количества белка.

В некоторых вариантах осуществления, ингибирование относится к снижению активности белка-мишени в результате прямого взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком-мишенью). В некоторых вариантах осуществления, ингибирование относится к снижению активности белка-мишени в результате непрямого взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком, который активирует белок-мишень, тем самым предотвращая активацию белка-мишени).

Термин "кетамин", при использовании в отдельности в настоящей заявке, является принятым в данной области и представляет общее название для молекулы: (R,S)-2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанон или

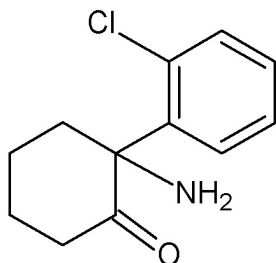


Кетамин

Кетамин представляет собой хорошо известный лекарственный препарат, который очень хорошо растворим в воде (например, растворимость гидрохлорида кетамина в воде составляет около 200 мг/мл), и поэтому имеет высокую склонность к быстрому высвобождению из полимерной матрицы. Термин "кетамин" предназначен для включения как рацемических, так и энантиомерно обогащенных, например, энантиомерно чистых, форм. В некоторых вариантах осуществления кетамин представляет собой рацемический кетамин. В некоторых вариантах осуществления кетамин энантиомерно обогащен

одним энантиомером. В конкретных вариантах осуществления кетамин обогащен S-энантиомером. В конкретных вариантах осуществления кетамин обогащен R-энантиомером.

Термин "норкетамин," при использовании в отдельности в настоящей заявке, является принятым в данной области и представляет общее название молекулы: (R,S)-2-(2-хлорфенил)-2-(амино)циклогексанон или



Норкетамин

Норкетамин является метаболическим продуктом деметилирования кетамина, и многие считают, что он является активным и показывает клиренс подобный, но несколько медленнее, чем у кетамина; было показано, что такая активность значительно снижается (примерно на одну треть) по сравнению с кетамином. Термин "норкетамин" предназначен для включения как рацемических, так и энантиомерно обогащенных, например, энантиомерно чистых, форм. В некоторых вариантах осуществления, норкетамин представляет собой рацемический кетамин. В некоторых вариантах осуществления, норкетамин энантиомерно обогащен одним энантиомером. В конкретных вариантах осуществления норкетамин обогащен S-энантиомером. В конкретных вариантах осуществления норкетамин обогащен R-энантиомером.

Как используется в настоящей заявке, выражение "максимально замедленное высвобождение" описывает окно высвобождения для некоторых композиций по настоящему изобретению, сформулированных для увеличения периода высвобождения до максимального значения, которое в конечном счете ограничено временем, когда желудочно-кишечный тракт естественным образом экскретирует все лекарственные средства с пищей.

Выражение "защита от вскрытия" является принятым в данной области для описания аспектов формулирования лекарственных средств, затрудняющих использование препарата для неправильного употребления лекарственного компонента препарата путем экстракции для внутривенного введения или дробления для использования в форме свободного основания; и, следовательно, снижающих риск злоупотребления лекарственным средством.

Как используется в настоящей заявке, термин "стабильный" описывает стабильный или стационарный уровень концентрации молекулы, например концентрации кетамина.

Как используется в настоящей заявке, термин «синтетический» или «синтетически» относится к соединению или композиции, описанным в настоящей заявке, которые не встречаются в природе и которые получают искусственным образом, например, посредством химического синтеза. "Синтетическое" соединение или композиция, описанные в настоящей заявке, не будут включать соединение, образованное *in vivo*, или метаболит вводимого соединения или средства.

Как используется в настоящей заявке, термин "композиция" эквивалентен термину "состав".

Как используется в настоящей заявке, выражение "введение" описывает введение субъекту данной дозы в виде одной или нескольких таблеток в течение короткого

периода времени, например, менее 10 минут.

Как используется в настоящей заявке, выражение "период высвобождения" описывает временное окно, в котором нейро-аттенуирующий кетамин высвобождается из матрицы для обеспечения концентрации в плазме кетамина и норкетамина. Время начала периода высвобождения определяется от точки перорального введения субъекту, что считается почти эквивалентным входу в желудок и первоначальному растворению желудочными ферментами и кислотой.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, термины "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к ликвидации или снижению интенсивности заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термины относятся к минимизации распространения или ухудшения заболевания, расстройства или состояния в результате введения композиции по настоящему изобретению пациенту с таким заболеванием, расстройством или состоянием. В некоторых вариантах осуществления, термины относятся к введению композиции, представленной в настоящей заявке, после возникновения симптомов конкретного заболевания, расстройства или состояния. Термины "лечить" "лечащий", "лечение" или подобные, как они используются в настоящей заявке, охватывают лечение заболевания, расстройства или состояния у субъекта, *например*, млекопитающего, и включают по меньшей мере одно из следующих: (i) ингибирование заболевания, расстройства или состояния, *то есть*, частично или полностью останавливают его прогрессирование; (ii) облегчение заболевания, расстройства или состояния, *то есть*, вызывая регрессию симптомов заболевания, расстройства или состояния или снижая интенсивность симптомов заболевания, расстройства или состояния; и (iii) купирование или регрессия заболевания, расстройства или состояния, предпочтительно устранение или излечение заболевания, расстройства или состояния. В конкретном варианте осуществления термины "лечить" "лечащий", "лечение" или подобные охватывают лечение заболевания, расстройства или состояния у млекопитающего, *например*, примата, *например*, человека, и включают по меньшей мере одно из перечисленных выше в (i), (ii) и (iii). Как известно в данной области техники, могут потребоваться корректировки с учетом возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, режима питания, времени введения, взаимодействия с лекарственным средством и тяжести состояния, и это определяется с помощью обычных экспериментов, выполняемых обычным специалистом в данной области, основываясь на изобретении, описанном в настоящей заявке.

Как используется в настоящей заявке, термины "субъект" и "пациент" используют взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птице, такой как цыпленок, перепелка или индейка) или млекопитающему, включая не-приматов (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь) и приматов (например, обезьяна, шимпанзе и человек). В конкретном варианте осуществления субъектом является человек.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, термины "предупреждать", "предупреждение" и/или "профилактика" относятся к предотвращению возникновения, рецидива или распространения заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких его симптомов. В некоторых вариантах осуществления, термины относятся к введению нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), нейро-аттенуирующего норкетамина (NANKET) или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A),

(I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D, или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, с или без других дополнительных активных соединений, до возникновения симптомов, в особенности пациентам с риском развития заболевания, расстройства или состояния, представленного в настоящей заявке. Термины охватывают ингибирование или снижение тяжести симптома конкретного заболевания, расстройства или состояния. Субъекты с семейной историей заболевания, расстройства или состояния, в частности, являются кандидатами для профилактических режимов приема лекарств в некоторых вариантах осуществления. Кроме того, субъекты, с историей повторного возникновения симптомов также являются потенциальными кандидатами для профилактики. В этом отношении, термины "предупреждать," "предупреждение" и/или "профилактика" можно использовать взаимозаменяемо с термином "профилактическое лечение". В некоторых вариантах осуществления, профилактика осуществляется введением профилактически эффективного количества нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), нейро-аттенуирующего норкетамин (NANKET) или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, кетамина, норкетамин, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или фармацевтически приемлемой соли такого соединения по настоящему изобретению.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, "терапевтически эффективное количество" или "эффективное количество" активного средства, *например*, нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), нейро-аттенуирующего норкетамин (NANKET) или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или фармацевтически приемлемой соли такого соединения представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении или ведении заболевания, расстройства или состояния или для приостановки или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием, расстройством или состоянием. Терапевтически эффективное количество нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) означает количество нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), в отдельности или в комбинации с другими терапиями или соединениями (*например*, NANKET), которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или ведении заболевания, расстройства или состояния. Подобным образом, терапевтически эффективное количество любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или фармацевтически приемлемой соли такого соединения означает количество любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), в отдельности или в комбинации с другими терапиями или соединениями (*например*, NANKET), которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении или ведении заболевания, расстройства или состояния. Термин "терапевтически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы или причины заболевания, расстройства или состояния или повышает терапевтическую эффективность

другого терапевтического средства. Терапевтически эффективное количество для конкретного пациента, нуждающегося в таком лечении, может быть определено путем рассмотрения различных факторов, таких как требующее лечения состояние, общее

5 Для любого соединения, описанного в настоящей заявке, терапевтически эффективное количество первоначально можно определить на основании анализов клеточной культуры. Целевыми концентрациями будут считаться те концентрации активного соединения(соединений), которые могут достигаться описанными в настоящей заявке способами, как измеряется с использованием способов, описанных в настоящей заявке
10 или известных в данной области. Как хорошо известно в данной области, терапевтически эффективные количества, используемые для человека, также определяются на животных моделях. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка для людей может быть скорректирована путем мониторинга эффективности соединений и
15 регуляции дозировки в сторону увеличения или уменьшения, как описано выше. Корректировку дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов вполне сможет осуществить обычный квалифицированный специалист.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, термины "контроль",
20 "оказание помощи" и "ведение", используются в настоящей заявке взаимозаменяемо и относятся к предотвращению или замедлению прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, расстройства или состояния или одного или нескольких его симптомов. Часто положительные эффекты, которые субъект получает от профилактического и/или терапевтического средства, не приводят к излечению
25 заболевания, расстройства или состояния. В этом отношении, термины "контроль," "оказание помощи" и/или "ведение", охватывают лечение субъекта, который страдал конкретным заболеванием, расстройством или состоянием в попытке предупредить или минимизировать рецидив этого заболевания, расстройства или состояния.

Как используется в настоящей заявке, и если не указано иное, "профилактически
30 эффективное количество" активного средства, *например*, нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), представляет собой количество, достаточное для предупреждения заболевания, расстройства или состояния или предупреждения его повторного возникновения. Профилактически эффективное количество нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) означает количество нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), в
35 отдельности или в комбинации с другими средствами (*например*, NANKET), которое обеспечивает профилактическую пользу в профилактике заболевания. Термин "профилактически эффективное количество" может охватывать количество, которое улучшает общую профилактику или повышает профилактическую эффективность другого профилактического средства. Подобным образом, профилактически
40 эффективное количество любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, означает количество любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в
45 соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), в отдельности или в комбинации с другими терапиями или соединениями (*например*, NANKET), которое обеспечивает профилактическую пользу в профилактике

заболевания.

Выражение "неврологически токсичные всплески" используется в настоящей заявке для описания всплесков концентрации в плазме кетамина и/или норкетамина после введения субъекту, которые могут вызвать побочные эффекты, такие как седация и/или психотомиметические эффекты, *например*, галлюцинации, головокружение и тошнота; что может не только иметь непосредственные реперкуссии, но и отрицательно влиять на соблюдение режима лечения. В частности, побочные эффекты кетамина могут становиться более выраженными при уровнях концентрации крови выше 300 нг/л.

"Пациент" или "субъект" или "нуждающийся в этом субъект" относится к живому организму или животному, у которого имеется диагноз, которое страдает от, или которое имеет склонность к развитию заболевания, расстройства или состояния, которое можно лечить путем введения выделенного и/или по существу чистого изотопно-обогащенного нейро-аттенуирующего норкетиаминового соединения, включая сформулированную с ним фармацевтическую композицию или новую пероральную фармацевтическую композицию NAKET или NANKET с модифицированным высвобождением, представленную в настоящей заявке. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других отличных от млекопитающих животных. В некоторых вариантах осуществления, пациент представляет собой человека.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от требований пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту, в контексте настоящего изобретения, должна быть достаточной для осуществления полезного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, природой и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинают с малых доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. После этого дозировку увеличивают небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Дозируемые количества и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективные для конкретного клинического показания, которое требует лечения. Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с тяжестью состояния болезни индивидуума.

II. Соединения по настоящему изобретению

Учитывая хорошо известное использование кетамина и описанное в настоящей заявке открытие, что кетамин может быть сформулирован для перорального введения для обеспечения пероральных фармацевтических композиций нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET) с модифицированным высвобождением, *например*, с меньшим количеством неврологических побочных эффектов по сравнению с существующими пероральными композициями, способы и NAKET композиции по настоящему изобретению могут включать кетамин или его определенные производные. Кроме того, на основе этого коллективного понимания, относящегося к кетамину, производным кетамина и его композициям, описанным в настоящей заявке, для обеспечения NAKET, настоящее изобретение также предусматривает использование норметамина для введения отдельно или в сочетании с другими средствами (например, включая NAKET) в виде нейро-аттенуирующего норкетамина (NANKET) и рассматривает некоторые производные норкетамина, выгодные для введения, в этих NANKET композициях.

Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает способы и композиции по настоящему изобретению, которые могут включать кетамин и/или норкетамин или их

производные и любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, кетамин или норкетамин или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль могут быть дериватизированы любым способом, который не оказывает существенного влияния на композицию, описанную в настоящей заявке, или на способность кетамина/норкетамин достигать нужных терапевтических эффектов, описанных в настоящей заявке, то есть, с аналогичным устойчивым высвобождением терапевтически эффективной концентрации (например, на основании показания) производного кетамина/норкетамин из пероральной фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением, не вызывая седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентрации в плазме кетаминного или норкетаминного производного.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, кетамин, норкетамин или их производное или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль являются энантиомерно обогащенными, *например*, энантиомерно чистыми, одним энантиомером. В конкретных вариантах осуществления, кетамин и/или норкетамин или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль обогащены S-энантиомером (например, углерод, обозначенный "*" в любой из формул (I), (I-A) и (I-B), имеет S-конфигурацию), *например*, S-норкетамин.

А. Дейтерированные Производные

В конкретном варианте осуществления по настоящему изобретению производное может быть дейтерированным производным. Например, кетамин или норкетамин может быть дейтерирован одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, кетамин или норкетамин может быть дейтерирован двумя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, кетамин или норкетамин может быть дейтерирован тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления, кетамин или норкетамин может быть дейтерирован более чем тремя атомами дейтерия.

В соединениях по настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, например, дейтерий, должен представлять любой стабильный изотоп этого атома, если не указано иное. Если не указано иное, когда положение обозначено конкретно как «Н» или «водород», считается, что это положение имеет водород в его распространенном в природе изотопном составе. Должно быть понятно, что в синтезированном соединении происходит некоторое изменение естественного изотопного состава в зависимости от происхождения химических веществ, используемых в синтезе. Таким образом, препарат конкретного соединения будет по существу содержать небольшие количества дейтерированных и/или ¹³C-содержащих изотопологов. Концентрация таких широко распространенных в природе стабильных изотопов

водорода и углерода, несмотря на это изменение, является небольшой и несущественной по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений по настоящему изобретению. См., например, Wada E et al, Seikagaku 1994, 66:15; Ganes L Z et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. В соединении данного изобретения, когда конкретное положение обозначено как содержащее дейтерий, следует понимать, что содержание дейтерия в этом положении значительно больше, чем природная распространенность дейтерия, которая составляет 0,015%. Положения, обозначенные как содержащие дейтерий, обычно имеют минимальный показатель изотопного обогащения, по меньшей мере 3000 (45% включения дейтерия) на каждом атоме, обозначенном как дейтерий, в указанном соединении.

Термин "показатель изотопного обогащения", как он используется в настоящей заявке, означает соотношение между относительным изотопным составом и распространенностью в природе конкретного изотопа. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящему изобретению имеет показатель изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере около 3500 (52,5% включения дейтерия на каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере около 4000 (60% включения дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включения дейтерия), по меньшей мере около 5000 (75% включения дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включения дейтерия), по меньшей мере около 6000 (90% включения дейтерия), по меньшей мере около 6333,3 (95% включения дейтерия), по меньшей мере около 6466,7 (97% включения дейтерия), по меньшей мере около 6600 (99% включения дейтерия) или по меньшей мере около 6633,3 (99,5% включения дейтерия).

В некоторых вариантах осуществления каждый атом, не указанный как дейтерий, в любом из соединений по настоящему изобретению присутствует в своем естественном изотопном составе.

і. Дейтерированный норкетамин и родственные соединения

Учитывая настоящее раскрытие и понимание, дейтерированный норкетамин особенно привлекателен для клинических применений благодаря кинетическому изотопному эффекту дейтерия, что приведет к снижению скорости метаболического окисления этих видов. Такие метаболические превращения норкетаминa *in vivo* опосредованы ферментами CYP и в значительной степени происходят на циклогексаноновой части молекулы путем дегидрирования, гидроксирования и глюкуронидирования гидроксированных производных. Однако некоторые метаболиты происходят от гидрирования арильного кольца. В общем, изотопный эффект дейтерия, вместе с композициями по настоящему изобретению, предлагает очень выгодные способы лечения для использования в способах, описанных в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное изотопно-обогащенное нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является лекарственная форма, включающая нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является композиция, включающая нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтически приемлемая соль нейро-аттенуирующего норкетаминового соединения (NANKET), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является выделенное нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая композиция вещества, включающего нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая композиция вещества, включающего изотопно-обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию (например, такому, для которых может быть показано лечение кетамином), где субъект нуждается в таком лечении, при этом указанная фармацевтическая композиция включает:

- (a) нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и
- (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая

- (a) нейро-аттенуирующее норкетаминовое соединение (NANKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и
- (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию (например, таким, для которых может быть показано лечение кетамином), который включает введение субъекту нейро-аттенуирующего норкетаминового соединения (NANKET), описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве для лечения, профилактики и/или ведения заболевания, расстройства или состояния.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как

описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное изотопно-обогащенное соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

5 В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является лекарственная форма, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как
10 описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является выделенное
15 соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая
20 композиция вещества, включающего соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая композиция вещества, включающего изотопно-обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

25 В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию (например, такому, для которых может быть показано лечение кетамином), где субъект нуждается в таком лечении, при этом указанная фармацевтическая композиция включает:

30 (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

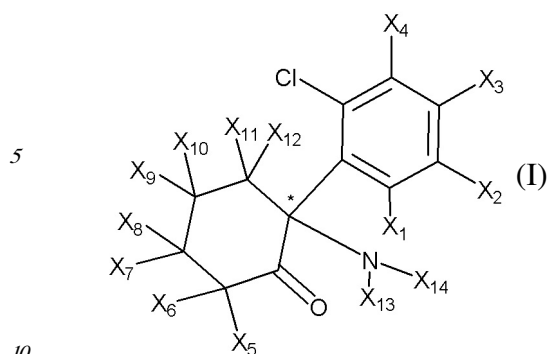
В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая

35 (a) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен
40 к заболеванию, расстройству или состоянию (например, такому, для которого может быть показано лечение кетамином), который включает введение субъекту соединения формулы (I), описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве для лечения, профилактики и/или ведения заболевания, расстройства или состояния.

45 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) имеет следующую структуру



или фармацевтически приемлемая соль такого соединения,

где

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из $X_1, X_2, X_3,$

15 $X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), когда каждый из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляет собой дейтерий, тогда по меньшей мере один из $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10},$

20 X_{11}, X_{12}, X_{13} и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), по меньшей мере один из $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляют собой дейтерий. В других вариантах осуществления, X_{13} и X_{14}

представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_5 и X_6 представляют собой дейтерий, X_7 и X_8 представляют собой дейтерий, X_9 и X_{10} представляют собой дейтерий, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_5 и X_6 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_7 и X_8 are водород, X_9 и X_{10} are водород и/или X_{11} и X_{12} are водород. В других вариантах осуществления, каждый из $X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), $X_1, X_2, X_3, X_4,$ представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), $X_1, X_2, X_3, X_4,$ are водород

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_5, X_6, X_7, X_8 представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_5, X_6, X_7 и X_8 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_{13} и X_{14} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_{13} и X_{14} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) может быть выделенным.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) может быть очищенным.

Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает композицию, обогащенную дейтерированным производным по сравнению с не-дейтерированным аналогом.

5 В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) является выделенным или очищенным, *например*, соединение формулы (I) присутствует при чистоте по меньшей мере 50% по массе (*например*, по меньшей мере около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более) в расчете
10 на общее количество присутствующих изотопологов формулы (I). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления, композиция, включающая соединение формулы (I), включает дистрибуцию изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере около 50% изотопологов по массе представляют собой указанное соединение. В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%,
15 около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов по массе представляют собой указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления, любое положение в соединении формулы (I), обозначенное как дейтерий, имеет минимальное включение дейтерия по меньшей мере около 45% (*например*, по меньшей мере около 52,5%, по меньшей мере около 60%,
20 по меньшей мере около 67,5%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 82,5%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,5%) в обозначенном положении(положениях) соединения формулы (I). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления, композиция, включающая соединение формулы
25 (I), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере около 45% изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях). В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях).

30 В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I) является "по существу свободным от" других изотопологов соединения. Например, присутствует менее чем около 50%, менее чем около 25%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% от других изотопологов.

Термин "изотополог" относится к соединению, которое имеет такую же химическую
35 структуру и формулу, как указанное соединение по настоящему изобретению, за исключением изотопного состава в одном или нескольких положениях, *например*, H vs. D. Таким образом, изотополог отличается от конкретного соединения по настоящему изобретению изотопным составом.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение
40 формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемая
45 соль, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное изотопно-обогащенное соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является лекарственная форма, включающая соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является композиция, включающая соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

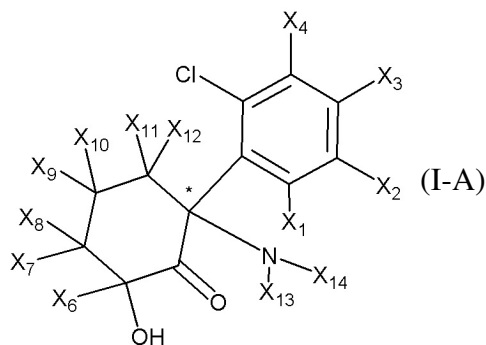
В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I-A) или (I-B), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая

(a) соединение формулы (I-A) или (I-B) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (I-A) имеет следующую структуру,



или фармацевтически приемлемая соль такого соединения,

где

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), когда каждый из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляет собой дейтерий, тогда по меньшей мере один из $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), по меньшей мере один из $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), $X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляют собой дейтерий. В других вариантах осуществления, X_{13} и X_{14} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), X_6 представляет собой дейтерий, X_7 и X_8 представляют собой дейтерий, X_9 и X_{10} представляют собой дейтерий, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой дейтерий.

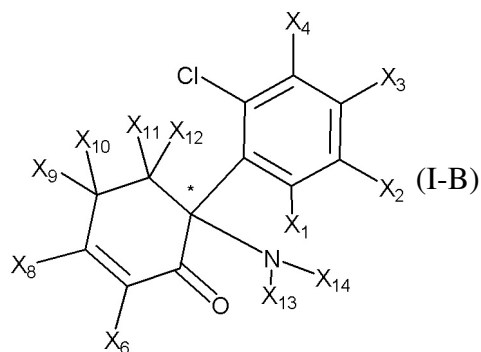
В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), X_6 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_7 и X_8 представляют собой водород, X_9 и X_{10} представляют собой водород, и/или X_{11} и X_{12} представляют

собой водород. В других вариантах осуществления, каждый из X_7 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} и X_{14} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), X_6 , X_7 и X_8 представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A), X_6 , X_7 и X_8 представляют собой водород.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I-B) имеет следующую структуру,



или фармацевтически приемлемая соль такого соединения,

где

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_6 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} и X_{14} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_6 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), когда каждый из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой дейтерий, тогда по меньшей мере один из X_6 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} и X_{14} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), по меньшей мере один из X_6 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} и X_{12} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), X_6 , X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} и X_{12} представляют собой дейтерий. В других вариантах осуществления, X_{13} и X_{14} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), X_6 представляет собой дейтерий, X_8 представляет собой дейтерий, X_9 и X_{10} представляют собой дейтерий, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), X_6 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), X_8 представляет собой водород, X_9 и X_{10} представляют собой водород, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой водород. В других вариантах осуществления, каждый из X_8 , X_9 , X_{10} , X_{11} , X_{12} , X_{13} и X_{14} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), X_6 и X_8 представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-B), X_6 и X_8 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A) и/или (I-B), X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A) и/или (I-B), X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , представляют собой водород

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A) и/или (I-B), X_{13} и X_{14} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (I-A) и/или (I-B), X_{13} и X_{14} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-A) и/или (I-B) может быть выделенным.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-A) и/или (I-B) может быть очищенным. Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает композицию, обогащенную дейтерированным производным по сравнению с не-дейтерированным аналогом.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-A) и/или (I-B) является выделенным или очищенным. Например, соединение формулы (I-A) присутствует при чистоте по меньшей мере около 50% по массе (*например*, по меньшей мере около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более) в расчете на общее количество присутствующих изотопологов формулы (I-A), или соединение формулы (I-B) присутствует при чистоте по меньшей мере около 50% по массе (*например*, по меньшей мере около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, примерно около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более) в расчете на общее количество присутствующих изотопологов формулы (I-B). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция, включающая соединение формулы (I-A) и/или (I-B), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере 50% изотопологов по массе представляют собой указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов по массе представляют собой указанное соединение формулы (I-A). В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов по массе представляют собой указанное соединение формулы (I-B).

В некоторых вариантах осуществления любое положение в соединении формулы (I-A), обозначенное как дейтерий, имеет минимальное включение дейтерия по меньшей мере около 45% (*например*, по меньшей мере около 52,5%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 67,5%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 82,5%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,5% или более) в обозначенном положении(положениях) соединения формулы (I-A). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления композиция, включающая соединение формулы (I-A), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере около 45% изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях). В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях).

В некоторых вариантах осуществления любое положение в соединении формулы (I-B), обозначенное как дейтерий, имеет минимальное включение дейтерия по меньшей мере около 45% (*например*, по меньшей мере около 52,5%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 67,5%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере примерно
5 около 82,5%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,5% или более) в обозначенном положении(положениях) соединения формулы (I-B). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления, композиция, включающая соединение формулы (I-B), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что
10 по меньшей мере около 45% изотопологов включают D в обозначенном положении (положениях). В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, примерно около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях).

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (I-A) и/или (I-B) является
15 "по существу свободным от" других изотопологов соединения. Например, присутствует менее чем около 50%, менее чем около 25%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% других изотопологов.

Иллюстративные соединения в соответствии с формулой (I), (I-A) и (I-B) представлены в Таблицах A-D ниже.

Таблица А

Иллюстративные соединения формулы (I)

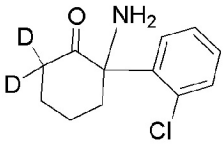
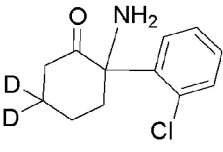
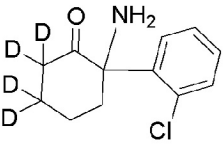
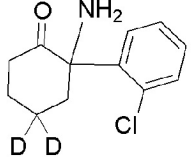
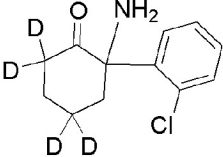
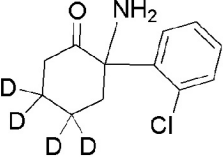
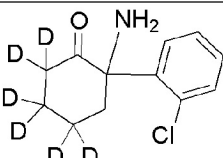
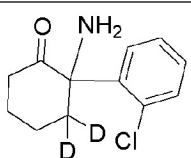
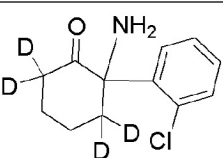
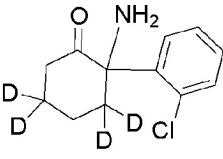
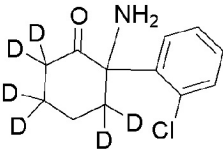
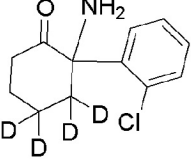
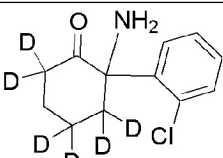
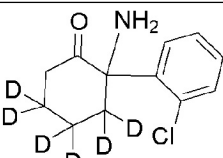
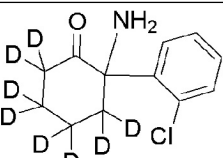
5	 11	 13	 14
10	 15	 16	 17
15	 18	 19	 20
20	 21	 22	 23
25	 24	 25	 26
30			
35			
40			
45			

Таблица В

Иллюстративные соединения формулы (I)

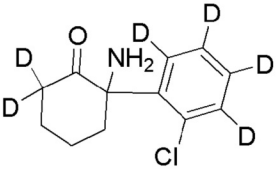
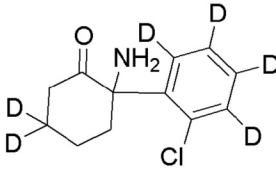
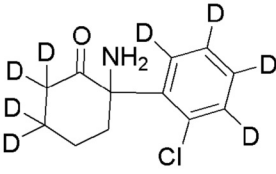
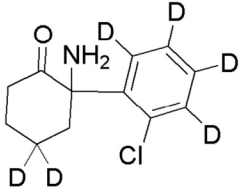
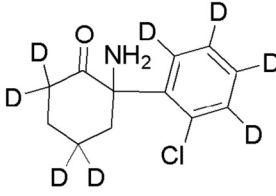
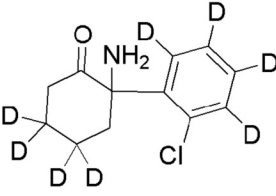
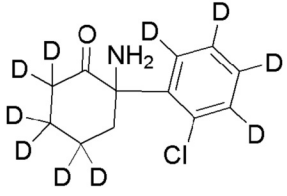
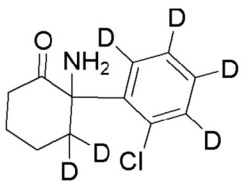
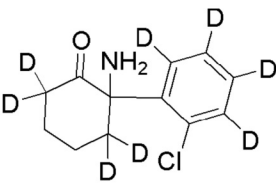
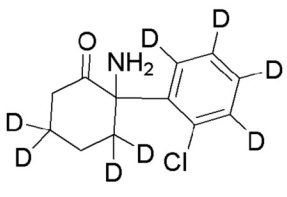
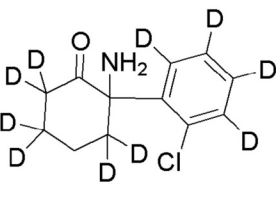
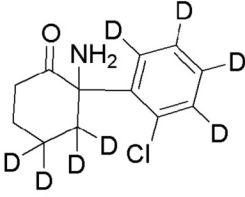
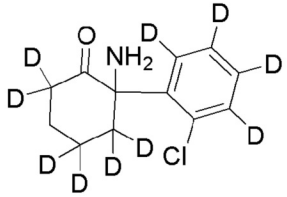
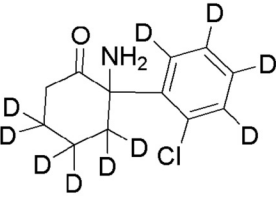
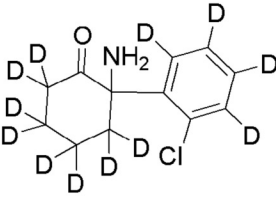
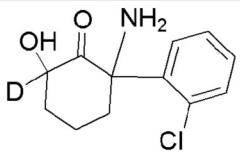
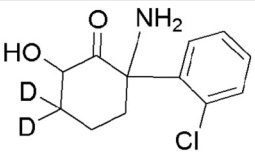
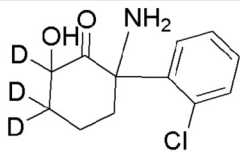
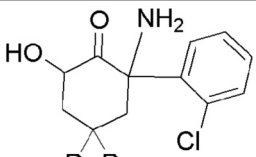
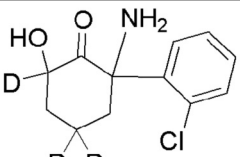
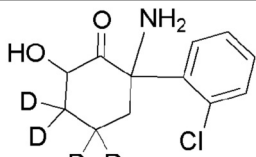
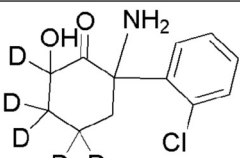
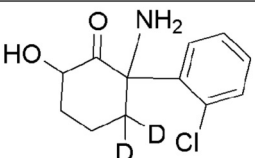
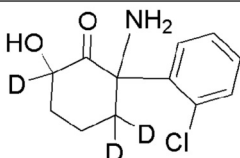
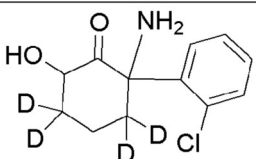
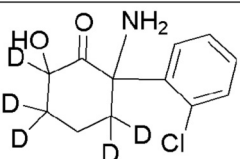
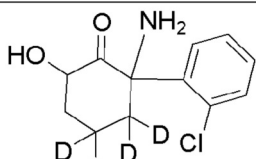
5	 27	 28	 29
10	 30	 31	 32
15	 33	 34	 35
20	 36	 37	 38
25	 39	 40	 41

Таблица С

Иллюстративные соединения формулы (I-A)

5	 42	 43	 44
10	 45	 46	 47
15	 48	 49	 50
20	 51	 52	 53

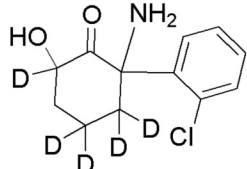
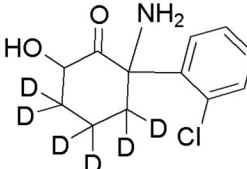
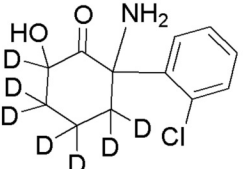
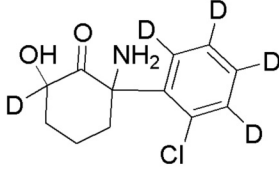
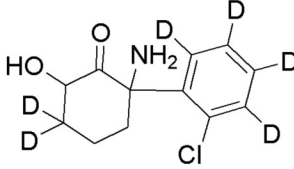
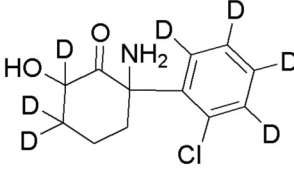
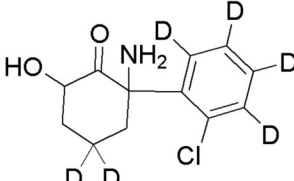
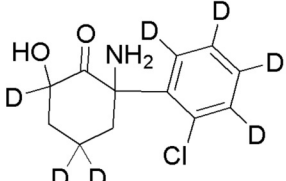
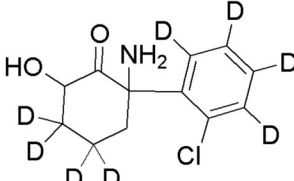
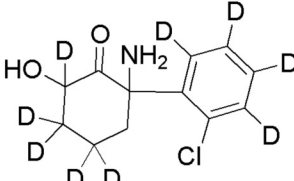
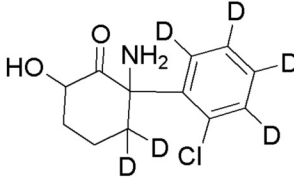
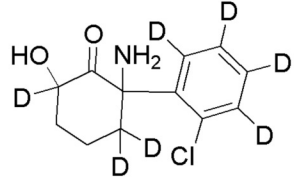
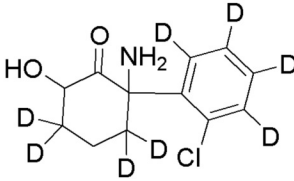
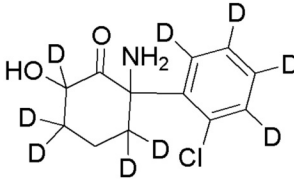
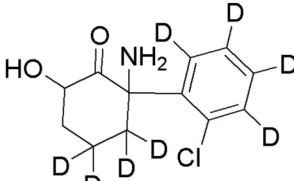
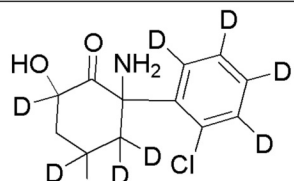
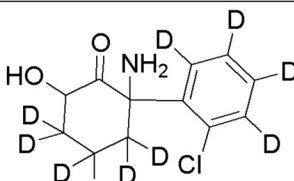
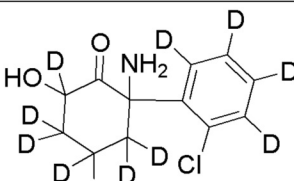
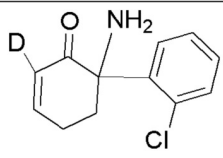
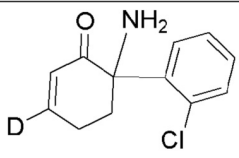
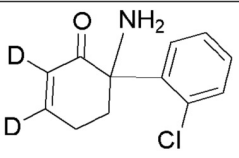
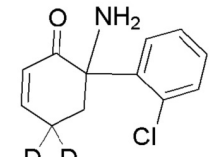
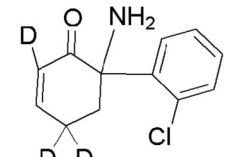
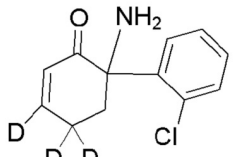
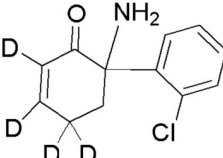
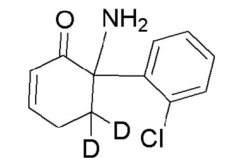
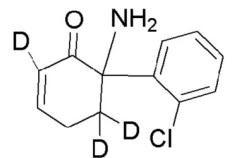
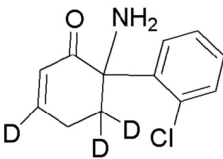
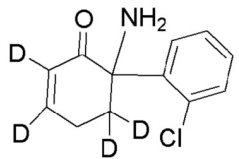
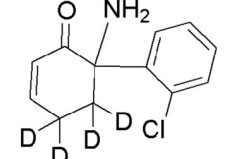
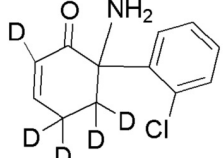
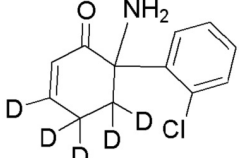
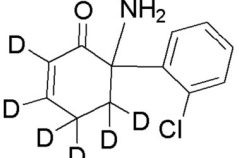
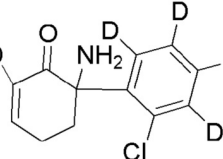
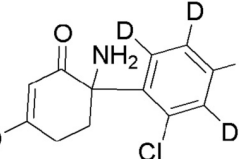
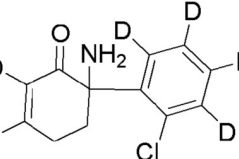
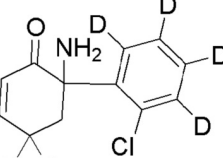
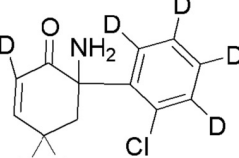
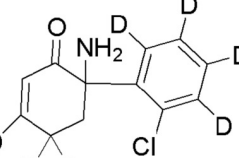
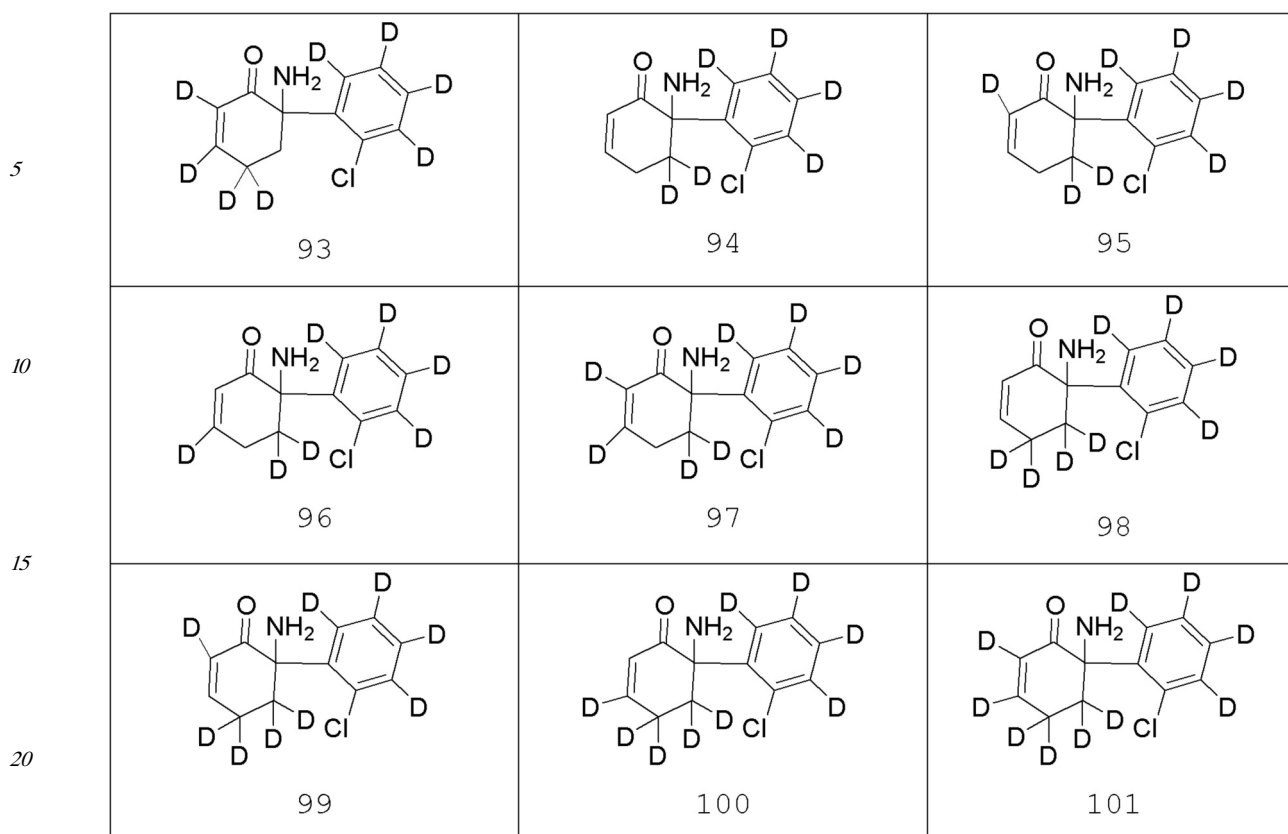
5	 54	 55	 56
10	 57	 58	 59
15	 60	 61	 62
20	 63	 64	 65
25	 66	 67	 68
30	 69	 70	 71

Таблица D

Иллюстративные соединения формулы (I-B)

5	 72	 73	 74
10	 75	 76	 77
15	 78	 79	 80
20	 81	 82	 83
25	 84	 85	 86
30	 87	 88	 89
35	 90	 91	 92
40			
45			



ii. Дейтерированный кетамин

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное изотопно-обогащенное нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

Веще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является лекарственная форма, включающая нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является композиция, включающая нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтически приемлемая соль нейро-аттенуирующего кетаминового соединения (NAKET), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является выделенное нейро-аттенуирующее кетаминовое соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-

обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) нейро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая композиция вещества, включающего нейро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является синтетическая композиция вещества, включающего изотопно-обогащенное (например, дейтерий-обогащенное) нейро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является Фармацевтическая композиция для лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию (например, такому, для которых может быть показано лечение кетамином), где субъект нуждается в таком лечении, при этом указанная фармацевтическая композиция включает:

- (a) нейро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и
- (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая

- (a) нейро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и
- (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является способ лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию (например, таким, для которых может быть показано лечение кетамином), включающий введение субъекту нейро-аттенуирующего кетаминного соединения (NAKET), описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве для лечения, профилактики и/или ведения заболевания, расстройства или состояния.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является изотопно-обогащенное соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В одном аспекте, отличительным признаком изобретения является очищенное изотопно-обогащенное соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является лекарственная форма, включающая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является композиция, включающая соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке.

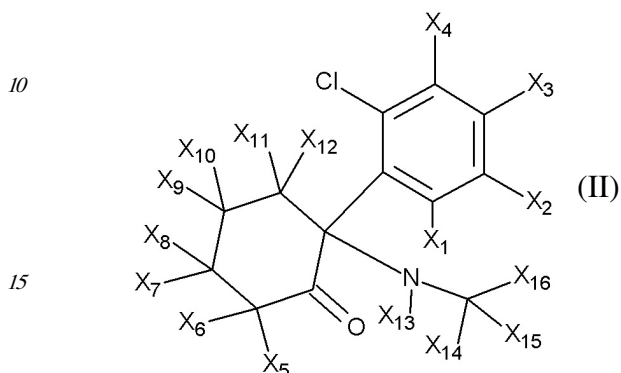
В другом аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящей заявке.

В еще одном аспекте, отличительным признаком изобретения является фармацевтическая композиция, включающая

(а) соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящей заявке; и

(б) фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение формулы (II) имеет следующую структуру:



где

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}$ и X_{16} каждый независимо выбран из группы, включающей водород и дейтерий, и где по меньшей мере один из $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}, X_{14}, X_{15}$ и X_{16} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{14}, X_{15} и X_{16} представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{14}, X_{15} и X_{16} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{13} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{13} представляет собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляют собой дейтерий; и X_{14}, X_{15} и X_{16} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), $X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}$ и X_{12} представляют собой дейтерий; X_{13} представляет собой дейтерий; и X_{14}, X_{15} и X_{16} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_5 и X_6 представляют собой дейтерий, X_7 и X_8 представляют собой дейтерий, X_9 и X_{10} представляют собой дейтерий, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_5 и X_6 представляют собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_7 и X_8 представляют собой водород, X_9 и X_{10} представляют собой водород, и/или X_{11} и X_{12} представляют собой водород. В других вариантах осуществления, каждый из $X_7, X_8, X_9, X_{10}, X_{11}, X_{12}, X_{13}$ и X_{14} представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_1, X_2, X_3, X_4 , представляют

собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_5 , X_6 , X_7 , X_8 представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_5 , X_6 , X_7 и X_8 представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{13} и X_{14} представляют собой дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II), X_{13} и X_{14} представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (II) может быть выделенным.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (II) может быть очищенным.

Следовательно, настоящее изобретение обеспечивает композицию, обогащенную дейтерированным производным по сравнению с не-дейтерированным аналогом.

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (II) является выделенным или очищенным, *например*, соединение формулы (II) присутствует при чистоте по меньшей мере около 50% по массе (*например*, по меньшей мере около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более) в расчете на общее количество присутствующих изотопологов формулы (II). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления, композиция, включающая соединение формулы (II), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере около 50% изотопологов по массе представляют собой указанное соединение. В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов по массе представляют собой указанное соединение.

В некоторых вариантах осуществления, любое положение в соединении формулы (II), обозначенное как содержащее D, имеет минимальное включение дейтерия по меньшей мере около 45% (*например*, по меньшей мере около 52,5%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 67,5%, по меньшей мере около 75%, по меньшей мере около 82,5%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,5% или более) в обозначенном положении(положениях) соединения формулы (II). Таким образом, в конкретных вариантах осуществления, композиция, включающая соединение формулы (II), включает распределение изотопологов соединения, при условии, что по меньшей мере около 45% изотопологов включают D в обозначенном положении (положениях). В других вариантах осуществления, по меньшей мере около 90%, около 95%, около 97%, около 98%, около 98,5%, около 99%, около 99,5% или около 99,9% или более изотопологов включают D в обозначенном положении(положениях).

В некоторых вариантах осуществления, соединение формулы (II) является "по существу свободным от" других изотопологов соединения, *например*, присутствует менее чем около 50%, менее чем около 25%, менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2%, менее чем около 1% или менее чем около 0,5% от других изотопологов.

III. Композиции по настоящему изобретению

В некоторых вариантах осуществления, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, например, фармацевтическую композицию, сформулированную для перорального введения, такую как пилюли (например, таблетки, капсулы, капли, 5 троше, пастилки, саше, желатиновые капсулы, капсулы, пеллеты, болюсы, лепешки, таблетки для рассасывания, сублингвальные таблетки и буккальные таблетки), сформулированные для перорального введения, *например*, однослойную таблетку, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET), *например*, с уменьшенными неврологическими побочными эффектами по сравнению с существующими пероральными композициями, или любое из соединений, описанных в настоящей заявке 10 (например, кетамин, норкетамин, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль. Для ясности, "нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET)", используемый в настоящем изобретении, представляет собой кетамин или производное кетамина, которое 15 сконструировано для действия подобным образом, сформулированный так, чтобы обеспечить стабильное высвобождение терапевтически эффективной концентрации кетамина и/или кетаминового производного из пероральной фармацевтической композиции без седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентрации в плазме кетамина и/или кетаминового производного. Такие всплески 20 концентраций кетамина в плазме убедительно подтверждены документально как имеющие серьезные психотомиметически-направленные побочные эффекты, включая, но не ограничиваясь галлюцинации, головокружение и тошноту; которые не только могут иметь мгновенные реперкуссии, но также неблагоприятно влиять на соблюдение режима лечения. В этом отношении, настоящее изобретение обеспечивает новые и 25 обладающие изобретательским уровнем композиции для перорального введения, включающие, например, оптимальные матрицы, разработанные для длительного стабильного высвобождения нейро-аттенуирующего кетаминового соединения (NAKET), включая кетамин, с уменьшенными седативными и психотомиметическими побочными 30 эффектами.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, например, фармацевтическую композицию, сформулированную для перорального введения, такую как пилюли (например, таблетки, капсулы, капли, 35 троше, пастилки, саше, желатиновые капсулы, капсулы, пеллеты, болюсы, лепешки, таблетки для рассасывания, сублингвальные таблетки и буккальные таблетки) для перорального введения, *например*, однослойную таблетку, включающую нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET), *например*, с уменьшенными неврологическими побочными эффектами по сравнению с существующими пероральными композициями, или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в 40 соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль. Для ясности, "нейро-аттенуирующие норкетамин (NANKET)", используемый в настоящем изобретении, представляет собой норкетамин или производное норкетамина, которое сконструировано для действия подобным 45 образом, сформулированный так, чтобы обеспечить стабильное высвобождение терапевтически эффективной концентрации норкетамин и/или норкетаминового производного из пероральной фармацевтической композиции без седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентраций в плазме норкетамин и/или

норкетаминового производного.

В некоторых вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий кетамин представляет собой психотомиметик-аттенуирующий кетамин (PAKET), где неврологически токсичные всплески представляют собой психотомиметические токсичные всплески, включая, но не ограничиваясь этим, галлюцинации, головокружение и тошноту.

В некоторых вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий кетамин представляет собой психотомиметик-аттенуирующий норкетамин (PANKET), где неврологически токсичные всплески представляют собой психотомиметические токсичные всплески, включая, но не ограничиваясь этим, галлюцинации, головокружение и тошноту.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция (например, композиция таблетки, сформулированной для перорального введения, такой как однослойная таблетка), включает любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, кетамин, норкетамин, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиция таблетки представляет собой таблетку с модифицированным высвобождением, адаптированную для замедленного высвобождения, и предпочтительно максимально замедленного высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиция таблетки адаптирована для защита от вскрытия. В конкретных вариантах осуществления, композиция таблетки включает полиэтиленоксид (PEO), *например*, с молекулярной массой от около 2000 до около 7000 кДа, в комбинации с ГПМЦ. В конкретных вариантах осуществления, композиция таблетки также может включать полиэтиленгликоль (PEG), *например*, PEG 8K. В конкретных вариантах осуществления, композиция таблетки также может включать полимер, содержащий одну или несколько отрицательно заряженных групп, *например*, полиакриловую кислоту. В конкретных вариантах осуществления, композицию таблетки, включающ PEO, затем подвергают нагреванию/обжигу, *например*, экструзионным условиям.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, NAKET включает комбинацию (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) кетамина или кетаминового производного.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, NANKET включает комбинацию (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) норкетамина или норкетаминового производного.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция включает комбинацию (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, кетамина, норкетамина, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, полимер, содержащий одну или несколько отрицательно заряженных групп, выбран из группы,

включающей полиакриловую кислоту, полимолочную кислоту, полигликолиевую кислоту, полиметакрилат карбоксилаты, катионообменные смолы, глины, цеолиты, гиалуроновую кислоту, анионные смолы, их соли и их смеси. В конкретных вариантах осуществления, анионная смола выбрана из группы, включающей природные материалы и полусинтетические материалы. В специальном варианте осуществления, природный материал выбран из группы, включающей альгиновую кислоту, пектин, ксантановую камедь, каррагинан, камедь рожкового дерева, гуммиарабик, камедь карайи, гуаровую камедь и трагакантовую камедь. В другом специальном варианте осуществления, полусинтетический материал выбран из группы, включающей карбоксиметил-хитин и целлюлозную камедь.

Кроме того, без привязки к какой-либо конкретной теории, в некоторых вариантах осуществления роль полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп, *например*, групп кислотной природы, как группы кислотных полимеров, описанных в настоящей заявке, к удивлению, предоставляет возможность существенного удерживания кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в матрице. В конкретных вариантах осуществления, этот отрицательный заряд может создаваться *in situ*, например, на основании высвобождения протона из-за pK_a и в определенных pH условиях или через электростатическое взаимодействие/создание отрицательного заряда. Также следует указать, что кислотные полимеры могут представлять собой соли соответствующих слабых кислот, которые будут представлять собой соответствующие протонированные кислоты в желудке; которые, и без привязки к какой-либо конкретной теории, будут нейтрализовать заряд и могут уменьшать взаимодействия кетамина, норкетамина или их производных или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или их фармацевтически приемлемых солей с матрицей. Кроме того, высвобождающая матрица может быть также дополнена другими неактивными фармацевтическими ингредиентами, способствующим получению подходящей твердой лекарственной формы, такими как наполнители, разрыхлители, агенты улучшения текучести, смазывающие вещества, красители, агенты, маскирующие вкус.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиция таблетки адаптирована для защиты от вскрытия. В конкретных вариантах осуществления, композиция таблетки включает полиэтиленоксид (PEO), *например*, с молекулярной массой от около 2000 до около 7000 кДа. В конкретных вариантах осуществления, композицию таблетки, включающую PEO, затем подвергают нагреванию/обжигу, *например*, экструзии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, неионная матрица выбрана из полимеров на основе целлюлозы, таких как ГПМЦ, в отдельности или усиленных путем смешивания с компонентами, выбранными из группы, включающей крахмалы; воски; нейтральные смолы; полиметакрилаты; PVA; PVA/PVP смеси; и их смесей.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, полимер на основе целлюлозы представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ). В специальном варианте осуществления, композиция таблетки включает около 20-60%

гидроксипропилметилцеллюлозы по массе, около 10-30% крахмала по массе или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для ректального или вагинального введения.

5 В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для интраназального или ингаляционного введения, например, в виде аэрозолей, препаратов для ингаляций, небулайзеров и испарителей.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для внутривидового введения.

10 В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для парентерального введения, такого как внутривенное, внутримышечное, внутрикожное, подкожное, внутрикостное, каудальное, интратекальное или внутрибрюшинное введение.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для введения путем инфузии.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для сублингвального, перорального в виде таблетки для рассасывания или буккального введения.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для глазного или ушного введения.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для местного введения в виде паст, кремов, мазей, гелей, жидкостей, спреев, трансдермальных пластырей, кожных пластырей, бальзамов, масел и имплантатов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для, например, перорального (например, для внутривидового введения или композиция таблетки, капли, желатиновой капсулы или капсулы), ректального, вагинального, интраназального, ингаляционного, ушного, глазного, местного, сублингвального, перорального в виде таблетки для рассасывания, буккального, парентерального, 25 внутривенного, подкожного или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии, включает количество кетамин, норкетамин или его производного, любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в 30 настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, которое является терапевтически эффективным для лечения боли. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой раковую боль, например, рефрактерную раковую боль. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой 35 послеоперационную боль. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой ортопедическую боль. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой боль в спине. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой невропатическую 40 боль. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой зубную боль. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой хроническую боль у нечувствительных к опиоидам пациентов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетаминa, норкетаминa или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для лечения депрессии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетаминa, норкетаминa или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для лечения травмы головного мозга.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетаминa, норкетаминa или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для лечения инсульта.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетаминa, норкетаминa или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении мигрени, *например*, с аурой.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетаминa, норкетаминa или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A),

(I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении рефрактерной астмы.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении алкогольной зависимости.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении депрессии (например, терапевтически резистентной депрессии (ТРД) или биполярной депрессии).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении большого депрессивного расстройства (БДР).

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая

композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении тревожного расстройства (например, генерализованного тревожного расстройства).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении шизофрении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении биполярного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении суицидальности или суицидальной направленности мышления.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных

в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении аутизма.

5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество
10 кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении диабетической
15 невропатии.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного
20 введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой
25 соли, терапевтически эффективное для использования в лечении невропатической боли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного
30 введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой
35 соли, терапевтически эффективное для использования в лечении острой боли (например, острой травматической боли).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутриводного введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного
40 введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из
45 Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении хронической боли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для

перорального (например, для внутривитального введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении леводопы-индуцированной дискинезии.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутривитального введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении или модуляции псевдобульбарного эффекта или бульбарной функции.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутривитального введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении болезни Альцгеймера или условия связанных с болезнью Альцгеймера (например, деменции альцгеймеровского типа или возбуждения альцгеймеровского типа).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутривитального введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, терапевтически эффективное для использования в лечении шума в ушах.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция (например, фармацевтическая композиция, сформулированная для перорального (например, для внутривитального введения или композиция таблетки), ректального, интраназального, внутривенного, сублингвального или внутримышечного введения или сформулированная для введения путем инфузии) включает количество кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных

в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, высвобождаемое из матрицы со скоростью около 0,05-2 мг/кг/час в течение периода времени около 12-24 часов, *например*, около 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, нейро-аттенуирующий кетамин достигает объединенной концентрации кетамина (или кетаминового производного) и его метаболита норкетамина (или соответствующего метаболического норкетаминового производного) или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в плазме в диапазоне около 10-500 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий кетамин достигает объединенной концентрации кетамина (или кетаминового производного) и его метаболита норкетамина (или соответствующего метаболического норкетаминового производного) или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, в плазме в диапазоне около 10-300 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий кетамин достигает объединенной концентрации кетамина (или кетаминового производного) и его метаболита норкетамина (или соответствующего метаболического норкетаминового производного) в плазме в диапазоне около 10-100 нг/мл или около 50-100 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий кетамин достигает объединенной концентрации кетамина (или кетаминового производного) и его метаболита норкетамина (или соответствующего метаболического норкетаминового производного) в плазме в диапазоне около 10-20 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, нейро-аттенуирующий норкетамин (или норкетаминовое производное) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль достигает концентрации в плазме в диапазоне около 10-500 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий норкетамин (или норкетаминовое производное) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль достигает концентрации в плазме в диапазоне около 10-300 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий норкетамин (или норкетаминовое производное) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах

А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль достигает концентрации в плазме в диапазоне около 10-100 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения. В конкретных вариантах осуществления, нейро-аттенуирующий норкетамин (или норкетаминовое производное) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль достигает концентрации в плазме в диапазоне около 10-20 нг/мл и поддерживает эту концентрацию в течение всего периода высвобождения.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке) или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем 4 часа.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем около 8 часов.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем около 12 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем около 16 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем около 20 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах А-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем (или равен) около 24 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период

высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем (или равен) около 28 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем (или равен) около 32 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет больше чем (или равен) около 36 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет менее чем около 48 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, период высвобождения NAKET или NANKET или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в препаратах по настоящему изобретению составляет менее чем около 36 часов.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции в форме таблеток по настоящему изобретению используют при введении 2 раза в день (BID), 3 раза в день (TID) или 4 раза в день (QID).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции в форме таблеток по настоящему изобретению используют при введении один раз в сутки (QD).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции в форме таблеток по настоящему изобретению используют при введении перед сном (QHS).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции в форме таблеток по настоящему изобретению используют по мере необходимости (PRN).

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, пероральные фармацевтические композиции усилены. В конкретных вариантах осуществления, благодаря эффективности введения в композиции можно использовать меньше кетамина, норкетамина или его производного для лечения для достижения такого же эффекта, как у сравнительных пероральных таблеток, не описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, пероральное введение, которое обеспечивает подходящую единичную стандартную дозу, может

включать только одну пилюлю или несколько пилюль.

Кроме того, для защиты таблетки от кислотной среды в желудке и поддержания длительного высвобождения, в некоторых вариантах осуществления можно использовать различные типы энтеросолюбильного покрытия.

- 5 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, однослойную таблетку или каплету покрывают защитными слоями неактивных фармацевтических ингредиентов для получения лекарственной формы с модифицированным высвобождением, *например*, чтобы обеспечить стабильное высвобождение лекарственного средства из матрицы и избежать пиков концентрации в ранних временных точках процесса высвобождения.

- Другой вариант осуществления настоящего изобретения предусматривает формулирование кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах 15 A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, которая обеспечивает стабильное высвобождение терапевтически эффективной концентрации кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с 20 любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли из такой пероральной лекарственной формы с модифицированным высвобождением без седативных или психотомиметические токсичных всплесков концентраций в плазме кетамина, норкетамина или его 25 производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли. Такая лекарственная форма включает кетамин, норкетамин или его производное или любое из соединений, 30 описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, сформулированное в фармацевтическую композицию с осмотически-контролируемым высвобождением, такую как таблетка, каплетка или гранулы. В этих 35 композициях единственный сердцевинный слой, содержащий кетамин, норкетамин или его производное или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, (*например*, как 40 определено для других композиций таблеток, описанных в настоящей заявке), окружен полупроницаемой мембраной с или без отверстия для выпуска лекарственного средства. Без привязки к какой-либо конкретной теории, поскольку эти системы используют осмотическое давление воды для контролируемой доставки активного вещества, скорости доставки, как ожидают, будут независимыми от желудочно-кишечных условий.
- 45 В комбинации с новыми и изобретательскими аспектами настоящего изобретения, метод осмотической асимметричной мембраны или АМТ (например, технологию получения однослойной таблетки, каплеты или гранул, покрытых нерастворимой асимметричной микропористой оболочкой, полученной методом контролируемого фазоразделения)

можно использовать для получения композиций, полезных в способах лечения и наборах, описанных в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, кетамин, норкетамин или его производное или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, можно сформулировать в виде фармацевтически приемлемой соли такого соединения, *например*, кетамин гидрохлорида, кетамин аспартата, кетамин сукцината и т.д., так, чтобы кетаминовый/норкетаминовый противоион существенно не влиял на формулирование, как описано в настоящей заявке для кетамина, норкетамин или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, или на способность кетамина, норкетамин или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли достигать желаемых терапевтических эффектов, описанных в настоящей заявке, *то есть*, с таким же стабильным высвобождением терапевтически эффективной концентрации (*например*, на основании показания) из пероральной фармацевтической лекарственной формы, такой как таблетка, каплетта, капсула, желатиновая капсула или гранулы, без седативных или психотомиметические токсичных всплесков концентрации кетамина, норкетамин или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли. Иллюстративные соли, в пределах этого объема, могут включать, но не ограничиваются этим: соли с неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, азотная кислота, перхлорная кислота, серная кислота или фосфорная кислота; и соли с органической кислотой, такой как метансульфоновая кислота, трифторметансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, винная кислота; и другими минеральными и карбоновыми кислотами, хорошо известными специалистам в данной области. Дополнительные примеры могут включать соли с неорганическими катионами, такими как натрий, калий, кальций, магний, литий, алюминий, цинк и т.д.; и соли, образованные с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины, лизин, аргинин, N-метилглюкамин, прокаин и подобные. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлорид.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию,

такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении, профилактике или ведении заболевания, расстройства или состояния, такого как боль, *например*, как описано в настоящей заявке.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой раковую боль, *например*, рефрактерную раковую боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой послеоперационную боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой ортопедическую боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой боль в спине.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой невропатическую боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой зубную боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, требующая лечения боль представляет собой хроническую боль у нечувствительных к опиоидам пациентов.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию, такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении травмы головного мозга.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию, такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из

соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении депрессии.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для
 5 лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию,
 10 такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из
 15 соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении мигрени, *например*, с аурой.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для
 20 лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию, такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в
 25 виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в
 30 настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении рефрактерной астмы.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для
 35 лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию, такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в
 40 виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по
 45 применению в лечении инсульта.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения обеспечивает набор для
 50 лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с

любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий фармацевтическую композицию, такую перорально вводимую фармацевтическую композицию, такую как пилюля, в виде любой из лекарственных форм, описанных в настоящей заявке, включающую нейтро-аттенуирующий кетамин (NAKET) и/или нейтро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению в лечении алкогольной зависимости.

В некоторых вариантах осуществления, отличительным признаком изобретения является пероральная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением для перорального введения субъекту для лечения субъекта, у которого диагностировано, который страдает или который предрасположен к заболеванию, расстройству или состоянию, такому, как те, для которых может быть показано, рассмотрено или рекомендовано лечение кетамин, где субъект нуждается в лечении указанной пероральной фармацевтической композицией с модифицированным высвобождением, при этом указанная пероральная фармацевтическая композиция с модифицированным высвобождением включает:

(a) лекарственное средство, выбранное из группы, включающей кетамин, обогащенное дейтерием нейтро-аттенуирующее кетаминное соединение (NAKET), норкетамин и/или обогащенное дейтерием нейтро-аттенуирующее норкетаминное соединение (NANKET), или фармацевтически приемлемую соль такого соединения, в эффективном количестве для лечения, профилактики и/или ведения заболевания, расстройства или состояния у субъекта; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент;

при этом, при пероральном введении фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением субъекту стабильное высвобождение указанного лекарственного средства из фармацевтической композиции с модифицированным высвобождением поддерживается таким образом, чтобы не происходило никакого неврологически токсичного всплеска концентраций в плазме у субъекта в течение периода высвобождения указанного лекарственного средства из указанной фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления набора, инструкции по применению являются компонентом, составляющим единое целое с упаковкой для фармацевтической композиции.

A. Общие композиции таблеток по настоящему изобретению

Композиции по настоящему изобретению включают фармацевтические композиции для перорального введения, такие как таблетка, капсула, каплеты, желатиновая капсула и композиции капсул, которые могут включать таблетки без покрытия или таблетки с покрытием, каплеты и капсулы (включая таблетки с пленочным покрытием, с сахарным покрытием и таблетки с гастрорезистентным/энтеросолюбильным покрытием).

Пероральные фармацевтические композиции для перорального применения могут включать активные ингредиенты, например, кетамин и/или норкетамин или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его

фармацевтически приемлемую соль, смешанные с фармацевтически приемлемыми неактивными эксципиентами, такими как разбавители, разрыхлители, связующие, смазывающие вещества, агент для улучшения текучести порошка, увлажнители, подсластители, отдушки, красители и консерванты. Кроме того, пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению представляют собой твердые лекарственные формы, предназначенные для перорального введения, *например*, полученные методом сухого гранулирования с одним или несколькими прессованиями порошков или гранул. В некоторых вариантах осуществления, пероральные фармацевтические композиции можно получить с использованием процедур мокрого гранулирования. В некоторых вариантах осуществления, пероральные фармацевтические композиции можно получить с использованием процедур формования, нагревания/обжига или экструзии.

В некоторых вариантах осуществления, пероральные таблетки представляют собой правильные круглые твердые цилиндры, торцевые поверхности которых плоские или выпуклые, и края которых могут быть скошены. В некоторых вариантах осуществления, поверхности являются выпуклыми. Кроме того, они могут иметь полосы или отметки разлома (насечки), символы или другие пометки.

В некоторых вариантах осуществления, отметка(отметки) разлома предназначена/предназначены для того, чтобы можно было точно разделить таблетку для обеспечения дозировки меньше чем одна таблетка. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, композиции таблеток включают один или нескольких эксципиентов, таких как разбавители, связующие, разрыхлители, агенты скольжения, смазывающие вещества, вещества, способные модифицировать поведение лекарственных форм и активного ингредиента(ингредиентов) в желудочно-кишечном тракте, окрашивающее вещество, разрешенное федеральным или местным надзорным органом, и отдушки. При использовании таких эксципиентов необходимо убедиться, что они не оказывают негативного влияния на стабильность, скорость растворения, биодоступность, безопасность или эффективность активного ингредиента(ингредиентов); необходимо исключить какую-либо несовместимость между любыми из компонентов лекарственной формы.

Таблетки с покрытием представляют собой таблетки, покрытые одним или несколькими слоями смесей веществ, таких как природные или синтетические смолы, полимеры, камеди, наполнители, сахара, пластификаторы, полиолы, воски, окрашивающие вещества, разрешенные федеральным или местным надзорным органом, и отдушки. Такие окрашивающие вещества не содержат никакого активного ингредиента, *например*, кетамина, норкетамина или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли. Таблетки могут иметь покрытие в силу различных причин, таких как защита активных ингредиентов от слишком быстрого высвобождения из матрицы, от воздуха, влаги или света, маскирование неприятного вкуса и запаха или улучшение внешнего вида. Вещество, используемое для покрытия, можно наносить в виде раствора или суспензии.

В некоторых вариантах осуществления, процессы изготовления пероральных фармацевтических композиций, например, таблеток, соответствуют требованиям надлежащей производственной практики (GMP). В некоторых вариантах осуществления, при получении пероральных фармацевтических композиций предпринимают одну или

несколько мер, выбранных из следующих: следует убедиться, что смешивание с эксципиентами осуществляют таким образом, чтобы обеспечить гомогенность; следует убедиться, что пероральные фармацевтические композиции обладают подходящей механической прочностью, чтобы избежать разрушения или разлома при последующей переработке, *например*, при нанесении покрытия, при хранении и распределении для розничной торговли; минимизировать разложение активного ингредиента; минимизировать риск микробного загрязнения; минимизировать риск перекрестного загрязнения. Кроме того, при получении таблеток с насечкой (таблетки с отметкой или отметками для разлома), которые предназначены для разделения, чтобы обеспечить дозировки меньше чем одна таблетка, предпринимают меры для того, чтобы обеспечить эффективность отметок для разлома, что касается однородности массы или содержимого, соответственно, подразделенных частей так, чтобы пациент получил предназначенную дозу.

Как правило, подходящая доза должна находиться в диапазоне от около 0,01 до около 10 мг на кг массы тела реципиента в день, предпочтительно в диапазоне от около 0,1 до около 5 мг на кг массы тела в день. Дополнительные сведения о процедурах формулирования и введения можно найти в научной и патентной литературе, см., *например*, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa. ("Remington's"). После того, как фармацевтическая композиция сформулирована в приемлемом носителе, ее можно поместить в подходящий контейнер и промаркировать как предназначенную для лечения указанного состояния). Для введения NAKET или NANKET композиций или композиций, включающих любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, такая маркировка может включать, *например*, инструкции, касающиеся количества, частоты, способа введения, режима лечения и показаний.

В. Соответствие монографиям

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению соответствуют некоторым промышленно-признанным монографиям для обеспечения соответствия с Federal Food Drug and Cosmetic Act. В частности, композиции по настоящему изобретению соответствуют, и считаются приемлемыми при визуальном осмотре, однородности в соответствии с анализом масс, однородности в соответствии с анализом содержимого и/или анализом растворения/разложения - которые все установлены соответствующими монографиями.

В некоторых вариантах осуществления, в процессе изготовления некоторые процедуры являются утвержденными, и их контролируют путем осуществления соответствующих методов производственного контроля. Они разработаны для гарантии эффективности каждой стадии производства. Производственный контроль в процессе изготовления таблеток может включать контроль влагосодержания полученной смазанной смеси, размера гранул, текучести конечной смеси и, если необходимо, однородности массы сердцевины таблеток перед нанесением покрытия.

Производственный контроль в процессе изготовления таблеток также может включать контроль размеров (толщина, диаметр), однородности массы, твердости и/или стойкость к разрушению, хрупкости, скорости разложения или растворения (например, для таблеток с модифицированным высвобождением) готовой лекарственной формы. Подходящие методы испытаний, которые можно использовать для демонстрации некоторых из этих свойств, известны в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления, упаковка может быть или должна быть соответствующей, чтобы защищать фармацевтические композиции, включая таблетки, от света, влаги и повреждения во время транспортировки.

В дополнительных вариантах осуществления, коммерчески доступная композиция (например, набор) соответствует требованиям маркировки, установленным в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики (GMP). Такая маркировка включает:

- (1) название фармацевтического продукта;
- (2) название(названия) активного ингредиента(ингредиентов); можно использовать International Nonproprietary Names (INN), где это возможно;
- (3) количество активного ингредиента(ингредиентов) в каждой таблетке и количество таблеток в контейнере;
- (4) номер партии, указанный изготовителем;
- (5) срок годности и, если это требуется, дату изготовления;
- (6) любые специальные условия хранения или меры предосторожности при обращении с продуктом, которые могут быть необходимы;
- (7) инструкции по применению, предупреждения и меры предосторожности, которые могут быть необходимы;
- (8) имя и адрес изготовителя или лица, ответственного за размещение продукта на рынке;
- (9) для таблеток с насечкой, где инструкции по применению включают разделение на части для обеспечения дозировки меньше чем одна таблетка, маркировка также должна включать: условия хранения и период времени, в течение которого можно использовать такую полученную в результате разделения часть(части), которую не используют и не вводят немедленно.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции, например, таблетки, способны переносить обработку, включая упаковку и транспортировку, без потери их целостности.

IV. Способы по настоящему изобретению

Композиции по настоящему изобретению можно использовать в способах по настоящему изобретению, например, способах лечения по настоящему изобретению. Таким образом, изобретение относится к способу применения лекарственных форм или композиций (например, фармацевтических композиций) по настоящему изобретению, которые содержат нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET), нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) и/или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, например, для лечения боли. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, изобретение предусматривает лечение различных типов боли, включая но не ограничиваясь этим, рефрактерную раковую боль, неврологическую боль, послеоперационную боль, комплексный региональный болевой синдром (КРБС), мигрень, например, с аурой, и других состояний, включая депрессию, алкогольную зависимость, рефрактерную астму, эпилепсию, острую черепно-мозговую травму и инсульт, болезнь Альцгеймера и другие расстройства, включающее пероральное введение композиций по настоящему изобретению, описанных в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, применение композиций по настоящему изобретению можно использовать в виде отдельной терапии. В некоторых вариантах осуществления, применение композиций

по настоящему изобретению можно использовать в виде вспомогательной/комбинированной терапии.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение предусматривает лечение различных типов боли, включая но не ограничиваясь раковую боль, *например*,
 5 рефрактерную раковую боль; невропатическую боль; опиоид-индуцированную гипералгезию и опиоид-связанную терпимость; неврологическую боль; послеоперационную боль; комплексный региональный болевой синдром (КРБС); шок; ампутацию конечности; тяжелое поражение при химическом или термическом ожоге; растяжение связок, разрыв связки, переломы, раны и другие повреждения тканей;
 10 стоматологическую операцию, процедуры и болезни; роды; в процессе физиотерапии; радиационное отравление; синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); эпидуральный (или перидуральный) фиброз; ортопедическую боль; боль в спине; неудавшуюся операцию на позвоночнике и неудавшуюся ламинэктомию; воспаление седалищного нерва; болезненный кризис серповидного эритроцита; артрит;
 15 аутоиммунное заболевание; трудноизлечимую боль в области мочевого пузыря; боль, ассоциированную с определенными вирусами, *например*, боль при опоясывающем лишае или боль при герпесе; острую тошноту, *например*, боль, которая связана с тошнотой, или абдоминальную боль, которая часто сопутствует сильной тошноте; мигрень, например, с аурой; и других состояний, включая депрессию (*например*, острую депрессию
 20 или хроническую депрессию), депрессию вместе с болью, алкогольную зависимость, сильное возбуждение, рефрактерную астму, острую астму (*например*, несвязанные с этим состояния боли могут индуцировать астму), эпилепсию, острую черепно-мозговую травму и инсульт, болезнь Альцгеймера и другие расстройства. Кроме того, настоящее изобретение включает лечение/устранение любой комбинации этих типов боли или
 25 состояний.

В некоторых вариантах осуществления, боль, которую можно лечить/устранить, представляет собой острую прорывную боль или боль, связанную с завершением, которая может возникать при состоянии хронической боли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую
 30 можно лечить/устранить, представляет собой раковую боль, *например*, рефрактерную раковую боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую можно лечить/устранить, представляет собой послеоперационную боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую
 35 можно лечить/устранить, представляет собой ортопедическую боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую можно лечить/устранить, представляет собой боль в спине.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую можно лечить/устранить, представляет собой невропатическую боль.

40 В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую можно лечить/устранить, представляет собой зубную боль.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, состояние, подлежащее лечению/контролю, представляет собой депрессию.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, боль, которую
 45 можно лечить/устранить, представляет собой хроническую боль у нечувствительных к опиоидам пациентов.

В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к способу лечения заболевания или состояния путем модуляции NMDA активности, где способ включает

введение эффективного количества любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или включающих NAKET или NANKET) нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние выбрано из следующих: леводопамин-индуцированная дискинезия; деменция (например, деменция альцгеймеровского типа), шум в ушах, терапевтически резистентная депрессия (ТРД), большое депрессивное расстройство, невропатическая боль, тревожное возбуждение, возникающее в результате или связанное с болезнью Альцгеймера, псевдобульбарный синдром, аутизм, бульбарный синдром, генерализованное тревожное расстройство, болезнь Альцгеймера, шизофрения, диабетическая невропатия, острая боль, депрессия, биполярная депрессия, суицидальность, невропатическая боль или посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). В некоторых вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой психиатрическое или психическое расстройство (например, шизофрению, аффективное расстройство, психоз, вызванный употреблением наркотических веществ, большое депрессивное расстройство (БДР), биполярное расстройство, биполярную депрессию (BDep), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), суицидальную направленность мышления, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство (OCD) и терапевтически-резистентную депрессию (ТРД)). В других вариантах осуществления, заболевание или состояние представляет собой неврологическое расстройство (например, болезнь Гентингтона (HD), болезнь Альцгеймера (AD) или системную красную волчанку (SLE)).

Например, в одном варианте осуществления, изобретение обеспечивает способ лечения субъекта кетамином, норкетамином или его производным или любым из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединением в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любым из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой солью, включающий стадию введения субъекту композиции таблетки для перорального введения, *например*, матричной композиции, по настоящему изобретению, включающей нейро-аттенуирующий кетамин (NAKET), нейро-аттенуирующий норкетамин (NANKET) и/или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, таким образом, чтобы обеспечить лечение субъекта.

Лечащий врач сможет обеспечить способ лечения, профилактического или терапевтического, корректируя количество и время введения NAKET, NANKET и/или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, на основе наблюдений одного или нескольких симптомов расстройства или состояния, подлежащего лечению.

В другом варианте осуществления, изобретение обеспечивает способ непрерывного перорального введения кетамина, норкетамин или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, включающий стадии формулирования кетамина,

норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в виде таблетки, *например*, однослойной таблетки, который обеспечивает стабильное высвобождение терапевтически эффективной концентрации кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли из пероральной таблетки в течение всего периода высвобождения без неврологически токсичных всплесков, *например*, без седативных или психотомиметических токсичных всплесков, концентраций кетамина в плазме, для получения нейро-аттенуирующего кетамина (NAKET), нейро-аттенуирующего норкетамина (NANKET) и/или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли, композиции таблетки, *например*, однослойной таблетки; и перорального введения композиции таблетки субъекту, таким образом, чтобы NAKET, NANKET и/или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемая соль непрерывно обеспечивали субъекту терапевтически эффективную концентрацию кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, субъект представляет собой млекопитающее.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, млекопитающее представляет собой человека.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ формулирования кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения стабильного высвобождения терапевтически эффективной концентрации кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли из пероральной таблетки без неврологически токсичных всплесков, *например*, седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентраций кетамина в плазме. В конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) кетамина или его производного с

получением композиции пероральной вводимой таблетки нейро-аттенуирующего кетамина, *например*, однослойной таблетки. В конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) норкетамина или его производного с получением композиции пероральной вводимой таблетки нейро-аттенуирующего норкетамина, *например*, однослойной таблетки.

В конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) нерастворимой в воде нейтрально заряженной неионной матрицы; (ii) полимера, содержащего одну или несколько отрицательно заряженных групп; и (iii) любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли с получением композиции нейро-аттенуирующей пероральной вводимой таблетки, *например*, однослойной таблетки.

В другом конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) полиэтиленоксида (PEO), *например*, с молекулярной массой от около 2000 до около 7000 кДа, с ГПМЦ и (ii) кетамином или его производным с получением композиции пероральной вводимой таблетки кетамина, *например*, однослойной таблетки. В другом конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) полиэтиленоксида (PEO), *например*, с молекулярной массой от около 2000 до около 7000 кДа, с ГПМЦ и (ii) норкетамином или его производным с получением композиции пероральной вводимой таблетки норкетамина, *например*, однослойной таблетки. В некоторых вариантах осуществления, где способ включает стадию объединения полиэтиленоксида (PEO) с ГПМЦ и кетамином, композиция таблетки также может включать полиэтиленгликоль (PEG), *например*, PEG 8K, полимер, содержащий одну или несколько отрицательно заряженных групп, *например*, полиакриловую кислоту, и/или может далее подвергаться нагреванию/обжигу, *например*, экструзионным условиям. В другом конкретном варианте осуществления, способ включает стадию объединения (i) полиэтиленоксида (PEO), *например*, с молекулярной массой от около 2000 до около 7000 кДа, с ГПМЦ и (ii) любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли с получением композиции нейро-аттенуирующей пероральной вводимой таблетки, *например*, однослойной таблетки.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с другими активными терапевтическими средствами, *например*, с опиоидами для облегчения боли. В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению служат для уменьшения количества опиоидов, необходимого для лечения пациента.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению не вводят в комбинации с другими активными терапевтическими средствами.

В некоторых вариантах осуществления, композиции по настоящему изобретению можно вводить в комбинации с другой композицией кетамина, *например*, композицией кетамина быстрого высвобождения.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение обеспечивает способ формулирования кетамина, норкетамина или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с

любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения стабильного высвобождения терапевтически эффективной концентрации кетамина, норкетамин или его производного

5 или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли из пероральной таблетки без седативных или психотомиметических токсичных всплесков концентрации в плазме

10 кетамина, норкетамин или его производного или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли. Способ включает формулирование кетамина, норкетамин или его производного

15 или любого из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединения в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любого из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемой соли в виде таблетки с осмотически контролируемым высвобождением. В этих композициях единственный сердцевинный

20 слой, содержащий кетамин, норкетамин или его производное или любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль, окружен полупроницаемой мембраной с или без отверстия для

25 выпуска лекарственного средства. В некоторых вариантах осуществления, комбинацию с новыми и изобретательскими фармацевтическими композициями (например, композициями NAKET или NANKET в форме таблетки или фармацевтическими композициями, включающими любое из соединений, описанных в настоящей заявке (например, соединение в соответствии с любой из формул (I), (I-A), (I-B) и (II) или любое

30 из соединений, описанных в Таблицах A-D или в любом из Примеров, представленных в настоящей заявке), или его фармацевтически приемлемую соль) по настоящему изобретению и метод осмотической асимметричной мембраны или АМТ (например, технологию получения однослойной таблетки, покрытой нерастворимой асимметричной микропористой оболочкой, полученной методом контролируемого фазоразделения)

35 можно использовать для получения композиций, полезных в способах и наборах, описанных в настоящей заявке.

VI. Примеры

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими Примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение каким-либо образом.

Пример 1

Композиция таблетки кетамина с контролируемым высвобождением с использованием матрицы на основе ГПМЦ и крахмала

1. Использовали сухое гранулирование с использованием матрицы контролируемого высвобождения на основе комбинации гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) Methocel KM100 CR и предварительно желатинизированного крахмала Starch 1500. Methocel, Starch 1500, кетамин и Cab-o-Sil (коллоидный диоксид кремния) грубо смешивали и пропускали через сито 40-меш для разбивки агломератов. Затем добавляли микрокристаллическую целлюлозу и смесь перемешивали в 100-мл трубчатом смесителе

в течение 15 минут при 200 об/мин. Полная композиция таблетки кетамина **КТМ-1** представлена в Таблице 1.

После смешивания добавляли стеарат магния и смешивали еще в течение 3 минут. 200 мг выпуклой формы таблетки, содержащие 20 мг кетамина, прессовали с использованием TDP таблетировочного пресса и 9 мм головки. Прилагая усилие прессования 8 кН, получали таблетки с твердостью в пределах 13-15 кР. Осуществляли растворение таблеток в аппарате типа II для растворения (с лопастью) (Distek Premiere 5100 Dissolution System, Distek Inc., North Brunswick, USA) при 100 об/мин, 37°C, с использованием 1х PBS буфера pH=6,8 в качестве среды для погружения. Были испытаны по три таблетки из каждой партии.

С предварительно определенными интервалами времени 1 мл образцы извлекали (не заменяли), фильтровали и анализировали. Количество кетамина, которое высвобождалось, измеряли при помощи ВЭЖХ с использованием Agilent 1100 setup и УФ детекции при 210 нм. Пробу объемом 20 мкл вводили в Zorbax SB-Фенил колонку, 4,6×150 мм, 5 микрон, с использованием в качестве подвижной фазы смеси 70% ацетата аммония (10 мМ) и 30% ацетонитрила; скорость потока 1,5 мл/мин; температура колонки 40°C. Растворы с известными концентрациями кетамина использовали для расчета количества высвобожденного лекарственного средства.

Метод был линейным в диапазоне концентраций 0,001-0,5 мг/мл. Высвобождение лекарственного средства было независимым от pH среды для погружения. Высвобождение при pH 1 и 6,8 показало аналогичные профили. В точке времени 10 ч было высвобождено около 92,5% кетамина.

(Фиг. 1). Таблица 1

Композиции таблеток кетамина на основе ГПМЦ матрицы

Ингредиент	Марка производителя	КТМ-1	КТМ-2	КТМ-3
ГПМЦ	Methocel KM100 CR	50,0%	41,7%	45,5%
Предварительно желатинизированный крахмал	Крахмал 1500	19,0%	15,8%	17,3%
Микrokристаллическая целлюлоза	Avicel PH-200	20,0%	16,7%	18,2%
Диоксид кремния	Cabosil M-5P	0,5%	0,4%	0,5%
Кетамин	Кетамин Гидрохлорид	10,0%	8,3%	9,1%
Полиакриловая кислота	Carbopol 974 NF	0,0%	16,7%	9,1%
Mg стеарат	Spectrum	0,5%	0,4%	0,5%
Всего		100%	100%	100%

Пример 2

Композиция таблетки нейро-аттенуирующего кетамина с использованием ГПМЦ и полиакрилата

Кетамин формулировали в виде таблетки методом сухого гранулирования, следуя общей процедуре, описанной в Примере 1. Контрольную композицию **КТМ-1**, представленную в Таблице 1, дополняли путем добавления полиакриловой кислоты, Carbopol 974 NF (Noveon), для общего содержания 16,7% и 9,1%, с получением композиций **КТМ-2** и **КТМ-3**, соответственно (See Таблица 1).

В результате, это добавление привело, к удивлению, к существенному замедлению высвобождения (Фиг. 1). По сравнению с **КТМ-1**, в точке времени 10 ч **КТМ-2** показал, что было высвобождено только 49% лекарственного средства; и в точке времени 24 ч было высвобождено 62% кетамина.

Кроме того, уменьшение уровня Carbopol (то есть, полиакриловой кислоты) до около 9% в **КТМ-3** давало профиль высвобождения, который близко соответствовал окну 24-

ч, для введения кетамина один раз в день. Количество высвобожденного лекарственного средства в точке времени 24 ч составило около 82%. Композицию **КТМ-3** рассматривали для разработки, учитывая типичное увеличение скорости высвобождения *in vivo*.

Пример 3

Композиция образца 36 час таблетки нейро-аттенуирующего кетамина с Коллидоном SR

На основании потенциала дополнительных *in situ* электростатических взаимодействий кетамина с полимерной матрицей для удерживания лекарственного средства, был выбран полимер на основе поливинилацетата/повидон (Коллидон® SR). Он состоит из 80% Поливинилацетата и 19% Повидона в физической смеси, стабилизированной при помощи 0,8% лаурилсульфата натрия и 0,2% коллоидного диоксида кремния. Коллидон SR обладает хорошей прессуемостью и типично демонстрирует профиль высвобождения лекарственного средства, независимый от среды для растворения (pH и содержание солей/ионов).

200 мг таблетки, содержащие 20 мг кетамина, получали с использованием протокола, аналогичного Примеру 2, с использованием смеси Коллидона SR и микрокристаллической целлюлозы с получением композиции **КТМ-11**. Композиция таблетки представлена в Таблице 2. Таблетки показали хорошую твердость, в диапазоне 15-20 кР, и высвобождение лекарственного средства составило 56% в точке времени 10 часов и 78% в точке времени 24 часа, и ожидали полное высвобождение в точках времени между 36 и 48 час (Фиг. 2).

Добавление около 10% лактозы (композиция **КТМ-4**) приводило к более быстрому высвобождению, около 72% лекарственного средства в точке времени 10 часов и около 95% в точке времени 24 часа.

Таблица 2 Композиции таблеток кетамина на основе коллидоновой матрицы			
Ингредиент	Марка производителя	КТМ-11	КТМ-4
Коллидон	Коллидон SR	66,8%	60,0%
Микрокристаллическая целлюлоза	Avicel PH-200	22,3%	19,0%
Кетамин	Кетамин Гидрохлорид	9,9%	10,0%
Лактоза	Lactopress 250	0%	10,0%
Mg стеарат	Spectrum	0,5%	1,0%
Всего		100%	100%

Пример 4

Композиция таблетки нейро-аттенуирующего кетамина на основе липофильной матрицы с использованием глицерилбегената

Глицерилбегенат (Compritrol®, 888 АТО, Gattefosse) представляет собой гидрофобный сложный эфир жирных кислот и глицерина, который можно использовать в качестве липофильного матрица-образующего агента в получении таблеток с замедленным высвобождением. При прессовании он образует нерастворимую сетчатую структуру, обеспечивающую постепенное проникновение растворяющей жидкости и последующее диффузия-контролируемое высвобождение лекарственного средства через каналы и поры матрицы. В отличие от гидрофильных матричных систем, в которых используют набухаемые полимеры, такие как ГПМЦ, и которые основаны на механизмах диффузии и эрозии, высвобождение лекарственного средства из нерастворимых матричных систем зависит от скорости и степени просачивания воды и водорастворимости лекарственного средства, заключенного в матрицу.

200 мг таблетки, содержащие 20 мг кетамина, получали с использованием смеси Compritol (20%), двухосновного фосфата кальция и лактозы (композиция **КТМ-9**). Таблетки показали относительно низкую твердость, в диапазоне 6-7 кР, и высвобождение около 92% лекарственного средства в течение 8 часов. Добавление около 10% полиакриловой кислоты (композиция **КТМ-12**) приводило к замедленному высвобождению, около 65% в точке времени 10 час и около 92% в точке времени 24 час.

Пример 5

Композиция таблетки кетамина с контролируемым высвобождением с использованием матрицы на основе РЕО

Полиэтиленоксид (РЕО) является известным ингредиентом для твердых лекарственных форм пролонгированного высвобождения. Он показал такие же функциональные свойства в композиции, как и ГПМЦ. Композиции на основе РЕО можно получить методом сухого гранулирования, а также экструзии в расплаве, с получением твердых дисперсий активных фармацевтических ингредиентов. Как термопластичный полимер, РЕО имеет температуры стеклования в диапазоне 80-100°C (в зависимости от молекулярной массы; марки, используемые для композиций пролонгированного высвобождения, типично имели среднемассовую молекулярную массу в пределах 900-7,000 кДа) и могли плавиться в процессе экструзии, солюбилизируя лекарственные средства.

220 мг таблетки, содержащие 20 мг кетамина, получали методом сухого гранулирования с использованием смеси двух разных марок РЕО (молекулярная масса (MW) от около 2000 и около 7000 кДа), в комбинации с ГПМЦ (композиции **КТМ-13**, **14**, соответственно). Свойства высвобождения исследовали, изменяя следующие дополнительные переменные в композиции и обработке: i) Молекулярная масса РЕО; (ii) Добавление полиакриловой кислоты в качестве прототипичного кислотного ингредиента, описанного в настоящей заявке как потенциала для замедления высвобождения (композиция **КТМ-15**); (iii) Добавление высоко молекулярного PEG 8K (композиция **КТМ-16**); (iv) Обжиг таблетки в течение 20 мин в печи при 120°C для имитации механических свойств, достигаемых путем экструзии (композиция **КТМ-15a**).

Полные композиции таблеток **КТМ-13-16** представлены в Таблице 3.

Таблетки показали относительно высокую твердость, в диапазоне 15-20 кР, которая увеличивается при обжиге до 30-35 кР, что указывает на достижение взломостойких свойств, обеспечиваемых улучшенным сопротивлением раздавливанию. Наблюдали незначительную разницу в свойствах высвобождения при изменении какой-либо их указанных выше переменных, с достижением высвобождения около 90-100% в течение примерно 12 часов.

Таблица 3 Композиции таблеток кетамина на основе ПЭО матрицы					
Ингредиент	Марка производителя	КТМ-13	КТМ-14	КТМ-15	КТМ-16
РЕО, MW=2 М	Colorcon, N60K	67,9%	0,0%	60,3%	52,7%
РЕО, MW=7 М	Colorcon, WSR-303 LEO	0,0%	67,9%	0,0%	0,0%
ГПМЦ	Methocel KM100 CR	22,6%	22,6%	22,6%	22,6%
PEG, 8K	Spectrum	0,0%	0,0%	0,0%	15,2%
Кетамин	Кетамин Гидрохлорид	9,1%	8,3%	9,1%	9,1%
Полиакриловая кислота	Carbopol 974 NF	0,0%	0,0%	7,6%	0,0%
Mg стеарат	Spectrum	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%
Всего		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Пример 6

In vivo активность композиций таблеток нейро-аттенуирующего кетамина по настоящему изобретению

Фармакокинетические свойства **КТМ-2** композиции, описанной в настоящей заявке, was испытывали на собаках породы бигль. В частности, одну таблетку композиции **КТМ-2** вводили перорально с 10 мл воды собакам, одному самцу и одной самке, которые голодали в течение 12 ч перед введением.

Образцы крови брали в точках времени 0, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа. Осуществляли количественное определение кетамина и норкетамин в плазме с использованием ЖХ/МС/МС метода (Agilent 1200/AB SCIEX 4000 QTRAP instrumental setup), следуя общей процедуре, описанной Nettoa et al. (Biomed. Chromatogr., 2011); с использованием соответствующих аналитических стандартов кетамина и норкетамин, которые закупали у Sigma-Aldrich.

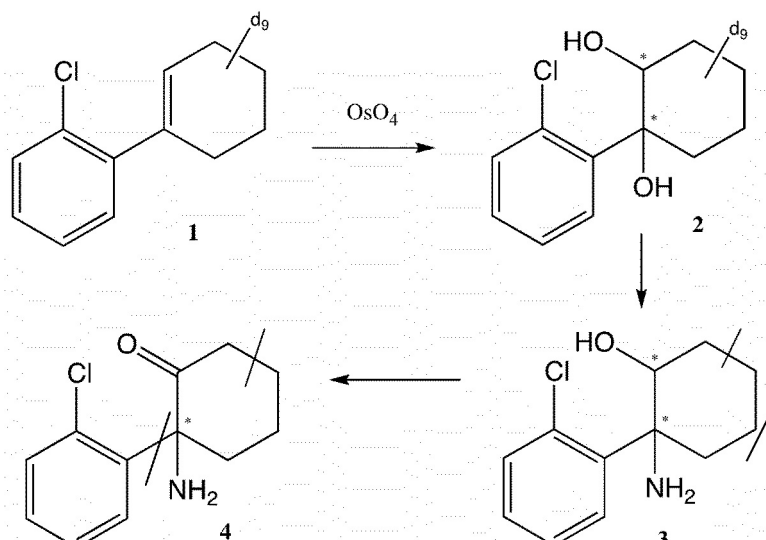
Собаки хорошо переносили лекарственное средство, при этом не наблюдали никаких физиологических или поведенческих побочных эффектов. Исследование показало стабильное высвобождение лекарственного средства из матрицы, которое поддерживалось в течение 24-часового периода, при этом общая концентрация кетамина/норкетамин находилась в пределах терапевтически релевантных уровней, без каких-либо наблюдаемых всплесков концентрации. График зависимости объединенной концентрации кетамина/норкетамин в плазме (у двух собак) от времени показан на Фиг. 5.

Этот эксперимент подтверждает хорошие *in vitro-vivo* корреляции и подтверждает правильность общих путей, показанных в настоящей заявке, относящихся к разработке и получению композиций по настоящему изобретению, например, подходящих для клинических испытаниях на людях.

Пример 7

Энантиоселективный синтез дейтерированного норкетамин

Схема 1



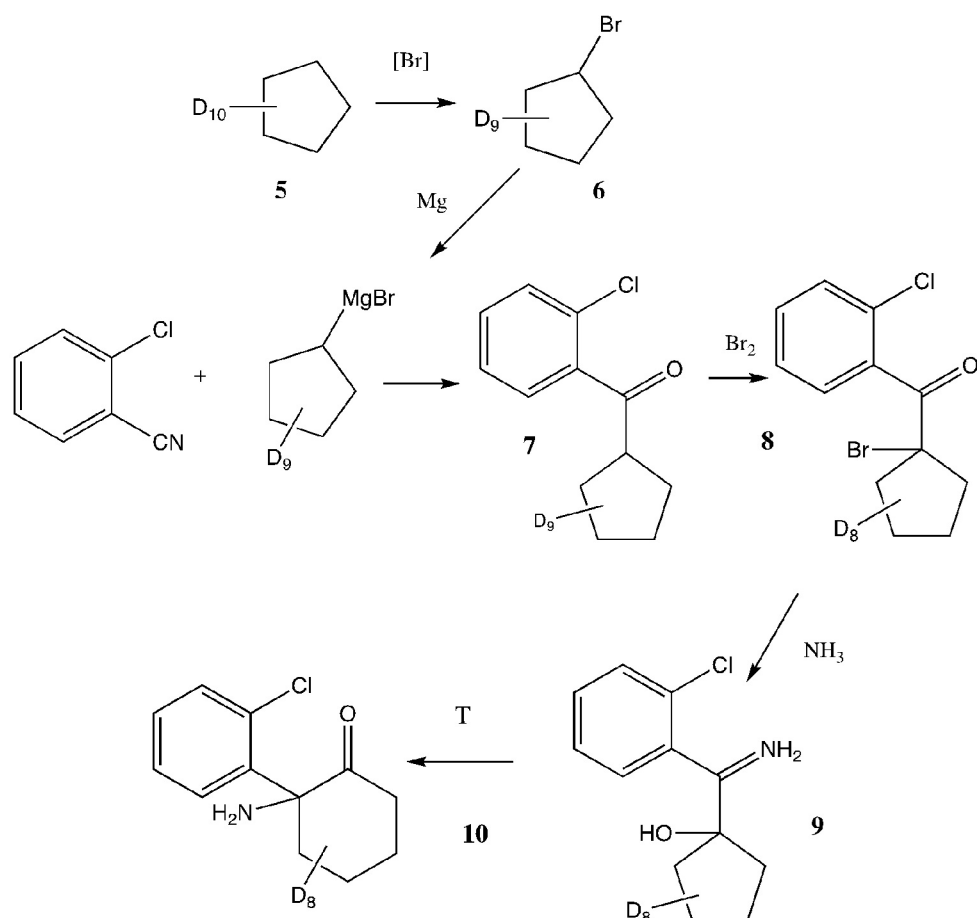
Синтез осуществляли, следуя последовательности реакций, как описано в Bierman et al., 2011, для недейтерированного вещества (Схема 1). Исходный 2-хлорфенил-1-циклогексен-d₁₀ 1 получали из циклогексен-d₁₂, который получали путем дегидратации коммерчески доступного циклогексанола-d₁₀ (CDN Isotopes). На первой стадии 2-хлорфенил-1-циклогексен подвергали дигидроксилированию при помощи тетраоксида осмия, модифицированного гидрохинин 1,4-фталазиндиил диэфиром, с использованием

асимметричного синтеза по Шарплессу (Kolb, 1994) с получением (-)-(1S,2S)-1-(2-хлорфенил)циклогексан-1,2-диола **2** с 90% выходом и с 85% эи после кристаллизации из н-гексана. На второй стадии, соединение **2** преобразовывали в (-)-(1S,2S)-1-амино-1-(2-хлорфенил)циклогексан-2-ол **3**, с 95% эи и 79% выходом путем преобразования по Риттеру (Senanayake et al., 1996). На третьей стадии, модифицированное окисление по методу Джонса (Yang et al., 1985) соединения **3** приводило к (S)-2-амино-2-(2-хлорфенил)циклогексанону ((+)-S-норкетамин) **4** (Parcell, 1981). Хиральная чистота составила эи 99%, определенная методом хиральной ВЭЖХ. Удельное вращение свободного S-норкетаминового основания составило $[\alpha]_D^{+3,2^\circ}$ (с=2, EtOH). ЯМР и MS-спектроскопия подтвердили идентичность продуктов.

Пример 8

Не-стереоселективный синтез дейтерированного норкетамина

Схема 2

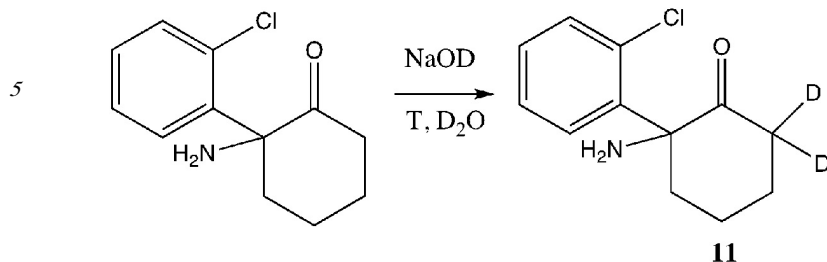


Синтез осуществляли, следуя общей последовательности реакций, как описано в Parcell, 1981 (Схема 2). На первой стадии о-хлорбензонитрил подвергали взаимодействию с цикlopентилмагнийбромидом (получен путем бромирования коммерчески доступного цикlopентан-d₁₀, с получением цикlopентанбромид- d₉**6**, и затем путем реакции Гриньяра) с получением дейтерированного 1-хлорфенил-циклопентилкетона **7**, с последующим альфа-бромированием кетона, с получением **8**, и затем взаимодействия с аммиаком с получением альфа-гидроксиимин 1-гидроксициклопентил-(1-хлорфенил)-кетон-N-метиimina **9**. термальная перегруппировка с расширением цикла **9** приводила к рацемическому норкетамину **10** с общим выходом 70%. ЯМР и MS-спектроскопия подтвердили идентичность продуктов.

Пример 9

Синтез дейтерированного норкетамина путем дейтериевого обмена

Схема 3



10 Известно, что водородные атомы метиленовой группы, смежной с карбонильной группой, легко поддаются обмену протонами. Следовательно, дейтериевый обмен в норкетамине можно исследовать путем нагревания в растворе тяжелой воды (0,01 М) при 80°C в присутствии NaOD (0,1 М), и отслеживая реакцию методом протонного ЯМР. Развитие реакции отслеживали по изменениям мультиплетного сигнала при ~2,3 м.д.,

15 что соответствует карбонил-метиленовой группе. Через 30 минут наблюдали упрощение микроструктуры вместе со снижением интегральной интенсивности сигнала, что согласуется с потерей двух протонов. После нагревания при 80-90°C в течение 24 часов степень дейтерирования составляла 70-80%. Продление времени реакции больше чем 24 ч не приводило к повышенным выходам, и накапливались примеси от разложения.

20 В оптимизированных условиях дейтериевый обмен осуществляли в смесях дейтерированного метанола или этанола с дейтерированной водой, где спиртовая фракция составляла 40-90% смеси. В этих условиях, даже при комнатной температуре водород-дейтериевый обмен, как было обнаружено, был очень быстрым и полным - спектры протонного ЯМР, зарегистрированные сразу после добавления основания,

25 показали полное исчезновение целевых протонов и сохранение остального спектра. Дейтерированный норкетамин 11 получали путем экстракции хлороформом щелочной реакционной смеси, с количественным выходом после выпаривания растворителя (Схема 3). Дейтерированный норкетамин является стабильным к водородному обмену при нейтральном и кислотном pH. не наблюдали никаких изменений в ЯМР спектрах

30 соединения 11 в дейтерированном хлороформе при обработке раствора *in situ* небольшими количествами воды, хлористоводородной или уксусной кислоты.

В альтернативной процедуре норкетамин гидрохлорид (20 мг) помещали в 5-мл сосуд с завинчивающейся крышкой и растворяли в 1 мл CD₃OD при перемешивании магнитной мешалкой. К этому раствору добавляли D₂O (0,2 мл) с последующим добавлением 40%

35 NaOD в дейтерированной воде (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут и упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток обрабатывали при помощи D₂O (1 мл) и экстрагировали 3×2 мл этилацетата. После сушки этилацетатного экстракта при помощи Na₂SO₄ растворитель

40 выпаривали с получением 18 мг (90%) дейтерированного норкетамина 11 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (CDCl₃) 7,7 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,4-7,3 (м, 2H), 7,3-7,2 (м, 1H), 2,8-2,7 (м, 1H), 2,1-2,0 (м, 1H), 1,9-1,7 (м, 3H), 1,7-1,6 (м, 1H). ЖХ/МС, m/z 224 (M⁺+1).

Пример 10

45 **Не-стереоселективный синтез норкетамина 10 с использованием циклогексанона-d₈**

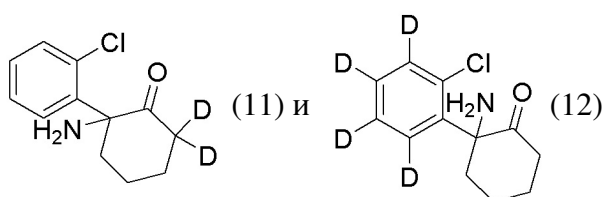
Альтернативный синтез дейтерированного норкетаминового соединения 11 осуществляли с использованием схемы, описанной в Sulake et al. (2011), которая начинается с бромхлорбензола, который преобразовывали в реагент Гриньяра в ТГФ

и подвергали взаимодействию с коммерчески доступным циклогексаноном-d₈ (CDN Isotopes), с получением 1-(2-хлорфенил)циклогексанола. Дегидратация циклогексанола с использованием р-TSA в бензоле обеспечивала 1-(2-хлорфенил)циклогексен с количественным выходом, с последующим его эпоксицированием с использованием м-хлорпероксибензойной кислоты (m-CPBA), что приводило к 1-(2-хлорфенил)-7-оксабицикло[4.1.0]гептану. Региоселективное раскрытие цикла эпоксида при помощи HBr давало промежуточное бромгидрокси-соединение, затем осуществляли окисление при помощи хлорхромата пиридиния (PCC) в DCM, приводящее к соответствующему кето-соединению. Нуклеофильный обмен бромида и азидной группы и восстановление азида с использованием условий Штаудингера давало норкетаминовое соединение 11 с общим выходом 60%.

Пример 11

Метаболическая активность дейтерированных норкетаминов in vitro

Дейтерированные норкетамины 11 и 12 имеют структуры, показанные ниже.



Дейтерированный норкетамин 11 (10 мкл 2 мкМ раствора) инкубировали в 200 мкл среды, состоящей из 100 мг микросом печени крысы, NADPH регенерирующей системы (1 мМ NADP, 1 ед./мл изоцитратдегидрогеназы, 5 мМ изолимонной кислоты, 5 мМ хлорида магния) и 25 мМ фосфатного буфера (pH 7,4). Реакцию останавливали в разных точках времени (0-60 мин) путем добавления 300 мкл ацетонитрила. Для анализов метаболитов осажденные соли и белки центрифугировали, остаточный раствор разбавляли 300 мкл воды и вводили в ЖХ/МС (Agilent 1200 система, связанная с ABS Sciex 4000 QTRAP ЖХ/МС/МС масс-спектрометром).

Метаболическое преобразование норкетамин давало несколько продуктов, связанных с гидроксированием в разном положении циклогексильной и арильной группы, а также дегидрогенизацией до дегидро-норкетамин, некоторые из которых были элиминированы in vivo как глюкурониды. Метаболическую стабильность норкетамин можно оценить путем определения скорости исчезновения основного пика.

Наблюдали около 80% увеличение периода полувыведения для соединения 11 по сравнению с недейтерированным норкетамином. Было определено, что период полувыведения тетра-дейтерированного норкетамин с дейтериевыми замещениями на фенильном кольце, соединение 12, был аналогичным недейтерированному норкетамину. Данные показаны на Фиг. 6. Объединенный кинетический эффект дейтериевого изотопа (снижение скорости реакции для дейтерированного vs. недейтерированного аналога), как ожидается, будет более существенным, при >100%, для полностью дейтерированного циклогексанового вещества.

Пример 12

Фармакокинетическа дейтерированных норкетаминов in vivo

Фармакокинетические свойства дейтерированных норкетаминов исследовали у крыс. Группа из 3 самок крыс Wistar (200-250 г) с хирургически введенными катетерами в яремную вену (Charles River, Andover, MA) голодала в течение 12 часов, и затем каждое животное получало смесь 0,8 мг/кг из норкетамин и раствора дейтерированного

норкетаминового соединения 11 путем инъекции в хвостовую вену. Кровь брали в точках времени 0, 15, 30, 60 минут и 2, 4, 6, 8 и 24 часа и полученную плазму анализировали одновременно на норкетамин и дейтерированное норкетаминовое соединение 11 с использованием ЖХ/МС спектроскопии (предел количественного определения ~1 нг/мл для каждого аналита). Экспериментальные данные показаны на Фиг. 7. Конечные периоды полувыведения рассчитывали путем подгонки данных с использованием пакета программ WinNonLin. Конечный период полувыведения $T_{1/2}$ для норкетамина был определен как равный 2,07 час, а для бис-дейтерированного соединения 11 он составлял примерно 2,83 час, 40% увеличение указывало на существенно более медленное метаболическое преобразование в результате дейтериевого замещения в соединении 11.

Ожидают еще большего пролонгирования конечного периода полувыведения для полностью дейтерированного соединения 10 до более 3 час, что согласуется с более медленным выведением из организма норкетамина, благодаря метаболическому окислению до гидроксильированных продуктов, связанному с кинетическими эффектами дейтериевого изотопа.

Пример 13

Активность дейтерированного норкетамина в отношении NMDA рецептора

Измеряли электрофизиологический функциональный ответ на the дейтерированное соединение 10 с использованием пэтч-кламп метода в культивированных нейронах гиппокампа крысы для подтверждения, что активность NMDA рецептора не изменяется путем дейтериевого замещения. Использовали рацемический кетамин в качестве сравнительного стандарта, который демонстрирует ингибирование рецептора с IC_{50} 2,2 мкМ, что находится в пределах диапазона, известного из литературы. Норкетамин является более слабым ингибитором с IC_{50} 14,7 мкМ, что также согласуется с ранее опубликованными данными. Бис-дейтерированное норкетаминовое соединение 11 имело значение IC_{50} 25,9 мкМ в этом анализе, что очень близко к недейтерированному норкетамину.

Ожидают, что полностью дейтерированное соединение 10 будет иметь полную функциональную активность в диапазоне концентраций, аналогичном бис-дейтерированному норкетаминовому соединению 10 и недейтерированному норкетамину.

Литература:

1. Correll E.G., Jahangir Maleki, J., Gracely E.J., Muir J. J., Harbut R.E. Sub-anesthetic Ketamine Infusion Therapy: A Retrospective Analysis of a Novel Therapeutic Approach to Complex Regional Pain Syndrome, Pain Medicine, 5(2004)263-275.
2. Zarate Jr. C.A., Brutsche N.E., Ibrahim L., Franco-Chaves J., Diazgranados N., Cravchik A., Selter J., Marquardt C.A., Liberty V., Luckenbaugh D.A. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial, Biol. Psych., 71(2012)939-946.
3. Hertle D.N, Dreier J.P., Woitzik J., Hartings J.A., Bullock R., Okonkwo D.O., Shutter L.A., Videgon S., Strong A.J., Kowoll C., Dohmen C., Diedler J., Velkamp R., Bruckner T., Unterberg A.W., Sakowitz O.W. Effect of Analgesics and Sedatives on the Occurrence of Spreading Depolarizations Accompanying Acute Brain Injury, Brain, 135(2012)2390-8.
4. Synowiec A.S., Singh D.S., Yenugadhati V., Valeriano J.P., Schramke C.J., Kelly K.M. Ketamine Use in the Treatment of Refractory Status Epilepticus, Epilepsy Res. 105(2013)183-8.
5. Blonk M. I., Koder B. G., van den Bemt P.M.L.A., Huygen F.J.P.M. Use of Oral Ketamine

in Chronic Pain Management: A Review, Eur. J. Pain, 14(2010)466-472.

6. Chong C., Schug S. A., Page-Sharp M., Jenkins B., Ilett K. F. Development of a Sublingual/ Oral Formulation of Ketamine for Use in Neuropathic Pain. Preliminary Findings from a Three-Way Randomized, Crossover Study, Clin. Drug Invest. 2009, 29(5)317.

7. Yanagihara Y., Ohtani M., Matsumoto M., Kariya S., Uchino K., Hiraishi T., Ashizawa N., Aoyama T., Yamamura Y., Iga T. Preparation of Ketamine Tablets for Treatment of Patients with Neuropathic Pain, Yakugaku Zasshi, 1999, 119(12)980-7.

8. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, et al. Plasma Concentration Profiles of Ketamine and Norketamine After Administration of Various Ketamine Preparations to Healthy Japanese Volunteers. Biopharm. Drug Dispos. 2003, 24: 37-43.

9. Analgesic Immediate and Controlled Release Pharmaceutical Compositions, US Patent 6,194,000 B1.

10. J. D. Netto, G.C. Muske, G.L. Makerb, and Robert D. Trengove, Liquid chromatography tandem mass spectrometry for the simultaneous quantitative analysis of ketamine and medetomidine in ovine plasma, Biomed. Chromatog., 2011, 25, 1374-1380.

11. M. Biermann, K. I. Hardcastle, N. V. Moskalev, P. A. Crooks, (2011), Acta Cryst., E67, p. 936.

12. Kolb, H. C., VanNieuwenhze, M. S. and Sharpless, B. K., (1994). Chem. Rev., 94, p. 2483-2547.

13. Parcell, R. F. and Sanchez, P. J. (1981), J. Org. Chem. 46, p.5055-5060.

14. Senanayake, C. H., Larsen, R. D., DiMichele, L. M., Liu, J., Toma, P. H., Ball, R. G., Verhoeven, T. R. and Reider, P. J. (1996), Tetrahedron Asymmetry, 7, p.1501-1506.

15. Sulake, R.S., Chen, C., Lin, H.-R. and Lua, A-C., (2011), Bioorg. Med. Chem. Let., p.5719.

Включение посредством ссылки

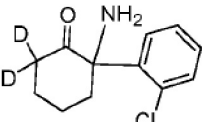
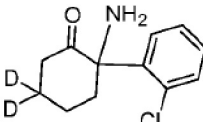
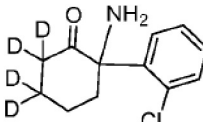
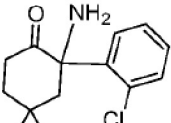
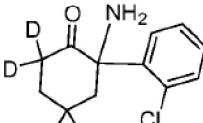
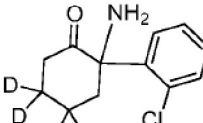
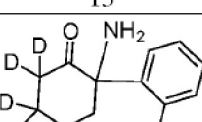
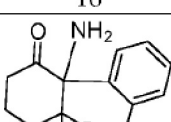
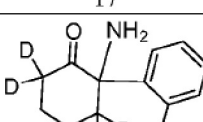
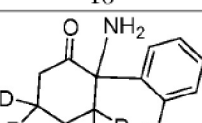
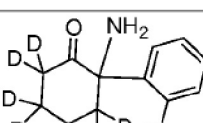
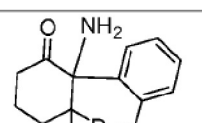
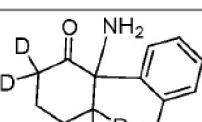
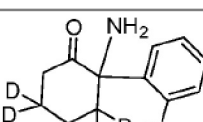
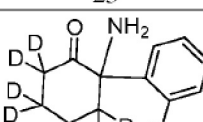
Полное содержание всех патентов, опубликованных патентных заявок и других раскрытий, указанных в настоящей заявке, включено в настоящую заявку во всей их полноте посредством ссылки.

Эквиваленты

Специалистам в данной области должны быть понятны, или они смогут определить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, различные эквиваленты конкретным процедурам, описанным в настоящей заявке. Такие эквиваленты считаются как включенные в объем настоящего изобретения и охватываются следующей формулой изобретения. Кроме того, любые числовые или знаковые диапазоны, указанные в настоящей заявке, предназначены для включения как верхнего, так и нижнего значений этих диапазонов. Кроме того, любое перечисление или группирование предназначены, по меньшей мере в одном варианте осуществления, для представления краткого или удобного способа перечисления независимых вариантов осуществления (*например*, конкретные болевые показания); таким образом, каждый член перечня должен считаться отдельным вариантом осуществления.

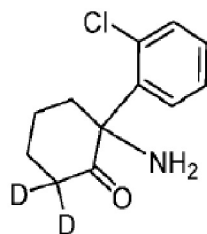
(57) Формула изобретения

1. Изотопно-обогащенное соединение, выбранное из группы соединений, состоящей из нижеследующих структур:

5	 11	 13	 14
10	 15	 16	 17
15	 18	 19	 20
20	 21	 22	 23
25	 24	 25	 26

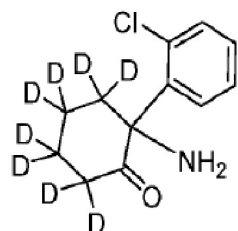
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



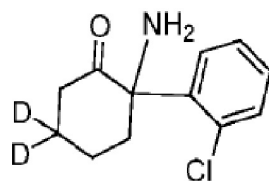
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:

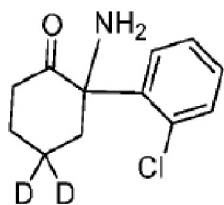


или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль, или

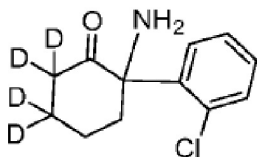


или его фармацевтически приемлемая соль, или

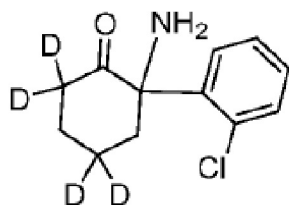


или его фармацевтически приемлемая соль.

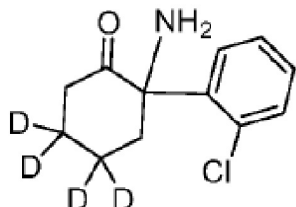
5. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



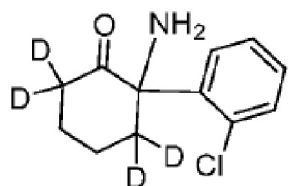
или его фармацевтически приемлемая соль, или



или его фармацевтически приемлемая соль, или



или его фармацевтически приемлемая соль, или



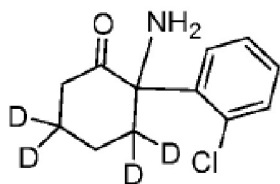
или его фармацевтически приемлемая соль, или



или его фармацевтически приемлемая соль, или

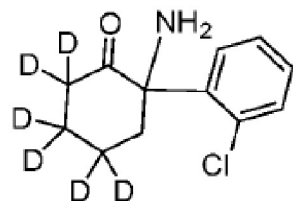


или его фармацевтически приемлемая соль, или



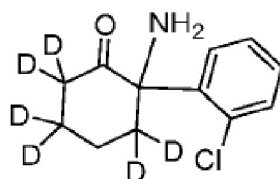
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



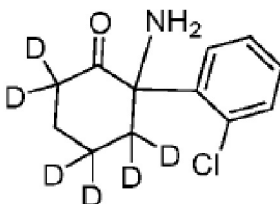
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



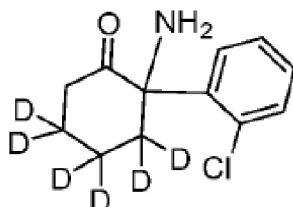
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности NMDA-рецептора (N-метил-D-аспартат), включающая

(а) терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемую соль; и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

11. Применение соединения по любому одному из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в способе ингибирования активности NMDA рецептора.

12. Применение соединения по любому одному из пунктов 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью NMDA рецептора, у субъекта.

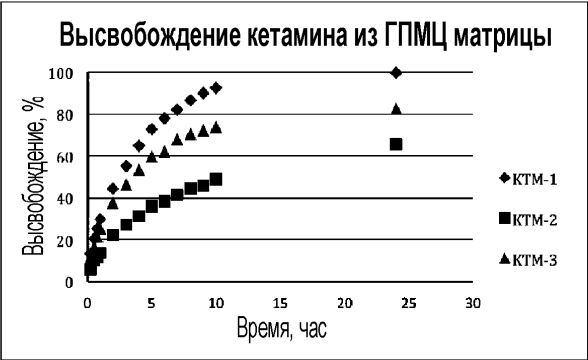
13. Применение по п.12, где заболевание или состояние представляет собой леводопамин

индуцированную дискинезию; деменцию, шум в ушах, депрессию, боль; тревожное возбуждение, возникающее в результате или связанное с болезнью Альцгеймера; псевдобульбарный синдром, аутизм, бульбарный синдром, тревожное расстройство, болезнь Альцгеймера, шизофрению, диабетическую невропатию, суицидальность, посттравматическое стрессовое расстройство.

14. Применение по п.12, где заболевание или состояние представляет собой психиатрическое или психическое расстройство; или где заболевание или состояние представляет собой боль; или где заболевание или состояние представляет собой депрессию; или где заболевание или состояние представляет собой терапевтически резистентную депрессию.

1

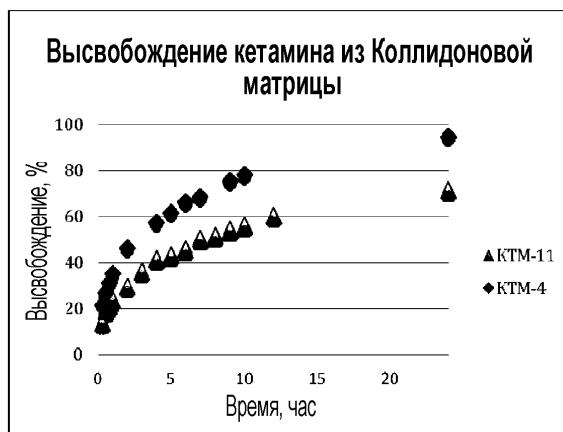
1/7



ФИГ. 1

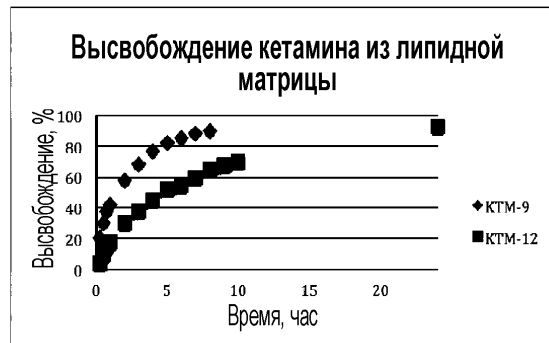
2

2/7



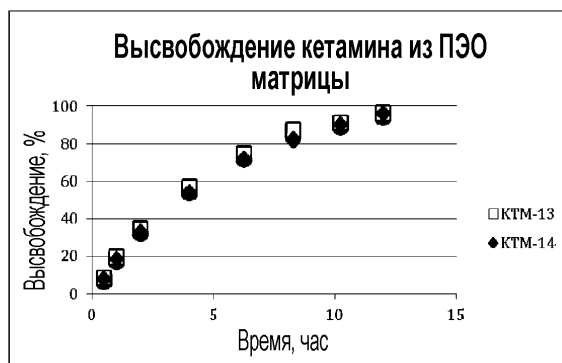
ФИГ. 2

3/7



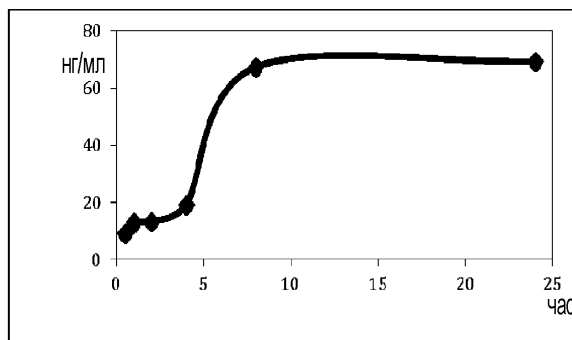
ФИГ. 3

4/7



ФИГ. 4

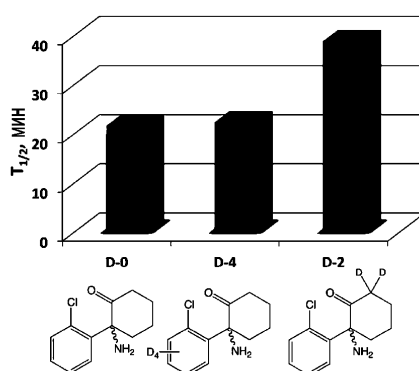
5/7



ФИГ. 5

6/7

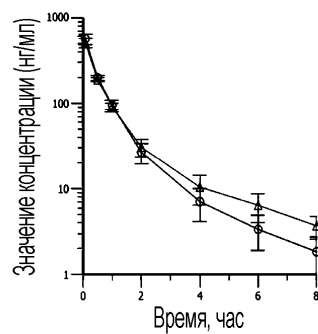
Метаболический анализ гомогената печени крысы S9



Метаболический анализ гомогената печени крысы (слева направо)
норкетамин, соединения 12 и соединения 11

ФИГ. 6

7/7



Фармакокинетические данные у крыс (треугольники обозначают бис-дейтерированное норкетаминовое соединение 11, круги относятся к недейтерированному норкетамину)

ФИГ. 7