

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 745 024**

51 Int. Cl.:

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027074**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14143646**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14719471 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2968221**

54 Título: **Composición farmacéutica de clorhidrato de S-ketamina**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361791505 P

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

27.02.2020

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**BASSTANIE, ESTHER D. G.;
BENTZ, JOHANNA;
EMBRECHTS, ROGER C.A. y
NIEMEIJER, NICO RUDOLPH**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 745 024 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de clorhidrato de S-ketamina

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se dirige a una formulación acuosa de clorhidrato de S-ketamina, preferiblemente para la administración nasal, en donde la formulación no contiene un conservante antimicrobiano.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La ketamina (una mezcla racémica de los enantiómeros S y R correspondientes) es un antagonista del receptor NMDA, con una amplia gama de efectos en humanos, que incluyen analgesia, anestesia, alucinaciones, efectos disociativos, presión arterial elevada y broncodilatación. La ketamina se utiliza principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Otros usos incluyen la sedación en cuidados intensivos, la analgesia (especialmente en la medicina de emergencia y el tratamiento de los broncospastos. También se ha demostrado que la ketamina es eficaz en el tratamiento de la depresión (en particular en aquellos que no han respondido al tratamiento antidepresivo actual). En pacientes con trastornos depresivos mayores, se ha demostrado que la ketamina produce un efecto antidepresivo rápido, que actúa en cuestión de horas.

[0003] El enantiómero S-ketamina (o S-(+)-ketamina o esketamina) tiene mayor potencia o afinidad por el receptor NMDA y por lo tanto potencialmente permitiendo dosis más bajas efectivas; y está disponible para uso médico, administrado por vía intravenosa (IV) o intramuscular (IM), bajo la marca KETANEST S.

[0004] En la formulación de una composición farmacéutica, la estabilidad del ingrediente activo es una preocupación primaria. En general, las sustancias farmacológicas son menos estables en medios acuosos que las formas de dosificación sólidas, y es importante estabilizar y conservar adecuadamente las formulaciones acuosas líquidas como soluciones, suspensiones y emulsiones. Reacciones de base ácida, catálisis ácida o básica, oxidación y reducción pueden ocurrir en estos productos. Estas reacciones pueden surgir a partir de las interacciones fármaco-excipientes, interacciones excipiente-excipientes o interacciones contenedor-producto. Particularmente para compuestos sensibles al pH, estas interacciones pueden alterar el pH y pueden disminuir la solubilidad y potencialmente causar precipitación.

[0005] Las sustancias farmacológicas o vitaminas lábiles oxidativas, los aceites esenciales y casi todas las grasas y aceites pueden oxidarse por autooxidación. Dichas reacciones pueden iniciarse por calor, luz, peróxidos u otros compuestos lábiles o metales pesados como el cobre o el hierro.

[0006] El efecto de metales traza se puede minimizar mediante el uso de agentes quelantes tales como EDTA. Los antioxidantes pueden retardar o retrasar la oxidación al reaccionar rápidamente con los radicales libres a medida que se forman (extinción). Los antioxidantes comunes incluyen propilol, octilo y dodecilésteres del ácido gálico, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), ácido ascórbico, ascorbato de sodio, monoglicérol, metabisulfito de sodio o potasio, ácido propiónico, galato de propilo, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, y los tocoferoles o vitamina E.

[0007] Además de la estabilización de preparaciones farmacéuticas contra degradación química y física, preparaciones líquidas y semisólidas, en particular múltiples preparaciones dosificadas, deben generalmente ser protegidas contra contaminación microbiana. A diferencia de las preparaciones sólidas, las soluciones acuosas, los jarabes, las emulsiones y las suspensiones a menudo proporcionan excelentes medios de crecimiento para microorganismos tales como mohos, levaduras y bacterias (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger*). La contaminación por estos microorganismos puede ocurrir durante la fabricación o cuando se toma una dosis de una formulación de dosis múltiples. El crecimiento de los microorganismos ocurre cuando una cantidad suficiente de agua está presente en la formulación.

[0008] Las preparaciones oftálmicas e inyectables se esterilizan típicamente mediante autoclave o filtración. Sin embargo, muchos de ellos requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener las condiciones asépticas a lo largo de su vida útil establecida, específicamente para preparaciones de dosis múltiples.

[0009] Cuando se requiere un conservante, su selección se basa en varias consideraciones, en particular, el lugar de uso ya sea interno, externo o oftálmico (para más detalles se puede hacer referencia a, por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

[0010] Muchas formulaciones líquidas para la administración oral, en particular múltiples formulaciones dosificadas, contienen parabenos como conservantes, por ejemplo metilparabeno (metil-4-hidroxibenzoato) y propilparabeno (propil-4-hidroxibenzoato). Por ejemplo, en la República Federal de Alemania, las formulaciones orales líquidas que contienen parabenos se comercializan bajo las marcas comerciales: ben-u-ron®; Cetirizin-ratiopharm®; Pipamperon HEXAL®; Sedotussin®; TALOXAL®; Truxal®; XUSAL®; talvosilen®; y Timonil®. Otras formulaciones líquidas comercializadas contienen ácido sórbico o su sal de potasio como conservantes, por ejemplo, formulaciones líquidas

de ibuprofeno y formulaciones líquidas de morfina.

[0011] Debido a la cantidad de excipientes y aditivos en estas preparaciones, se recomienda que todos los ingredientes se enumeran en el recipiente para reducir los riesgos que se enfrentan a los pacientes hipersensibles cuando se administran estos productos.

[0012] El cloruro de benzalconio y conservantes sorbato de potasio son también ampliamente usados por ejemplo, en gotas nasales y aerosoles. Recientemente, se informó de los efectos secundarios resultantes del daño a la mucosa causado por el cloruro de benzalconio y el sorbato de potasio (cf. CY Ho et al., Am J Rhinol. 2008, 22 (2), 125-9). En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en terapias oftálmicas tópicas, los amonios cuaternarios (cloruro de benzalconio) se asocian comúnmente con reacciones tóxicas irritantes mientras que los organomercuriales (timerosal) y los alcoholes (clorobutanol) tienen altas asociaciones, respectivamente, con respuestas alérgicas (cf. J. Hong et al., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9 (5), 447-53). Los parabenos han sido implicados en numerosos casos de sensibilidad de contacto asociada con la exposición cutánea (cf. MG Soni et al., Food Chem Toxicol. 2001, 39 (6), 513-32) y se ha informado que ejercen una actividad estrogénica débil (cf S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40 (12), 1807-13 y MG Soni et al., Food Chem Toxicol. 2005, 43 (7), 985-015).

[0013] Debido a estos efectos secundarios no deseados de conservantes conocidos, es deseable proporcionar composiciones farmacéuticas acuosas (por ejemplo, para la administración nasal) que exhiben una vida útil suficiente y en la estabilidad de uso en la ausencia de conservantes o por lo menos en presencia de cantidades comparativamente bajas de los mismos.

[0014] El documento WO 94/23711 A1 describe soluciones estables para la inyección de ketamina, en particular el enantiómero S(+), su preparación y uso.

[0015] El documento WO 2007/111880 A2 describe composiciones para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, que comprenden la administración intranasal de ketamina.

[0016] El documento DE 10 2007 009888 A1 describe cetamina S (+) para uso en el tratamiento de la depresión, o su uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

[0017] El documento WO 2014/031975 A1 describe un método para tratar, mejorar o prevenir el inicio de la ansiedad en un sujeto que comprende administrar a dicho sujeto un antagonista del receptor de NMDA en una cantidad que es subanestésica e hipo-analgésica.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0018] La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de hidrocloreto de S-ketamina, que comprende clorhidrato de ketamina S- y agua; en donde la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano, en donde el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el rango de ec. 100 mg/ml a la ec. 200 mg/ml, en base al volumen total de la composición.

[0019] En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de hidrocloreto de S-ketamina; en donde la formulación no contiene un conservante antimicrobiano; y en donde la composición farmacéutica está formulada para administración nasal.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0020] La presente invención está dirigida a una composición farmacéutica de S-ketamina, en la que la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano, en el que el hidrocloreto de S-ketamina está presente en una concentración de al menos ec. 120 mg/ml, en base al volumen total de la composición.

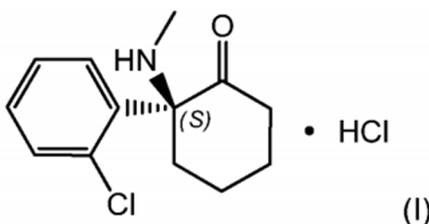
[0021] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se basan en el hallazgo inesperado de que hidrocloreto de S-ketamina exhibe propiedades conservantes.

[0022] Por lo tanto, al formular composiciones farmacéuticas de hidrocloreto de S-ketamina, particularmente composiciones líquidas acuosas, conservantes pueden omitirse completamente sin dejar de lograr la vida útil deseada. Además, aunque las composiciones farmacéuticas de clorhidrato de S-ketamina de la presente invención no contienen un conservante antibacteriano, dichas composiciones no necesitan fabricarse en condiciones asépticas y/o no necesitan esterilizarse después de la producción.

[0023] Adicionalmente, cuándo las composiciones farmacéuticas de la presente invención se formulan para administración nasal, la ausencia de conservantes resulta en la eliminación de los efectos adversos asociados con dichos conservantes, incluyendo, por ejemplo, irritación o daño de la membrana mucosa.

[0024] Como se usan en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**S-ketamina**",

"hidrocloruro de S-ketamina" y "esketamina" significarán el (los) enantiómero(s) de ketamina, como su sal clorhidrato correspondiente, un compuesto de fórmula (I)



también conocido como clorhidrato de (S)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona.

15 **[0025]** Tal como se utiliza aquí, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 **[0026]** El término "**composición farmacéutica**" incluye cualquier preparación farmacéutica o formulación que se personaliza para ser administrada a un ser humano o animal. Preferiblemente, la composición contiene uno o más vehículos y/o excipientes fisiológicamente aceptables. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen agua.

25 **[0027]** Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, el hidrocloruro de S-ketamina como el ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico, preferiblemente agua, de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Los vehículos farmacéuticamente adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente adecuados se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society of Great Britain. Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, como las Pharmaceutical Dosage Forms: Tablet, segunda edición, revisada y expandida, volúmenes 1-3, editada por Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Avis et al.; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

35 **[0028]** También se describe una formulación acuosa de S-ketamina, que comprende agua y S-ketamina; en donde la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg/ml a aproximadamente 250 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en la misma, en base al volumen total de la composición farmacéutica. Preferiblemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en ella. Más preferiblemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 150 mg/ml a aproximadamente 175 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en ella. Más preferiblemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 160 mg/ml a aproximadamente 163 mg/ml, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente 161,4 mg/ml.

45 **[0029]** También se describe una formulación acuosa de S-ketamina, que comprende agua y S-ketamina; en donde la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente ec. 100 mg/ml hasta aproximadamente ec. 250 mg/ml, o cualquier cantidad o rango, según el volumen total de la composición farmacéutica. Preferiblemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente ec. 125 mg/ml hasta aproximadamente ec. 180 mg/ml, o cualquier cantidad o rango en el mismo. Más preferiblemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente ec. 140 mg/ml hasta aproximadamente ec. 160 mg/ml, o cualquier cantidad o rango en el mismo, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente ec. 140 mg/ml.

55 **[0030]** Las composiciones farmacéuticas según la invención son preferentemente una formulación acuosa. Como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**acuoso**" significará que el componente líquido primario de la formulación es agua. Preferiblemente, el agua constituye más que aproximadamente 80% en peso del componente líquido de la composición farmacéutica, más preferiblemente más que aproximadamente 90% en peso, más preferiblemente más que aproximadamente 95% en peso, más preferiblemente aproximadamente 98% en peso.

60 **[0031]** En una realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 85 ± 14 % en peso, más preferiblemente 85 ± 12 % en peso, aún más preferiblemente 85 ± 10 % en peso, más preferiblemente $85 \pm 7,5$ % en peso y en particular 85 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

65 **[0032]** En otra realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 90 ± 14 % en peso, más preferiblemente 90 ± 12 % en peso, aún más preferiblemente 90 ± 10 % en peso, más

preferiblemente $80 \pm 7,5\%$ en peso y en particular $90 \pm 5\%$ en peso, basado en el peso total de la composición.

5 [0033] En otra realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de $95 \pm 4,75\%$ en peso, más preferiblemente $95 \pm 4,5\%$ en peso, aún más preferiblemente $95 \pm 4\%$ en peso, aún más preferiblemente $95 \pm 3,5\%$ en peso, lo más preferiblemente $95 \pm 3\%$ en peso y en particular $95 \pm 2,5\%$ en peso, basado en el peso total de la composición.

10 [0034] En otra realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 75 a 99,99 % en peso, más preferiblemente de 80 a 99,98 % en peso, aún más preferiblemente de 85 a 99,95 % en peso, aún más preferiblemente 90 a 99,9% en peso, lo más preferiblemente 95 a 99,7% en peso y en particular 96,5 a 99,5% en peso, basado en el peso total de la composición.

15 [0035] En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprende además uno o más tampones y/o sistemas tampón (es decir, pares de base ácida conjugados).

20 [0036] Como se usa en este documento, el término "**tampón**" se refiere a cualquier composición sólida o líquida (preferiblemente una solución acuosa, composición líquida), que cuando se añade a una formulación acuosa se ajusta el pH de dicha formulación. Un experto en la materia reconocerá que un tampón puede ajustar el pH de la formulación acuosa en cualquier dirección (hacia un pH más ácido, más básico o más neutro). Preferiblemente, el tampón es farmacéuticamente aceptable.

25 [0037] Los ejemplos adecuados de tampones que se pueden usar en las formulaciones acuosas de la presente invención incluyen, entre otros, ácido cítrico, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, ácido acético, ácido bórico, borato de sodio, ácido succínico, ácido tartárico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumarico, y similares. Preferiblemente, el tampón o sistema de tampón se selecciona del grupo que consiste en NaOH, ácido cítrico, fosfato de dihidrógeno sódico y fosfato de hidrógeno disódico.

30 [0038] En una realización, se selecciona el tampón para ajustar el pH de las composiciones farmacéuticas de clorhidrato de S-ketamina de la presente invención (por ejemplo, las formulaciones acuosas descritas en este documento) en un pH en el intervalo de aproximadamente pH 3,5 a aproximadamente pH 6,5, o cualquier cantidad o rango en el mismo. Preferiblemente, el tampón se selecciona para ajustar el pH de las composiciones de clorhidrato de S-ketamina de la presente invención a aproximadamente en el intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 5,5, o cualquier cantidad o intervalo, más preferiblemente, en el intervalo de desde aproximadamente pH 4,5 hasta aproximadamente pH 5,0, o cualquier cantidad o intervalo.

35 [0039] Preferiblemente, la concentración del tampón y sistema de tampón, respectivamente, preferiblemente NaOH, se ajusta para proporcionar una capacidad de tampón suficiente.

40 [0040] En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de S-ketamina, agua, y un sistema de tampón o tampón, preferiblemente NaOH; en donde el tampón o sistema de tampón está presente en una cantidad suficiente para producir una formulación con un pH en el intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 6,0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

45 [0041] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención no contienen un conservante.

50 [0042] Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**conservante antimicrobiano**" y "**conservante**" preferiblemente se refieren a cualquier sustancia que generalmente se agrega a las composiciones farmacéuticas para preservarlas contra la degradación microbiana o el crecimiento microbiano. En este sentido, el crecimiento microbiano típicamente desempeña un papel esencial, es decir, el conservante sirve para el propósito principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios en los ingredientes activos y excipientes, respectivamente, es decir, para evitar la degradación microbiana.

55 [0043] Los ejemplos representativos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorbutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, isobutilparabeno, bencilparabeno, ácido sórbico, y sorbato de potasio.

60 [0044] Se prefiere la ausencia total de conservantes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuando el contenido de hidrocloreto de S-ketamina es suficientemente alto de modo que debido a su propiedad conservante de la vida útil deseada o en la estabilidad de uso pueden ser alcanzados por la presencia de la propia droga. En estas circunstancias, la concentración de clorhidrato de S-ketamina es al menos ec. 120 mg/ml, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente ec. 120 mg/ml hasta aproximadamente ec. 175 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo, más preferiblemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente ec. 125 mg/ml hasta aproximadamente ec. 150 mg/ml, o cualquier cantidad o rango en el mismo, por ejemplo a aproximadamente ec. 126

mg/ml o aproximadamente a la ec. 140 mg/ml. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener además uno o más excipientes adicionales, por ejemplo, agentes humectantes, componentes tensioactivos, agentes solubilizantes, agentes espesantes, agentes colorantes, componentes antioxidantes y similares.

5 **[0045]** Los ejemplos de un componente antioxidante adecuado, si se usan, incluyen, pero no se limitan a uno o más de los siguientes: sulfitos; ácido ascórbico; ascorbatos, como ascorbato de sodio, ascorbato de calcio o ascorbato de potasio; palmitato de ascorbilo; ácido fumárico; ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o sus sales de sodio o calcio; tocoferol; galatos, tales como galato de propilo, galato de octilo o galato de dodecilo; vitamina E; y mezclas de los mismos. El componente antioxidante proporciona estabilidad a largo plazo a las composiciones líquidas. La adición del componente antioxidante puede ayudar a mejorar y asegurar la estabilidad de las composiciones y hace que las composiciones sean estables incluso después de seis meses a 40°C. Una cantidad adecuada del componente antioxidante, si está presente, es de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 3% en peso, preferiblemente de aproximadamente 0,05% en peso a aproximadamente 2% en peso, del peso total de la composición.

15 **[0046]** Agentes solubilizantes y emulsionantes pueden ser incluidos para facilitar la dispersión más uniforme del ingrediente activo u otro excipiente que no es generalmente soluble en el vehículo líquido. Los ejemplos de un agente emulsionante adecuado, si se usan, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, gelatina, colesterol, acacia, tragacanto, pectina, metilcelulosa, carbómero y mezclas de los mismos. Los ejemplos de un agente solubilizante adecuado incluyen polietilenglicol, glicerina, D-manitol, trehalosa, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato de sodio, citrato de sodio, salicilato de sodio, acetato de sodio y mezclas de los mismos.

20 **[0047]** Preferiblemente, el agente solubilizante incluye glicerina. El agente solubilizante o emulsionante está generalmente presente en una cantidad suficiente para disolver o dispersar el ingrediente activo, es decir, S-ketamina, en el vehículo. Las cantidades típicas cuando se incluyen un solubilizante o un emulsionante son de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 80% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20% en peso a aproximadamente 65% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 25% en peso a aproximadamente el 55% en peso, del peso total de la composición.

25 **[0048]** Un agente isotonzante adecuado, si se usa, incluye cloruro sódico, glicerina, D-manitol, D-sorbitol, glucosa, y mezclas de los mismos. Una cantidad adecuada del agente isotonzante, cuando se incluye, es típicamente de aproximadamente 0,01% en peso a aproximadamente 15% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,3% en peso a aproximadamente 4% en peso, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5% en peso a aproximadamente 3% en peso, del peso total de la composición.

30 **[0049]** Un agente de suspensión o agente de aumento de viscosidad se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas de la presente invención, para, por ejemplo, aumentar el tiempo de residencia en la nariz. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa de sodio, celulosa microcristalina, carbómero, pectina, alginato de sodio, sales de quitosana, goma gellan, poloxámero, polivinilpirrolidona, goma xantano y similares.

35 **[0050]** Tal como se utiliza aquí, el término "**vida útil**" se refiere a la estabilidad de almacenamiento de un recipiente cerrado de la composición farmacéutica.

40 **[0051]** Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención exhiben robustez antimicrobiana que cumple con los requisitos para las composiciones farmacéuticas nasales (por ejemplo, los requisitos Ph. Eur.). Requisitos para los siguientes organismos: Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Aspergillus niger (por ejemplo, A. Brasiliensis, una variedad niger) y Micrococcus luteus (un organismo interno, J&J) se enumeran en la Tabla 1, abajo.

Tabla 1: Requisitos bacterianos y fúngicos para composiciones nasales

Las bacterias						
	6 hrs	24 horas	48 hrs	7 días	14 días	28 días
Requisito Est.						
Eur. A	-	-	log 2	log 3	-	NI/7d
Eur. B	-	-	-	-	log 3	NI/14d
J&J	-	-	-	-	log 3	NI/14d
U.S.P.	-	-	-	-	>= 2,0	NI/14d
J.P.	-	-	-	-	>= 2,0	NI/14d

(Continuado)

Los hongos						
Requisito Est.	6 hrs	24 horas	48 hrs	7 días	14 días	28 días
Eur. A	-	-	-	-	log 2	NI/14d
Eur. B	-	-	-	-	log 1	NI/14d
J&J	-	-	-	-	log 2,0	NI/14d
U.S.P.	-	-	-	-	NI/Init.	NI/Init.
J.P.	-	-	-	-	NI/Init.	NI/Init.

[0052] Preferiblemente, la robustez antimicrobiano se consigue contra una o más de *E. coli*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *M. luteus* y/o *C. albicans*.

[0053] Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención exhiben una vida de almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 1 mes, más preferiblemente al menos 2 meses, aún más preferiblemente al menos 3 meses, aún más preferiblemente al menos 4 meses, más preferiblemente al menos 5 meses y en particular al menos 6 meses. Preferiblemente, la vida útil se determina de acuerdo con Ph. Eur., Particularmente como se describe en la sección experimental. Las condiciones de almacenamiento acelerado significan preferiblemente 40°C/75% de humedad relativa (% HR).

[0054] Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención presentan una vida útil en condiciones ambientales de al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 12 meses, todavía más preferiblemente al menos 15 meses, todavía más preferentemente al menos 18 meses, la mayoría preferiblemente al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

[0055] En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/mL; (b) NaOH cs y pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferiblemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada qs hasta 1000 µL; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

[0056] En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara por adición de agua en el hidrocloreuro de S-ketamina; seguido de la adición de 1N NaOH_(ac) para ajustar el pH de la mezcla resultante al pH deseado, preferiblemente a un pH en el rango de aproximadamente pH 3,5 a aproximadamente pH 6,0, más preferiblemente a aproximadamente pH en el rango de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 5,0, más preferiblemente a aproximadamente pH 4,5.

[0057] En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención están listas para usar, es decir, no requieren particulares etapas de tratamiento tales como disolución en un disolvente antes de que se pueden administrar al paciente.

[0058] Un experto en la materia reconoce que las composiciones farmacéuticas de la presente invención alternativamente pueden ser comercializadas como un precursor en forma de un polvo seco que se va a disolver o dispersar en una cantidad apropiada de agua antes de la primera utilización.

[0059] En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica (S-ketamina HCl ec. 140 mg/ml) que comprende S-ketamina HCl, ácido cítrico (preferiblemente ácido cítrico 1 aqua), edetato de disodio, hidróxido de sodio y agua.

[0060] En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica (S-ketamina HCl ec. 140 mg/ml) que comprende, consiste en o consiste esencialmente en los siguientes componentes en las cantidades enumeradas:

Clorhidrato de S-ketamina	=	aproximadamente 161,4 mg/ml
Ácido cítrico 1 aqua	=	aproximadamente 1,5 mg/ml
Edetato disódico	=	aproximadamente 0,12 mg/ml
Hidróxido de sodio todo uso	=	q.s. ad pH 4,5
Agua para inyección	=	q.s. ad 1 ml

q.s. ad = cantidad suficiente para alcanzar los criterios deseados (por ejemplo, pH, volumen de inyección).

[0061] Un aspecto adicional de la invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención. Todas las realizaciones preferidas que se describen anteriormente en relación con la composición de acuerdo con la invención también se aplican a la forma de dosificación de acuerdo con la invención.

5 [0062] En una realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención está adaptada para la administración nasal. Preferiblemente, la forma de dosificación según la invención está adaptada para la administración una vez cada dos días, solo en días determinados individualmente; o una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día o incluso con más frecuencia; o agrupados entre 2 y hasta 8 administraciones consecutivas dentro de un período de tiempo limitado que oscila entre 1 y aproximadamente 60 minutos.

10 [0063] La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica para uso en métodos para el tratamiento de la depresión, la depresión preferiblemente resistente o depresión refractaria al tratamiento, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de la misma, una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Preferiblemente, la administración es nasal.

15 [0064] En una realización, la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica o una forma de dosificación farmacéutica para uso en un método para el tratamiento de la depresión, de preferencia la depresión resistente o depresión refractaria al tratamiento, que comprende la administración nasal de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente o de la forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la invención como se describe anteriormente, a un sujeto que la necesite.

20 [0065] El trastorno depresivo mayor se define como la presencia de uno de los episodios más depresivos que no se explican mejor por trastorno psicótico o trastorno bipolar. Un episodio depresivo mayor se caracteriza por cumplir cinco o más de los siguientes criterios durante el mismo período de 2 semanas, lo que representa un cambio en el funcionamiento e incluye al menos un estado de ánimo deprimido/triste o pérdida de interés y placer, indiferencia o apatía, o irritabilidad. generalmente asociado con un cambio en una serie de funciones neurovegetativas, que incluyen patrones de sueño, apetito y peso corporal, agitación motora o retraso, fatiga, deterioro en la concentración y toma de decisiones, sentimientos de vergüenza o culpa, y pensamientos de muerte o de morir (Harrison's Principles of Internal Medicine, 2000). Los síntomas de un episodio depresivo incluyen el estado de ánimo deprimido; mucho menos interés o placer en todas, o casi todas, las actividades la mayor parte del día; pérdida de peso cuando no está haciendo dieta o aumento de peso, o disminuye o aumenta el apetito casi todos los días; insomnio o hipersomnia casi todos los días; agitación o retraso psicomotor casi todos los días; fatiga o pérdida de energía casi todos los días; sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada casi todos los días; capacidad disminuida para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días; pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para cometer suicidio. Además, los síntomas causan un malestar o deterioro clínicamente significativo en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes de funcionamiento. (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Edición, American Psychiatric Association, 1994).

35 [0066] Como se usa en el presente documento, se define el término "**depresión**" para incluir el trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa, depresión bipolar y distimia (también denominado trastorno distímico). Preferiblemente, la depresión es un trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa o depresión bipolar.

40 [0067] Como se usa en el presente documento, el término "**tratamiento-refractario o depresión resistente al tratamiento**" y la abreviatura "**TRD**" se definirá como el trastorno depresivo mayor que no responde a ciclos adecuados de al menos dos antidepresivos, preferiblemente dos o más antidepresivos, más preferiblemente dos o tres antidepresivos.

45 [0068] Como se usa en este documento, se pretende que el término "**depresión bipolar**" signifique la depresión asociada con características de o sintomática de un trastorno bipolar. Por lo tanto, los métodos para tratar la depresión bipolar de la presente invención se dirigen a métodos que tratan la depresión y/o la fase deprimida de los trastornos bipolares.

50 [0069] Un experto en la técnica reconocerá que la falta de respuesta a un curso adecuado de un antidepresivo dado puede determinarse retrospectivamente o prospectivamente. En una realización, al menos una de las fallas para responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina de forma prospectiva. En otra realización, al menos dos de las fallas para responder a un curso adecuado de antidepresivos se determinan de forma prospectiva. En otra realización, al menos una de las fallas para responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina de forma retrospectiva. En otra realización, al menos dos de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivos se determinan retrospectivamente.

55 [0070] Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, condición o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

[0071] El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa aquí, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se trata.

[0072] Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas para administrar, y variarán con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración, el número de administraciones consecutivas dentro de un período limitado de tiempo (por ejemplo, hasta 60 minutos) y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, tendrán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

[0073] El término "**sujeto**" como se usa aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

[0074] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende que donde es recitado un intervalo, el rango no se limita a los límites recitados superior y inferior, sino que incluye el rango completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo.

[0075] Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento se refiere al valor dado real, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría con base en la experiencia ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

[0076] Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no pretenden y no deben interpretarse para limitar en modo alguno la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

Ejemplo 1: Prueba de desafío microbiano para la composición farmacéutica en aerosol nasal que contiene clorhidrato de S-ketamina (p. ej., 140 mg/ml)

[0077] Se preparó una formulación acuosa de clorhidrato de S-ketamina denominada "S-ketamina equivalente a 140 mg/ml a continuación, mezclando clorhidrato de S-ketamina (a una concentración de 161,4 mg/ml) en agua y luego agregando 1N NaOH (ac) a pH 5,0.

[0078] Se inició un ensayo de desafío para investigar si la formulación podría evitar que se proliferaran los microorganismos. La prueba de provocación consistió de desafiar a la formulación con un inóculo prescrito de microorganismos. se almacenó a continuación la formulación inoculada a temperatura ambiente y en intervalos de tiempo especificados, se extrajo una muestra para contar los microorganismos en la muestra.

[0079] Como se muestra en la Tabla 2 a continuación, los resultados de la prueba desafío en S-ketamina ec. 140 mg/ml pH 5,0 muestran que S-ketamina ec. 140 mg/ml pH 5,0 redujo la espiga original (10^5 - 10^6 CFU/ml) de bacterias (es decir, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y el aislado ambiental *Staphylococcus haemolyticus*) y también de la levadura *Candida albicans*. S-ketamina ec. 140 mg/ml pH 5,0 no pudo reducir el pico original de *Aspergillus brasiliensis* en la misma medida que para las bacterias y la levadura, pero no se observó ningún aumento después de 28 días de incubación a temperatura ambiente.

Tabla 2: Prueba de desafío S-ketamina, p. ej. 140 mg/ml pH 5,0 (CFU/ml)

Organismo	En blanco a las 0 horas	Producto				
		a las 0 horas	a los 2 días	a los 7 días	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	$1,50 \times 10^5$	$1,90 \times 10^5$	ND	$4,80 \times 10^4$	$5,80 \times 10^4$	$2,65 \times 10^4$
<i>C. albicans</i>	$1,15 \times 10^5$	$6,50 \times 10^4$	ND	<5	<5	<5
<i>P. Aeruginosa</i>	$2,65 \times 10^5$	$1,59 \times 10^4$	<50	<5	<5	<5
<i>S. aureus</i>	$1,90 \times 10^5$	$1,70 \times 10^5$	<50	<5	<5	<5
<i>E. coli</i>	$1,20 \times 10^5$	$6,00 \times 10^4$	<50	<5	<5	<5
<i>S. haemolyticus</i>	$1,20 \times 10^5$	$7,50 \times 10^4$	<50	<5	<5	<5

ND: no determinado

Ejemplo 2: Desafío microbiano para la composición farmacéutica en aerosol nasal que contiene clorhidrato de S-ketamina

5 [0080] Formulación acuosa de hidrocloreuro de S-ketamina que se enumeran en la Tabla 3, a continuación, se prepararon mediante la mezcla de clorhidrato de S-ketamina (a las concentraciones enumeradas) en agua y luego la adición de 1N NaOH_(ac) a los niveles de pH en la lista.

Tabla 3: Composición del borde de lotes fallidos

10

Formulación	Concentración API (mg/ml)	pH
F-1	ec. 126	4,0
F-2	ec. 140	4,5
F-3	ec. 126	5,0
F-4	ec. 126	4,5

15

Nivel bajo Desafío *A. brasiliensis*

20 [0081] Las formulaciones enumeradas en la Tabla 3, anteriormente fueron sometidas a un desafío bajo nivel con *A. brasiliensis* para evaluar si las formulaciones serían capaces de reducir este pico inferior, con resultados como se muestra en la Tabla 4, a continuación. Se eligió un pico de 10³ CFU/ml en lugar de 10⁵-10⁶ CFU/ml, que es el pico estándar para una prueba de desafío.

25

Tabla 4: Desafío de bajo nivel con *A. brasiliensis*

30

Formulación	Producto (UFC/ml)			
	0 horas	7 días	14 días	28 días
F-1	4,45 E + 02	2,35 E + 02	2,15 E + 02	1,75 E + 02
F-2	3,80 E + 02	2,50 E + 02	2,00 E + 02	2,00 E + 02
F-3	5,50 E + 02	2,75 E + 02	2,65 E + 02	1,10 E + 02
F-4	3,85 E + 02	2,70 E + 02	2,60 E + 02	1,55 E + 02
Blanco	4,75 E + 02	N/A	N/A	N/A

35

40 [0082] Los resultados, que se enumeran en la Tabla 3, más arriba, muestran que en ninguna de las formulaciones ensayadas se observó un aumento de *Aspergillus brasiliensis* después de 28 días de incubación. Se observó más bien una disminución menor y lento.

Prueba de desafío de AET completa

45 [0083] Las formulaciones enumeradas en la Tabla 3 fueron sometidas adicionalmente a un desafío completo AET, con resultados para las formulaciones individuales mostradas en las Tablas 5-8, a continuación. Además, la Tabla 9 a continuación, proporciona los resultados para un desafío AET total de una formulación de referencia que contiene 0,00 mg/ml de clorhidrato de S-ketamina, benzoato de denatonio (para imitar el sabor de la(s) formulación(es) de S-ketamina HCl y se ajusta a pH 5,21 con 1N NaOH.

50

Tabla 5: Prueba de desafío de AET completa

55

Formulación F-1: S-ketamina ec. 126 mg/ml pH 4,0 (CFU/ml)						
Organismo	En blanco a las 0 hrs	Producto				
		a las 0 hrs	a los 2 días	a los 7 días	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 ⁵	2,15 x 10 ⁵	ND	5,30 x 10 ⁴	2,10 x 10 ⁴	3,5 x 10 ³
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,15 x 10 ⁴	ND	<5	<5	<5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	1,10 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	6,25 x 10 ⁵	<50	<5	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	4,00 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	7,50 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5

65

ND: no determinado

Tabla 6: Prueba de desafío AET completa

5

10

15

Formulación F-2: S-ketamina ec. 140 ma/ml pH 4,5 (CFU/ml)						
Organismo	En blanco a las 0 hrs	Producto				
		a las 0 hrs	a los 2 dias	a los 7 dias	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 ⁵	1,20 x 10 ⁵	ND	1,65 x 10 ⁴	1,00 x 10 ⁴	2,0 x 10 ³
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,15 x 10 ⁴	ND	<5	<5	<5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	7,55 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	5,70 x 10 ⁵	<50	<5	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	2,80 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	1,70 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
ND: no determinado						

Tabla 7: Prueba de desafío AET completa F-3: S-ketamina ec. 126 mg/ml pH 5,0 (CFU/ml)

20

25

30

Formulación F-3: S-ketamina ec. 126 mg/ml pH 5,0 (CFU/ml)						
Organismo	En blanco a las 0 hrs	Producto				
		a las 0 hrs	a los 2 dias	a los 7 dias	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 ⁵	1,90 x 10 ⁵	ND	3,50 x 10 ⁴	2,15 x 10 ⁴	8,0 x 10 ³
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,60 x 10 ⁴	ND	<5	<5	<5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	1,03 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	6,05 x 10 ⁵	<50	<5	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	2,00 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	1,60 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
ND: no determinado						

Tabla 8: Prueba de desafío AET completa

35

40

45

50

Formulación F-4: S-ketamina ec. 126 mg/ml pH 4,5 (CFU/ml)						
Organismo	En blanco a las 0 hrs	Producto				
		a las 0 hrs	a los 2 dias	a los 7 dias	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 ⁵	2,10 x 10 ⁵	ND	5,30 x 10 ⁴	2,10 x 10 ⁴	5,5 x 10 ³
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	2,85 x 10 ⁴	ND	<5	<5	<5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	8,35 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	7,60 x 10 ⁵	<50	<5	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	4,80 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	7,00 x 10 ⁴	<50	<5	<5	<5
ND: no determinado						

Tabla 9: Prueba de desafío AET completa

55

60

65

Formulación de referencia: 0,0 mg/ml de S-ketamina, benzoato de denatonio (para imitar el sabor de S-ketamina HCl), pH 5,21						
Organismo	En blanco a las 0 horas	A las 0 horas	A los 2 dias	A los 7 dias	A los 14 dias	A los 28 dias
<i>A. brasileinsis</i>	1,55 x 10 ⁵	1,75 x 10 ⁵	-	4,35 x 10 ⁴	8,00 x 10 ⁴	9,00 x 10 ⁴
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 ⁵	1,20 x 10 ⁵	-	1,02 x 10 ⁵	1,40 x 10 ⁵	1,30 x 10 ⁵
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 ⁵	4,05 x 10 ⁵	6,55 x 10 ⁵	> 2,00 x 10 ⁵	9,75 x 10 ⁵	2,40 x 10 ⁶
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 ⁵	5,15 x 10 ⁵	3,90 x 10 ⁵	1,55 x 10 ²	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 ⁵	5,55 x 10 ⁵	6,40 x 10 ⁵	> 2,00 x 10 ⁵	8,25 x 10 ⁵	1,09 x 10 ⁶
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 ⁵	6,00 x 10 ⁴	8,50 x 10 ⁴	4,30 x 10 ²	2,50 x 10 ³	3,90 x 10 ²

[0084] Como se muestra en las Tablas 5-10 anteriores, después de 28 días, todas las formulaciones ensayadas redujeron el pico original (10^5 - 10^6 CFU/ml) de bacterias (es decir, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y aislamiento ambiental *Staphylococcus haemolyticus*) y *Micrococcus luteus* ambiental, y también de la levadura *Candida albicans*. Las formulaciones ensayadas no pudieron reducir la espiga original de *Aspergillus brasiliensis* en la misma medida que para las bacterias y la levadura, pero no se observó ningún aumento después de 28 días de incubación a temperatura ambiente.

[0085] En resumen, los resultados presentados en el Ejemplo Biológico 1 y Ejemplo Biológico 2 indicaron que hidrocloreto de S-ketamina exhibe fuertes propiedades antimicrobianas contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, del medio ambiente aislado de *Staphylococcus haemolyticus*, *Micrococcus luteus* ambiental, y la levadura *Candida albicans*. Para *Aspergillus brasiliensis*, la disminución de microorganismos es menos pronunciada, pero no se observó ningún aumento, lo que indica alguna actividad inhibitoria.

Ejemplo 3

Formulación de S-ketamina HCl Desafío Microbial

[0086] Una formulación nasal HCl de S-ketamina se preparó, que comprende los componentes enumerados a continuación.

Excipiente	Concentración
Clorhidrato de S-Ketamina	= 161,4 mg/mL
Ácido cítrico 1 agua	= 1,5 mg/mL
Edetato disódico	= 0.12 mg/mL
Hidróxido de sodio todo uso	= q.s. ad pH 4,5
Agua para inyección	= q.s. ad 1 ml

[0087] Los medios de cultivo aplicados y el diluyente se prepararon como sigue. El agar tríptico de soya (TSA) se preparó como una mezcla de peptona de caseína 15,0 g/l, peptona de harina de soja 5,0 g/l, cloruro sódico 5,0 g/l, agar-agar, 15,0 g/l. Sabouraud Detrosa Agar (SAB) se preparó como una mezcla de peptona 10,0 g/L, D(+)glucosa, 40,0 g/L y agar-agar, 15,0 g/L. El caldo Lethen modificado se preparó como una mezcla de peptona de caseína, 15,0 g/l, peptona de carne, 10,0 g/l, extracto de carne, 5,0 g/l, extracto de levadura, 2,0 g/l, cloruro de sodio, 10,0 g/l, lecitina, 0,7 g/L, bisulfito de sodio, 0.1 g/L y polisorbato 80, 5,0 g/L. Las siguientes suspensiones de inóculo se prepararon para la prueba:

Organismo	Suspensión (UFC/mL)
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	$1,7 \times 10^7$
<i>Candida albicans</i>	$> 1,00 \times 10^8$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$> 1,00 \times 10^8$
<i>Staphylococcus aureus</i>	$> 1,00 \times 10^8$
<i>Escherichia coli</i>	$> 1,00 \times 10^8$
<i>S. arlettae</i>	$> 1,00 \times 10^8$

[0088] Tres lotes de la formulación descritos anteriormente se ensayaron frente a las suspensiones de inóculo enumeradas anteriormente, con los resultados después de 0 horas, 2 días, 7 días, 14 días y 28 días, con resultados como se indica en las Tablas 10, 11 y 12 a continuación.

Tabla 10: Lote 1: Resultados de eficacia antimicrobiana

	En blanco	Formulación				
Organismo	0 hrs	0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,00 x 10 ⁵	1,10 x 10 ⁵	-	2,05 x 10 ⁴	2,15 x 10 ⁴	5,50 x 10 ³
<i>C Albicans</i>	1,30 x 10 ⁵	1,30 x 10 ⁵	-	<10	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	7,15 x 10 ⁵	5,50 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	5,30 x 10 ⁵	4,30 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	4,10 x 10 ⁵	2,90 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. arlettae</i>	1,55 x 10 ⁵	1,30 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
		Control negativo – Agar tríptico de soja (TSA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	<10	<10	<10	<10
		Control negativo - Agar de dextrosa de Sabouraud (SDA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	<10	<10	<10	<10

Tabla 11: Lote 2: Resultados de eficacia antimicrobiana

	En blanco	Formulación				
Organismo	0 hrs	0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,00 x 10 ⁵	1,15 x 10 ⁵	-	1,90 x 10 ⁴	9,50 x 10 ³	1,00 x 10 ³
<i>C albicans</i>	1,30 x 10 ⁵	1,85 x 10 ⁵	-	1,15 x 10 ²	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	7,15 x 10 ⁵	3,65 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	5,30 x 10 ⁵	5,15 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	4,10 x 10 ⁵	3,35 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. arlettae</i>	1,55 x 10 ⁵	1,40 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
		Control negativo - Agar de dextrosa de Sabouraud (SDA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	<10	<10	<10	<10
		Control negativo - Agar de dextrosa de Sabouraud (SDA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	<10	<10	<10	<10

Tabla 12: Lote 3: Resultados de eficacia antimicrobiana

	En blanco	Formulación				
Organismo	0 hrs	0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,00 x 10 ⁵	9,50 x 10 ⁴	-	2,65 x 10 ⁴	1,90 x 10 ⁴	1,00 x 10 ³
<i>C albicans</i>	1,30 x 10 ⁵	2,20 x 10 ⁵	-	3,50 x 10 ¹	<10	<10
<i>P. aeruginosa</i>	7,15 x 10 ⁵	4,45 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. aureus</i>	5,30 x 10 ⁵	4,50 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>E. coli</i>	4,10 x 10 ⁵	2,60 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
<i>S. arlettae</i>	1,55 x 10 ⁵	1,40 x 10 ⁵	<100	<10	<10	<10
		Control negativo - Agar de dextrosa de Sabouraud (SDA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	<10	<10	<10	<10
		Control negativo - Agar de dextrosa de Sabouraud (SDA)				
		0 hrs	2 días	7 días	14 días	28 días
		<10	-	<10	<10	<10

Ejemplo 4

Evaluación de la estabilidad a los 6-12 meses, formulación nasal de S-ketamina

[0089] Se preparó una formulación nasal HCl de S-ketamina, que comprende los componentes enumerados a continuación.

Excipiente	Concentración
Clorhidrato de S-Ketamina	= 161,4 mg/mL
Hidróxido de sodio	= q.s. ad pH 4,5
Agua para inyección	= q.s. ad 1 ml

[0090] La estabilidad de la S ketamina-HCl. La formulación de ec. 140 mg/ml descrita anteriormente, empaquetada en un frasco de vidrio transparente tipo 1 ensamblado en un dispositivo de pulverización nasal (almacenado en una posición horizontal) se evaluó durante 12 meses a largo plazo y en condiciones aceleradas (12 meses a 25°C/40% RH y 6 meses a 40°C/20% RH). El contenedor comprendía un vial de vidrio (MGlas AG Bi-Dose Vial, FIOLAX glass, Tipo 1), émbolo (West Pharma Resin PH 4432/50, formulación de elastómero de clorobutilo, gris) y dispositivo (Aptar Container Holder PP Natural and Aptar Actuator, Actuator_ASM, Nasal Adult, ADD, blanco). Los siguientes parámetros de prueba (y métodos de prueba) se utilizaron en la evaluación:

- (a) Distribución del tamaño de gota (difracción láser);
- (b) Patrón de pulverización (difracción láser, grabación fotográfica de alta velocidad);
- (c) Fuerza de actuación (registro de perfil de fuerza);
- (d) Geometría de la pluma (grabación fotográfica de alta velocidad);
- (e) Volumen de descanso (USP actual <1151> / basado en Ph. Eur. 2.9.17); y
- (f) Osmolalidad (USP actual <785> / basado en Ph. Eur. 2.2.35).

[0091] La prueba de estos parámetros se evaluó de acuerdo con el programa listado en la Tabla 13, a continuación.

Tabla 13: Parámetros ensayados y temporización

Tiempo	A largo plazo (25°C/40%RH)	Acelerado (40°C/20%RH)
0 (Inicial)	a, b, c, d, e, f,	No ensayado
3 meses	a, b, c	a, b
6 meses	a, b, c	a, b
12 meses	a, b, c, d	No ensayado

Resultados:

[0092] **Distribución de tamaño de gota:** No se observaron cambios relacionados con estabilidad sustancial en la distribución de tamaño de gota en 3 cm y 6 cm de altura por láser durante el almacenamiento a las diferentes condiciones de almacenamiento. **Patrón de rociado:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad en el patrón de rociado a 3 cm y 6 cm de altura del láser durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Fuerza de actuación:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad en la fuerza de actuación durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Geometría de la pluma:** en el momento inicial no se observaron desviaciones en la geometría de la pluma. **Volumen de reposo:** en el momento inicial no se observaron desviaciones en el volumen de reposo. **Osmolaridad:** en el momento inicial no se observaron desviaciones en la osmolalidad.

Ejemplo 5

Evaluación de la estabilidad a los 6-12 meses, Formulación Nasal de S-ketamina

[0093] Se preparó una formulación nasal HCl de S-ketamina, que comprende los componentes enumerados a continuación.

Excipiente	Concentración (mg/ml)
Clorhidrato de S-Ketamina	= 161,4 mg/mL
Hidróxido de sodio	= q.s. ad pH 4,5
Agua para inyección	= q.s. ad 1 ml

[0094] La estabilidad de S ketamina-HCl. La formulación de ec. 140 mg/ml, envasada en viales de vidrio transparente o en dispositivos, se evaluó durante 12 meses a largo plazo (25°C/40% HR) y 6 meses en condiciones aceleradas (40°C/25% HR). Los dispositivos comprendían un vial de vidrio (MGlas AG Bi-Dose Vial, FIOLAX glass, Tipo 1, transparente), émbolo (West Pharma Resin PH 4432/50, formulación de elastómero de clorobutilo, gris) y dispositivo (Container holder, PP, Natural and Actuator_ASM, nasal adulto, blanco). Los siguientes parámetros de prueba (y métodos de prueba) se utilizaron en la evaluación:

- (a) Apariencia (examen visual);
- (b) Ensayo de S-ketamina HCl (cromatografía líquida de rendimiento ultra (UPLC));
- (c) Pureza cromatográfica (UPLC);
- (d) pH (corriente USP <791>/basada en Ph. Eur. 2.2.3);
- (e) Pureza estéreo-isomérica (HPLC, basada en Ph. Eur. 1742);
- (f) Material particulado (USP actual <788>);
- (g) Esterilidad (actual USP <71 >/ basada en Ph. Eur. 2.6.1);
- (h) Apariencia en uso (examen visual);
- (i) Contenido de pulverización en peso (masa gravimétrica);
- (j) Contenido de la pulverización por ensayo (cromatografía líquida de resolución ultra (UPLC) o cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)); y
- (k) Pérdida de peso (masa gravimétrica).

[0095] La evaluación de estos parámetros se evaluó de acuerdo con el programa listado en la Tabla 14, a continuación.

Tabla 14: Parámetros ensayados y temporización

Viales de 200 µL, horizontales		
Tiempo	Largo plazo (25°C/40 % RH)	Acelerado (40°C/20 % RH)
inicial	a, b, c, d, e, f, g	no ensayado
6 meses	a, b, c, d, e, f	a, b, c, d, e, f, k
12 meses	a, b, c, d, e, f, g, k	no ensayado
Dispositivo, horizontal		
Tiempo	Largo plazo (25°C/40 % RH)	Acelerado (40°C/20 % RH)
inicial	h, l, j	no ensayado
6 meses	h, l, j	h, l, j
12 meses	h, l, j	no ensayado

Resultados:

[0096] Apariencia: No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Ensayo de S-ketamina HCl:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Pureza cromatográfica:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **pH:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Pureza estéreo-isomérica:** No se observaron cambios relacionados con la estabilidad subsiguiente durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Materia particulada:** se observó una ligera disminución en la materia particulada durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de

almacenamiento. **Esterilidad:** no se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento después de 12 meses. **Apariencia en uso:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Spray de uniformidad por peso:** No se observaron cambios sustanciales en relación con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Spray de uniformidad del contenido por ensayo:** No se observaron cambios sustanciales relacionados con la estabilidad durante el almacenamiento en las diferentes condiciones de almacenamiento. **Pérdida de peso:** La pérdida de peso se observó durante el almacenamiento y fue más pronunciada en condiciones de almacenamiento acelerado.

Ejemplo 6

Evaluación de la estabilidad a los 3 meses, Formulación Nasal HCl de S-ketamina

[0097] La siguiente formulación HCl de S-ketamina se preparó y comprende los componentes listados a continuación.

Excipiente	Concentración
Clorhidrato de S-ketamina =	161,4 mg/mL
Ácido cítrico 1 aqua =	1,5 mg/mL
Edetato disódico =	0,12 mg/mL
Hidróxido de sodio, todo uso =	q.s. ad pH 4,5
Agua para inyección =	q.s. ad 1 ml

[0098] La estabilidad de la S-ketamina HCl. La formulación de ec. 140 mg/ml, envasada en viales de vidrio transparentes o en dispositivos se evaluó a lo largo de 3 meses al inicio (tiempo = 0), ocho horas, dos semanas, un mes y tres meses. Se evaluaron tres conjuntos de parámetros para la formulación almacenada en recipientes o dispositivos de vidrio.

PARTE A:

[0099] Los parámetros de ensayo (y métodos de prueba) utilizados en la evaluación fueron listados en la Tabla 15, a continuación. La temperatura, la humedad, la iluminación, el contenedor de formulación (recipiente de vidrio/frasco o dispositivo) y la posición de almacenamiento (horizontal o vertical) utilizados en la evaluación se enumeraron en la Tabla 16. Cuando se ensayó un conjunto determinado de condiciones con más de una muestra, el número de muestras aparece como n = n°.

Tabla 15: Parámetros de prueba y métodos de prueba (PARTE A)

Prueba	Método(s) de prueba utilizados
Apariencia	Evaluación visual
Ensayo/Pureza e identificación	UPLC
pH	USP <791>, basado en Ph. Eur. 2.2.3, USP 36.1, EP 7.8
Pureza quiral	HPLC, basado en Ph. Eur. 1742
Uniformidad de contenido de spray por peso	Masa Gravimétrica, HPLC o UPLC
Pureza biológica	USP <61>, basado en Ph. Eur. 2.6.1 2, USP 36.1, EP 7.8
Patrón de spray	Difracción láser, grabación fotográfica de alta velocidad
Distribución de tamaño de gota en spray	Difracción láser
Color y claridad	basado en Ph.Eur-2.2.1; Ph.Eur- 2.2.2, método II, EP 7.8

Tabla 16: Condiciones de prueba del estudio de estabilidad de 3 meses (PARTE A)

Inicial		
5	Vial de vidrio @ Ambiental	
	Dispositivo @ Ambiental	
Ocho horas		
10	Vial de vidrio @ CIE85-ID65 (fuente de luz) 700 W/m ² , Horizontal (n = 2)	
	Dispositivo @ CIE85- ID65 (fuente de luz) 700 W/m ² , Horizontal	
Dos semanas		
15	Vial de vidrio @ 60°C Horizontal	
	@ -20°C/30°C 24 RH ciclos Horizontal	
	@ 5°C/40°C 24 RH ciclos Horizontal	
	Dispositivo @ -20°C/30°C 24 RH ciclos Horizontal	
	@ 5°C/40°C 24 RH ciclos Horizontal	
20	Un mes	
	Vial de vidrio @ 25°C/40 % RH Horizontal (n = 2)	
	@ 30°C/40 % RH Horizontal (n = 2)	
	@ 30°C/40 % RH Up up rig ht (n = 2)	
25	@ 40°C/20 % RH Horizontal (n = 3)	
	@ 40°C/20 % de RH a la altura del equipo elevador (n = 3)	
	@ 50°C Horizontal (n = 2)	
	Dispositivo @ 25°C/40 % RH Horizontal	
30	@ 30°C/40 % RH Horizontal	
	@ 30°C/40 % RH Up rig ht	
	@ 40°C/20 % RH Horizontal	
	@ 40°C/20 % RH Recto	
35	@ 50°C Horizontal	
Tres meses		
	Vial de vidrio @ 5°C Horizontal (n = 2)	
	@ 30°C/40 % RH Horizontal (n = 3)	
	@ 40°C/20 % RH Horizontal (n = 3)	
40	@ 50°C Horizontal (n = 2)	
	Dispositivo @ 5°C Horizontal (n = 2)	
	@ 30°C/40 % RH Horizontal	
45	@ 40°C/20 % RH Horizontal	

PARTE B:

50 **[0100]** Los parámetros de ensayo (y métodos de prueba) utilizados en la evaluación fueron como se listan en la Tabla 17, a continuación. La temperatura, la humedad, la iluminación, el recipiente de formulación (recipiente de vidrio/frasco o dispositivo) y la posición de almacenamiento (horizontal o vertical) utilizados en la evaluación se enumeraron en la Tabla 18. En donde se ensayó un conjunto determinado de condiciones con más de una muestra, el número de muestras se muestra como n = n°.

55

60

65

Tabla 17: Parámetros de prueba y métodos de prueba (PARTE B)

Prueba	Método(s) de prueba utilizados
Ensayo	UPLC
Pérdida de peso	Masa gravimétrica
Pureza microbiológica	Corriente USP <61>, basado en Ph. Eur. 2.6.12, USP 36.1, EP 7.8
Material particulado	Corriente USP <788> USP 36.1
Volumen extraíble	Corriente USP <1151> (con USP <1>)/ basado en Ph.E ur.2.9.17, USP 36.1, EP 7.8
Padrón de spray	Difracción láser, grabación fotográfica de alta velocidad
Distribución de tamaño de gota en spray	Difracción láser
Fuerza de actuación	Grabación de perfil de fuerza
Geometría de pluma	Grabación fotográfica de alta velocidad
Osmolaridad	USP <785 >, basado en Ph.Eur.2.2.35, USP 36.1, EP 7.8

Tabla 18: Condiciones de prueba del estudio de estabilidad a 3 meses (PARTE B)

Inicial	
Vial de vidrio	@ Ambiental (n = 2)
Dispositivo	@ Ambiental
	@ 5°C/Ambiental Horizontal
	@ 5°C/Ambiental Vertical Recto
	@ 25°C/40 % RH Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Vertical Recto
	@ 40°C/20 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Vertical Recto
	@ 50°C Horizontal
	@ 60°C Horizontal
	@ 25°C/60 % RH Horizontal
	@ Ciclo - 20°C/30°C
	@ Ciclo +5°C/40°C
Ocho horas	
Vial de vidrio	@ CIE85-ID65 (fuente de luz) 70 0W/m ² a 25°C/60 % RH Horizontal (n = 2)
Dispositivo	@ CIE85-ID65 (fuente de luz) 70 0W/m ² a 25°C/60 % RH Horizontal
Dos semanas	
Dispositivo	@ 60°C Horizontal
	@ -20°C/30°C 24 hr ciclos Horizontal
	@ 5°C/40°C 24 hr ciclos Horizontal
Un mes	
Dispositivo	@ 25°C/40 % RH Horizontal (n = 2)
	@ 30°C/40 % RH Horizontal (n = 2)
	@ 30°C/40 % RH Recto (n = 2)
	@ 40°C/20 % RH Horizontal (n = 2)
	@ 40°C/20 % de RH a la altura del equipo elevador (n = 2)
	@ 50°C Horizontal (n = 2)
Tres meses	
Dispositivo	@ 5°C Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Horizontal (n = 2)
	@ 50°C Horizontal (n = 2)

PARTE C:

[0101] Los parámetros de ensayo (y métodos de prueba) utilizados en la evaluación fueron como se listan en la Tabla 19, a continuación. La temperatura, humedad, iluminación, contenedor de formulación (recipiente de vidrio / vial o dispositivo) y la posición de almacenamiento (horizontal o en posición vertical) utilizados en la evaluación se enumeran en la Tabla 20. Cuando un conjunto dado de condiciones se ensayó con más de una muestra, el número de muestras se muestra como n = n°.

Tabla 19: Parámetros de prueba y métodos de prueba (PARTE C)

Prueba	Método(s) de prueba utilizados
Uniformidad de contenido de spray por el peso y por el ensayo	Masa gravimétrica y HPLC o UPLC
Patrón de spray	Difracción láser, grabación fotográfica de alta velocidad
Distribución de tamaño de gota de spray	Difracción láser
Fuerza de actuación	Grabación de perfil de fuerza
Geometría de pluma	Grabación fotográfica de alta velocidad
Ensayo de NaEDTA	HPLC

Tabla 20: Condiciones de prueba del estudio de estabilidad de 3 meses (PARTE C)

Inicial	
Vial de vidrio	@ Ambiental
Dispositivo	@ Ambiental
Ocho horas	
Dispositivo	@ CIE85- ID65 (fuente de luz) 70 0 W/m ² a 25°C/60 % RH
Dos semanas	
Vial de vidrio	@ 60°C Horizontal
Dispositivo	@ 60°C Horizontal
	@ -20°C/30°C 24 RH ciclos Horizontal (n = 2)
Un mes	
Vial de vidrio	@ 40°C/20 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Recto
Dispositivo	@ 25°C/40 % RH Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Recto
	@ 40°C/20 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Recto
	@ 50°C Horizontal
Tres meses	
Vial de vidrio	@ 30°C/40 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Horizontal
Dispositivo	@ 5°C Horizontal
	@ 30°C/40 % RH Horizontal
	@ 40°C/20 % RH Horizontal
	@ 50°C Horizontal

Resultados:

[0102] Intervalo inicial: La prueba inicial se realizó en viales y dispositivos. No se produjeron desviaciones ni investigaciones para el análisis inicial. **Intervalo de ocho horas:** Se realizaron pruebas de ocho horas en viales y dispositivos. No se produjeron desviaciones para el análisis de ocho horas. **Intervalo de dos semanas:** se realizaron pruebas de dos semanas en viales y dispositivos. No se produjeron desviaciones para el análisis de dos semanas. **Intervalo de un mes:** Se realizaron pruebas después de un mes en viales y dispositivos. No se produjeron desviaciones para el análisis de dos semanas. **Intervalo de tres meses:** se realizó una prueba de un mes en viales y

dispositivos. No se produjeron desviaciones para el análisis de dos semanas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de S-ketamina y agua; en donde la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano; en donde el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración de al menos ec. 120 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- 10 **2.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que
 (i) contiene además un tampón; y/o
 (ii) tiene un valor de pH dentro del rango de 4,0 a 6,5.
- 15 **3.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el intervalo de la ec. 125 mg/ml a la ec. 150 mg/ml, en base al volumen total de la composición; o en donde el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el rango de 126 mg/mL a 162 mg/mL, en base al volumen total de la composición.
- 20 **4.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica se formula para administración nasal.
- 5.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica contiene además un tampón.
- 25 **6.** La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el tampón es 1N NaOH.
- 7.** La composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que el tampón está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un pH en el intervalo de pH 3,5 a pH 6,5; o en el que el tampón está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un pH en el intervalo de pH 4,5 a pH 5,5.
- 30 **8.** La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica exhibe un período de validez en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.
- 35 **9.** Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8.
- 10.** La forma de dosificación según la reivindicación 9, que está adaptada para la administración nasal.
- 40 **11.** La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 9 para uso en el tratamiento de la depresión.
- 45 **12.** La composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la depresión se selecciona del grupo que consiste en un trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión refractaria al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa y depresión bipolar.
- 13.** La composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la depresión se selecciona del grupo que consiste en depresión resistente o tratamiento de la depresión refractaria.
- 50 **14.** Una composición farmacéutica como en la reivindicación 1, que comprende HCl de S-ketamina; ácido cítrico; edetato de disodio; hidróxido de sodio; y agua.
- 55 **15.** Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende
 (a) HCl de S-ketamina; en donde el HCl de S-ketamina está presente en una cantidad de aproximadamente 161,4 mg/ml;
 (b) ácido cítrico 1 aqua; en el que el ácido cítrico está presente en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg/ml;
 (c) edetato de disodio; en el que el edetato disódico está presente en una cantidad de aproximadamente 0,12 mg/ml;
 (d) hidróxido de sodio; en el que el hidróxido de sodio está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición farmacéutica a un pH de aproximadamente 4,5; y
 (e) agua.
- 60
- 65