

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 809**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61K 47/28** (2006.01)

**A61K 31/137** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027059**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14723179 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2019 EP 2968122**

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

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361791237 P**

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

**23.04.2020**

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 2 755 809 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 hidrocloreto de S-ketamina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación acuosa de clorhidrato de S-ketamina, preferentemente para administración nasal, en la que la formulación no contiene un conservante antimicrobiano.

10 **Antecedentes de la invención**

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 usa principalmente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia general. Otros usos incluyen sedación en cuidados intensivos, analgesia (particularmente en medicina de emergencia) y tratamiento de broncoespasmos. También se ha demostrado que la ketamina es eficaz en el tratamiento de la depresión (particularmente en aquellos que no han respondido al tratamiento antidepressivo actual). En pacientes con trastornos depresivos mayores, también se ha demostrado que la ketamina produce un rápido efecto antidepressivo, actuando en cuestión de horas.

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

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

Sustancias farmacológicas lábiles oxidativas o vitaminas, 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.

El efecto de los metales traza se puede minimizar utilizando agentes quelantes como EDTA. Los antioxidantes pueden retrasar o retrasar la oxidación al reaccionar rápidamente con los radicales libres a medida que se forman (enfriamiento). Los antioxidantes comunes incluyen propilo, octilo y dodecilésteres de 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.

Además de la estabilización de las preparaciones farmacéuticas contra la degradación química y física, las preparaciones líquidas y semisólidas, particularmente las preparaciones de dosificación múltiple, generalmente deben protegerse contra la contaminación microbiana. A diferencia de las preparaciones sólidas, las soluciones acuosas, jarabes, emulsiones y suspensiones a menudo proporcionan excelentes medios de crecimiento para microorganismos 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 dosificación múltiple. El crecimiento de los microorganismos ocurre cuando una cantidad suficiente de agua está presente en la formulación.

Las preparaciones oftálmicas e inyectables se esterilizan típicamente por autoclave o filtración. Sin embargo, muchos de ellos requieren la presencia de un conservante antimicrobiano para mantener condiciones asépticas a lo largo de su vida útil establecida, específicamente para preparaciones de dosificación múltiple.

Cuando se requiere un conservante, su selección se basa en varias consideraciones, en particular el sitio de uso, ya sea interno, externo u oftálmico (para obtener más detalles, consulte: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Muchas formulaciones líquidas para administración oral, particularmente formulaciones de dosificación múltiple, contienen parabenos como conservantes, por ejemplo, metilparabeno (metil-4-hidroxibenzoato) y propil parabeno (propil-4-hidroxibenzoato). Por ejemplo, en la República Federal de Alemania, las formulaciones orales líquidas que contienen parabenos se comercializan bajo las marcas registradas: ben-u-ron®; Cetirizin-ratiopharm®; Pipamperon HEXAL®; Sedotussin®; TALOXA®; Truxal®; XUSAL®; talvosilen®; y Timonil®. Otras formulaciones líquidas

comercializadas contienen ácido sórbico o su sal de potasio como conservante, por ejemplo, formulaciones líquidas de ibuprofeno y formulaciones líquidas de morfina.

5 Debido a la cantidad de excipientes y aditivos en estas preparaciones, se recomienda incluir todos los ingredientes en el envase para reducir los riesgos que enfrentan los pacientes hipersensibles cuando se administran estos productos.

10 Los conservantes cloruro de benzalconio y sorbato de potasio también se usan ampliamente, por ejemplo, en gotas nasales y aerosoles. Recientemente, se informaron efectos secundarios resultantes del daño a la mucosa causado por cloruro de benzalconio y sorbato de potasio (cf. C.Y. Ho y col., Am J Rhinol. 2008, 22 (2), 125-9) En cuanto a las reacciones de hipersensibilidad de los conservantes en las 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 y col., Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009, 9 (5), 447-53) Los parabenos han sido implicados en numerosos casos de sensibilidad de contacto asociados con la exposición cutánea (cf. M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2001, 39 (6), 513-32) y se ha informado que ejercen una actividad estrogénica débil (véase S. Oishi, Food Chem Toxicol. 2002, 40 (12), 1807-13 y M.G. Soni et al., Food Chem Toxicol. 2005, 43 (7), 985-015).

20 Debido a estos efectos secundarios no deseados de los conservantes conocidos, es deseable proporcionar composiciones farmacéuticas acuosas (por ejemplo, para administración nasal) que exhiban una vida útil y estabilidad en uso suficientes en ausencia de conservantes o al menos en presencia de cantidades relativamente bajas de los mismos.

#### 25 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de clorhidrato de S-ketamina, que comprende clorhidrato de S-ketamina y agua; en donde la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano, y en donde la composición contiene además un agente penetrante que es ácido tauroursodesoxicólico.

30 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de clorhidrato de S-ketamina; en donde la formulación no contiene un conservante antimicrobiano; y en donde la composición farmacéutica está formulada para administración nasal.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de clorhidrato de S-ketamina; en la que la formulación no contiene un conservante antimicrobiano; y en la que la composición farmacéutica comprende además TUDCA; en la que el TUDCA está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 1.0 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml.

#### 40 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a la composición farmacéutica de S-ketamina, en la que la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano.

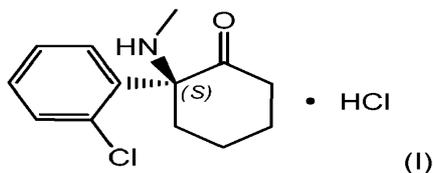
45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se basan en el hallazgo inesperado de que el clorhidrato de S-ketamina exhibe propiedades conservantes. Por lo tanto, cuando se formulan composiciones farmacéuticas de clorhidrato de S-ketamina, particularmente composiciones líquidas acuosas, se pueden omitir completamente los conservantes mientras se alcanza la vida útil deseada. Además, aunque las composiciones farmacéuticas del 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.

50 Además, cuando las composiciones farmacéuticas de la presente invención están formuladas para administración nasal, la ausencia de conservantes da como resultado la eliminación de los efectos adversos asociados con dichos conservantes, que incluyen, por ejemplo, irritación o daño de la membrana mucosa.

55 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**S-ketamina**", "**Clorhidrato de S-ketamina** " y "**esketamina**" significará el enantiómero (S) de la ketamina, como su correspondiente sal hidrocloreuro, un compuesto de fórmula (I)

60

65



10 también conocido como (S) -2- (2-clorofenil) -2- (metilamino) ciclohexanona hidrocloreuro.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" está destinado a 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.

15 La expresión "**composición farmacéutica**" incluye cualquier preparación o formulación farmacéutica que esté personalizada para ser administrada a un ser humano o animal. Preferentemente, la composición contiene uno o más vehículos y/o excipientes fisiológicamente aceptables. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen agua.

20 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, el clorhidrato de S-ketamina como ingrediente activo se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéutico, preferentemente agua, de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables en El Manual de Excipientes Farmacéuticos, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña..

30 Se han descrito métodos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones, tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda edición. Revisado y ampliado, Volúmenes 1-3, editado 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 En una realización, la presente invención se refiere a 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. Preferentemente, 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 el mismo. Más preferentemente, 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 el mismo. Más preferentemente, 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 En una realización, la presente invención se refiere a 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 eq. 100 mg/ml a aproximadamente eq. 250 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, basado en el volumen total de la composición farmacéutica. Preferentemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente eq. 125 mg/ml a aproximadamente eq. 180 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferentemente, la S-ketamina está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente eq. 140 mg/ml a aproximadamente eq. 160 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, por ejemplo, en una cantidad de aproximadamente eq. 140 mg/ml.

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

60 En una realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de 85 ± 14 % en peso, más preferentemente 85 ± 12 % en peso, aún más preferentemente 85 ± 10 % en peso, lo más preferentemente 85 ± 7,5 % en peso y en particular 85 ± 5 % en peso, basado en el peso total de la composición.

65

En otra realización de la presente invención, el contenido de agua de la composición está dentro del intervalo de  $90 \pm 14$  % en peso, más preferentemente  $90 \pm 12$  % en peso, aún más preferentemente  $90 \pm 10$  % en peso, lo más preferentemente  $80 \pm 7,5$  % en peso y en particular  $90 \pm 5$  % en peso, basado en el peso total de la composición.

- 5 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 preferentemente  $95 \pm 4,5$  % en peso, aún más preferentemente  $95 \pm 4$  % en peso, aún más preferentemente  $95 \pm 3,5$  % en peso, lo más preferentemente  $95 \pm 3$  % en peso y en particular  $95 \pm 2,5$  % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 10 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 preferentemente de 80 a 99,98 % en peso, aún más preferentemente de 85 a 99,95 % en peso, aún más preferentemente del 90 al 99,9 % en peso, lo más preferentemente del 95 al 99,7 % en peso y en particular del 96,5 al 99,5 % en peso, basado en el peso total de la composición.
- 15 En otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además uno o más tampones y/o sistemas de tampón (es decir, conjugar pares ácido-base).

20 Como se usa en el presente documento, el término "**tampón**" significará cualquier composición sólida o líquida (preferentemente una composición líquida acuosa) que cuando se agrega a una formulación acuosa 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). Preferentemente, el tampón es farmacéuticamente aceptable.

25 Los ejemplos adecuados de tampones que pueden usarse en las formulaciones acuosas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, dihidrógeno fosfato de sodio, fosfato de hidrógeno disódico, ácido acético, ácido bórico, borato de sodio, ácido succínico, ácido tartárico, málico ácido, ácido láctico, ácido furmárico y similares. Preferentemente, el tampón o sistema de tampón se selecciona del grupo que consiste en NaOH, ácido cítrico, dihidrógeno fosfato de sodio e hidrógeno fosfato disódico.

30 En una realización, el tampón se selecciona para ajustar el pH de las composiciones farmacéuticas de hidrocloreto de S-ketamina de la presente invención (por ejemplo, las formulaciones acuosas descritas en el presente documento) en un pH en el intervalo de aproximadamente pH 3,5 a aproximadamente pH 6,5, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferentemente, el tampón se selecciona para ajustar el pH de las composiciones de hidrocloreto 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 en el mismo, más preferentemente, en el intervalo de aproximadamente pH 4,5 a aproximadamente pH 5,0, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

40 Preferentemente, la concentración del tampón y el sistema tampón, respectivamente, preferentemente NaOH, se ajusta para proporcionar una capacidad tampón suficiente.

45 En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de S-ketamina, agua y un tampón o sistema tampón, preferentemente 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.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención no contienen conservantes.

50 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**conservante antimicrobiano**" y "**preservativo**" preferentemente 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 generalmente juega un papel esencial, es decir, el conservante cumple el objetivo principal de evitar la contaminación microbiana. Como aspecto secundario, también puede ser deseable evitar cualquier efecto de los microbios sobre los ingredientes activos y los excipientes, respectivamente, es decir, para evitar la degradación microbiana.

55 Ejemplos representativos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de benconio, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorbutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, feniletil alcohol, nitrato fenilmercurio, propilenglicol, propionato de sodio, timerosal, metil parabeno,etil parabeno,propil parabeno, butil parabeno,isobutil parabeno, bencil parabeno, ácido sórbico y sorbato de potasio.

60 Se prefiere la ausencia total de conservantes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención cuando el contenido de clorhidrato de S-ketamina es suficientemente alto para que, debido a su propiedad conservante, se pueda lograr la vida útil deseada o la estabilidad en uso por la presencia del fármaco. sí mismo. Preferentemente, en estas circunstancias, la concentración de clorhidrato de S-ketamina es al menos eq. 120 mg/ml, preferentemente en el intervalo de aproximadamente eq. 120 mg/ml a aproximadamente eq. 175 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo

en el mismo, más preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente eq. 125 mg/ml a aproximadamente eq. 150 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, por ejemplo a aproximadamente eq. . 126 mg/ml o aproximadamente a la eq. 140 mg/ml.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "**agente de penetración**", "**potenciador de penetración**", y "**penetrante**" se refieren a cualquier sustancia que aumenta o facilita la absorción y/o biodisponibilidad del ingrediente activo (por ejemplo, clorhidrato de S-ketamina) de una composición farmacéutica. Preferentemente, los agentes de penetración aumentan o facilitan la absorción y/o biodisponibilidad del ingrediente activo (por ejemplo, clorhidrato de S-ketamina) de una composición farmacéutica, después de la administración nasal (es decir, aumenta o facilita la absorción y/o biodisponibilidad del ingrediente activo a través de la membrana mucosa )

15 Ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, tetradecil maltósido, glicocolato de sodio, ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), lecitinas y similares; y quitosano (y sales), e ingredientes activos de superficie tales como cloruro de benzalconio, dodecil sulfato de sodio, docusato de sodio, polisorbatos, laureth-9, oxtoxinol, desoxicolato de sodio, poliarginina y similares. En la presente invención, el agente de penetración es el ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA).

20 El agente de penetración puede funcionar mediante cualquier mecanismo, incluido, por ejemplo, aumentando la fluidez de la membrana, creando poros hidrofílicos transitorios en las células epiteliales, disminuyendo la viscosidad de la capa de moco o abriendo uniones estrechas. Algunos agentes de penetración (por ejemplo, sales biliares y derivados de ácido fusídico) también pueden inhibir la actividad enzimática en la membrana, mejorando así la biodisponibilidad del ingrediente activo.

25 Preferentemente, el agente de penetración se selecciona para cumplir con uno o más, más preferentemente todos, de los siguientes requisitos generales:

- (a) Es eficaz para aumentar la absorción (preferentemente absorción nasal) del ingrediente activo, preferentemente de manera temporal y/o reversible;
- 30 (b) es farmacológicamente inerte;
- (c) no es alérgico, no es tóxico ni irritante;
- (d) es altamente potente (efectivo en pequeñas cantidades);
- 35 (e) es compatible con los otros componentes de la composición farmacéutica;
- (f) es inodoro, incoloro y/o insípido;
- 40 (g) es aceptado por las agencias reguladoras; y
- (h) es económico y está disponible en alta pureza.

45 En una realización de la presente invención, el agente de penetración se selecciona para aumentar la penetración (absorción y/o biodisponibilidad del clorhidrato de S-ketamina) sin irritación nasal. En otra realización de la presente invención, el agente de penetración se selecciona para mejorar la absorción y/o biodisponibilidad del clorhidrato de S-ketamina; y adicionalmente seleccionado para mejorar la eficacia de dosificación uniforme.

50 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende S-ketamina y agua; en el presente documento la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano; y en donde las composiciones farmacéuticas además contienen un potenciador de penetración que es TUDCA.

55 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende S-ketamina y agua; en el presente documento la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano; y en donde las composiciones farmacéuticas contienen además ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA); en donde el TUDCA está presente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 1.0 mg/ml a aproximadamente 25.0 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferentemente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 2,5 mg/ml a aproximadamente 15 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferentemente en una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en la que el TUDCA está presente a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml. En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en la que el TUDCA está presente a una concentración de aproximadamente 10 mg/ml.

65

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 Los ejemplos de un componente antioxidante adecuado, si se usa, incluyen, pero no se limitan a uno o más de los siguientes: sulfitos; ácido ascórbico; ascorbato, tales 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  
10 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, preferentemente de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 2 % en peso, del peso total de la composición.

15 Se pueden incluir agentes solubilizantes y emulsionantes para facilitar una dispersión más uniforme del ingrediente activo u otro excipiente que generalmente no es soluble en el vehículo líquido. Los ejemplos de un agente emulsionante adecuado, si se usa, 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  
20 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 sus mezclas.

25 Preferentemente, el agente solubilizante incluye glicerina. El agente solubilizante o emulsionante está/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, preferentemente de aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 65 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 25 % en peso a aproximadamente 55 % en peso, del peso total de la composición.

30 Un agente isotonzante adecuado, si se usa, incluye cloruro de sodio, 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 preferentemente de aproximadamente 0,3 % en peso a aproximadamente 4 % en peso, y más preferentemente de aproximadamente 0,5 % en peso. - % a aproximadamente 3 % en peso, del peso total de la composición.

35 Se puede añadir un agente de suspensión o un agente que aumenta la viscosidad a las composiciones farmacéuticas de la presente invención, por ejemplo, para 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 quitosano, goma gellan, poloxámero,  
40 polivinilpirrolidona, goma de xantano y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "**duración**" se refiere a la estabilidad de almacenamiento de un recipiente cerrado de la composición farmacéutica.

45 Preferentemente, 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 de Ph. Eur.). Los requisitos para los siguientes organismos: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* (por ejemplo, *A. Brasiliensis*, una variedad de Níger) y *Micrococcus luteus* (un organismo interno, J&J) se enumeran en la Tabla 1, abajo.

50

**Tabla 1: Requisitos bacterianos y fúngicos para composiciones nasales**

Las bacterias						
	6 horas	24 horas	48 horas	7 días	14 días	28 días
<b>Patrón de requisito</b>						
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

65

(Continuado)

Hongos						
Requisito Std.	6 horas	24 horas	48 horas	7 días	14 días	28 días
Eur. A	-	-	-	-	log 2	NI/14d
Eur. B	-	-	-	-	log 1	NI/14d
J. y J.	-	-	-	-	log 2,0	NI/14d
U.S.P.	-	-	-	-	NI/Init.	NI/Init.
J.P.	-	-	-	-	NI/Init.	NI/Init.

Preferentemente, la robustez antimicrobiana se logra contra uno o más de *mi. coli*, *S. aureus*, *Ps. Aeruginosa*, *S. spp.*, *M. luteus* y/o *C. albicans*.

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

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención exhiben una vida útil en condiciones ambientales de al menos 6 meses, más preferentemente al menos 12 meses, aún más preferentemente al menos 15 meses, aún más preferentemente al menos 18 meses, lo más preferentemente al menos 21 meses y en particular al menos 24 meses.

En una realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. ad 1000 µl; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. ad 1000 µl; y (d) TUDCA @ 1,25 mg/ml; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. ad 1000 µl; y (d) TUDCA @ 2,5 mg/ml; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. ad 1000 µl; y (d) TUDCA @ 5 mg/ml; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. ad 1000 µl; y (d) TUDCA @ 10 mg/ml; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: (a) clorhidrato de S-ketamina @ 161,4 mg/ml; (b) NaOH c.s. a pH 4,5; en donde el NaOH se agrega preferentemente a la composición farmacéutica como una solución 1N; (c) agua purificada c.s. a 1000 µl; y (d) TUDCA @ 15 mg/ml; y en donde las composiciones farmacéuticas no contienen conservantes antimicrobianos.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención se prepara añadiendo agua al clorhidrato de S-ketamina; seguido de la adición de NaOH 1N<sub>(ac.)</sub> para ajustar el pH de la mezcla resultante al pH deseado, preferentemente a un pH en el intervalo de aproximadamente pH 3,5 a aproximadamente pH 6,0, más preferentemente a aproximadamente pH en el intervalo de aproximadamente pH 4,0 a aproximadamente pH 5,0, más preferentemente a aproximadamente pH 4,5.

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

5 Un experto en la técnica reconoce que las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comercializarse alternativamente como un precursor en forma de un polvo seco que se disuelve o dispersa en una cantidad apropiada de agua antes del primer uso.

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

15 En una realización, la forma de dosificación según la invención está adaptada para administración nasal. Preferentemente, la forma de dosificación según la invención está adaptada para 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 mayor frecuencia; o agrupados entre 2 y hasta 8 administraciones consecutivas dentro de un período de tiempo limitado que varía de 1 a aproximadamente 60 minutos.

20 La presente invención se refiere además a métodos para el tratamiento de la depresión, preferentemente depresión resistente o depresión resistente al tratamiento, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Preferentemente, la administración es nasal.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de la depresión, preferentemente depresión resistente o depresión resistente al tratamiento, que comprende la administración nasal de la composición farmacéutica según la invención como se describe anteriormente o de la forma de dosificación farmacéutica según invención como se describe anteriormente, a un sujeto que lo necesite.

30 El trastorno depresivo mayor se define como la presencia de uno o más episodios depresivos mayores que no se explican mejor por el trastorno psicótico o el trastorno bipolar. Un episodio depresivo mayor se caracteriza por cumplir cinco o más de los siguientes criterios durante el mismo período de 2 semanas que representan un cambio en el funcionamiento e incluyen al menos un estado de ánimo deprimido/triste o pérdida de interés y placer, indiferencia o apatía, o irritabilidad y es generalmente asociado con un cambio en una serie de funciones neurovegetativas, incluidos los patrones de sueño, el apetito y el peso corporal, la agitación o el retraso motor, la fatiga, el deterioro de la concentración y la toma de decisiones, los sentimientos de vergüenza o culpa y los pensamientos de muerte o muerte (Principios de medicina interna de Harrison, 2000) Los síntomas de un episodio depresivo incluyen estado de ánimo deprimido; interés o placer notablemente disminuido en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día; pérdida de peso cuando no está a dieta o aumenta de peso, o disminuye o  
 35 aumenta el apetito casi todos los días; insomnio o hipersomnia casi todos los días; agitación psicomotora o retraso 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 angustia o discapacidad clínicamente  
 40 significativas en las áreas sociales, laborales u otras áreas importantes de funcionamiento. (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 4ª edición, Asociación Americana de Psiquiatría, 1994).

50 Como se usa en el presente documento, el término "**depresión**" se definirá para incluir el trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa, depresión bipolar y distimia (también conocido como trastorno distímico). Preferentemente, la depresión es un trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa o depresión bipolar.

55 Como se usa en el presente documento, el término "**depresión resistente al tratamiento o resistente al tratamiento**" y la abreviatura "**DRT**" se definirá como trastorno depresivo mayor que no responde a cursos adecuados de al menos dos antidepresivos, preferentemente dos o más antidepresivos, más preferentemente dos a tres antidepresivos.

60 Como se usa en el presente documento, el término "**depresión bipolar**" está destinado a significar la depresión asociada, característica o sintomática de un trastorno bipolar. Por lo tanto, los métodos para tratar la depresión bipolar de la presente invención están dirigidos a métodos que tratan la depresión y/o la fase deprimida de los trastornos bipolares.

65 Un experto en la materia 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 en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina prospectivamente. En otra realización, al menos dos de las fallas

en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determinan prospectivamente. En otra realización, al menos una de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determina retrospectivamente. En otra realización, al menos dos de las fallas en responder a un curso adecuado de antidepresivo se determinan retrospectivamente.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluirán el manejo y cuidado de un sujeto o paciente (preferentemente mamífero, más preferentemente humano) con el fin de combatir una enfermedad, afección 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, afección o trastorno.

10 La expresión "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

15 Los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las dosis óptimas a 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 particular que se está tratando, incluida la edad, el peso, la dieta y el tiempo de administración del paciente, darán lugar a la necesidad de ajustar las dosis.

20 El término "**sujeto**" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

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

30 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento no están calificadas con el término "**acerca de**". Se entiende que si el término "acerca de" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en el presente documento debe referirse al valor dado real, y también a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se deduciría en la habilidad ordinaria en la técnica, incluidas las aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no están destinados y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

35 **Ejemplo de referencia 1: Prueba de exposición microbiana para la composición farmacéutica en aerosol nasal que contiene clorhidrato de S-ketamina (eq. 140 mg/ml)**

40 Se preparó una formulación acuosa de clorhidrato de S-ketamina denominada "Equivalente de S-ketamina 140 mg/ml a continuación, mezclando clorhidrato de S-ketamina (a una concentración de 161,4 mg/ml) en agua y luego añadiendo NaOH 1N<sub>(aq)</sub> a pH 5.0.

45 Se inició una prueba de exposición para investigar si la formulación podría evitar la proliferación de microorganismos. La prueba de exposición consistió en desafiar la formulación con un inóculo prescrito de microorganismos. La formulación inoculada se almacenó a temperatura ambiente y a intervalos de tiempo específicos se extrajo una muestra para contar los microorganismos en la muestra.

50 Como se muestra en la Tabla 2 a continuación, los resultados de la prueba de exposición en S-ketamina eq. 140 mg/ml pH 5,0 muestran que S-ketamina eq. 140mg/ml pH 5.0 redujo el pico original ( $10^5$ - $10^6$  UFC/ml) de bacterias (es decir *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y aislamiento ambiental *Staphylococcus haemolyticus*) y también de la levadura *Candida albicans*. S-ketamina eq. 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 aumento después de 28 días de incubación a temperatura ambiente.

**Tabla 2: Prueba de exposición S-ketamina eq. 140 mg/ml pH 5.0 (UFC/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 x 10 <sup>5</sup>	1,90 x 10 <sup>5</sup>	ND	4,80 x 10 <sup>4</sup>	5,80 x 10 <sup>4</sup>	2,65 x 10 <sup>4</sup>
<i>C. albicans</i>	1,15 x 10 <sup>5</sup>	6,50 x 10 <sup>4</sup>	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	2,65 x 10 <sup>5</sup>	1,59 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	1,90 x 10 <sup>5</sup>	1,70 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	1,20 x 10 <sup>5</sup>	6,00 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. haemolyticus</i>	1,20 x 10 <sup>5</sup>	7,50 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
ND: no determinado						

**Ejemplo 2: exposición microbiana para el aerosol nasal farmacéutico Composición que contiene clorhidrato de S-ketamina**

La formulación acuosa de clorhidrato de S-ketamina como se enumera en la Tabla 3, a continuación, se preparó mezclando clorhidrato de S-ketamina (a las concentraciones enumeradas) en agua y luego agregando NaOH 1N<sub>(aq)</sub> a los niveles de pH listados. La formulación F-5 contenía adicionalmente 10 mg/ml de ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA).

**Tabla 3: Composición de lotes de borde de falla**

Formulación	Concentración de S-Ketamina HCl (mg/ml)	pH
F-1	eq. 126	4,0
F-2	eq. 140	4,5
F-3	eq. 126	5,0
F-4	eq. 126	4,5
F-5	eq. 140	4,5
* Esta formulación también contenía 10 mg/ml de ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA)		

**Exposición a nivel bajo de *A. brasiliensis***

Las formulaciones enumeradas en la Tabla 3 anterior se sometieron a un desafío de bajo nivel con *A. brasiliensis* para evaluar si las formulaciones podrían reducir este pico más bajo, con los resultados que se muestran en la Tabla 4 a continuación. Un pico de 10<sup>3</sup> UFC/ml fue elegido en lugar de 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> UFC/ml, que es el pico estándar para una prueba de exposición.

**Tabla 4: Exposición a bajos niveles de *A. brasiliensis***

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
F-5	4,10 E + 02	4,00 E + 02	3,15 E + 02	2,25 E + 02
Blanco	4,75 E + 02	N/A	N/A	N/A

Los resultados, como se enumeran en la Tabla 3 anterior, muestran que en ninguna de las formulaciones probadas hubo un aumento en *Aspergillus brasiliensis* observado después de 28 días de incubación, se observó una disminución menor y lenta.

**Prueba completa de exposición AET**

Las formulaciones enumeradas en la Tabla 3 se sometieron adicionalmente a una exposición AET completo, con los resultados para las formulaciones individuales se muestran en las Tablas 5-9, a continuación. Además, la Tabla 10 a continuación, proporciona resultados para un exposición AET completa 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 ajustada a pH 5.21 con NaOH 1N.

**Tabla 5: Prueba de exposición AET completa**

<b>Formulación F-1: S-ketamina eq. 126 mg/ml pH 4.0 (UFC/ml)</b>						
Organismo	En blanco a las 0 h	Producto				
		a las 0 h	a los 2 días	a los 7 días	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1.55 x 10 <sup>5</sup>	2,15 x 10 <sup>5</sup>	ND	5,30 x 10 <sup>4</sup>	2,10 x 10 <sup>4</sup>	3,5 x 10 <sup>3</sup>
<i>C. albicans</i>	1.05 x 10 <sup>5</sup>	1,15 x 10 <sup>4</sup>	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	5.05 x 10 <sup>5</sup>	1,10 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	6.00 x 10 <sup>5</sup>	6,25 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	6.05 x 10 <sup>5</sup>	4,00 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	1.65 x 10 <sup>5</sup>	7,50 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: no determinado

**Tabla 6: Prueba de exposición AET completa**

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

**Tabla 7: Prueba de exposición AET completa**

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

**Tabla 8: Prueba de exposición AET completa**

<b>Formulación F-4: S-ketamina eq. 126 mg/ml pH4,5 (UFC/ml)</b>						
Organismo	En blanco a las 0 h	Producto				
		a las 0 h	a los 2 días	a los 7 días	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 <sup>5</sup>	2,10 x 10 <sup>5</sup>	ND	5,30 x 10 <sup>4</sup>	2,10 x 10 <sup>4</sup>	5,5 x 10 <sup>3</sup>
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 <sup>5</sup>	2,85 x 10 <sup>4</sup>	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 <sup>5</sup>	8,35 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 <sup>5</sup>	7,60 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 <sup>5</sup>	4,80 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 <sup>5</sup>	7,00 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
ND: no determinado						

**Tabla 9: Prueba de exposición AET completa**

<b>Formulación F-5: S-ketamina eq. 140 mg/ml pH4,5, TUDCA @ 10 mg/ml (UFC/ml)</b>						
Organismo	En blanco a las 0 h	Producto				
		a las 0 h	a los 2 días	a los 7 días	a los 14 días	a los 28 días
<i>A. brasiliensis</i>	1,55 x 10 <sup>5</sup>	8,50 x 10 <sup>5</sup>	ND	4,15 x 10 <sup>4</sup>	2,40 x 10 <sup>4</sup>	8,5 x 10 <sup>3</sup>
<i>C. albicans</i>	1,05 x 10 <sup>5</sup>	1,30 x 10 <sup>4</sup>	ND	< 5	< 5	< 5
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 <sup>5</sup>	6,20 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 <sup>5</sup>	< 50	< 50	< 5	< 5	< 5
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 <sup>5</sup>	6,50 x 10 <sup>4</sup>	< 50	< 5	< 5	< 5

ND: no determinado

**Tabla 10: Prueba de exposición AET completa**

<b>Formulación de referencia: 0.0 mg/ml de S-ketamina, Denatonio Benzoato (tomimic S-ketamine HCl taste), pH5,21</b>						
Organismo	En blanco a las 0 horas	A las 0 horas	A los 2 días	A los 7 días	A los 14 días	A los 28 días
<i>A. Brasileinsis</i>	1,55 x 10 <sup>5</sup>	1,75 x 10 <sup>5</sup>	-	4,35 x 10 <sup>4</sup>	8,00 x 10 <sup>4</sup>	9,00 x 10 <sup>4</sup>
<i>C. Albicans</i>	1,05 x 10 <sup>5</sup>	1,20 x 10 <sup>5</sup>	-	1,02 x 10 <sup>5</sup>	1,40 x 10 <sup>5</sup>	1,30 x 10 <sup>5</sup>
<i>P. aeruginosa</i>	5,05 x 10 <sup>5</sup>	4,05 x 10 <sup>5</sup>	6,55 x 10 <sup>5</sup>	> 2,00 x 10 <sup>5</sup>	9,75 x 10 <sup>5</sup>	2,40 x 10 <sup>6</sup>
<i>S. aureus</i>	6,00 x 10 <sup>5</sup>	5,15 x 10 <sup>5</sup>	3,90 x 10 <sup>5</sup>	1,55 x 10 <sup>2</sup>	<5	<5
<i>E. coli</i>	6,05 x 10 <sup>5</sup>	5,55 x 10 <sup>5</sup>	6,40 x 10 <sup>5</sup>	> 2,00 x 10 <sup>5</sup>	8,25 x 10 <sup>5</sup>	1,09 x 10 <sup>6</sup>
<i>M. luteus</i>	1,65 x 10 <sup>5</sup>	6,00 x 10 <sup>4</sup>	8,50 x 10 <sup>4</sup>	4,30 x 10 <sup>2</sup>	2,50 x 10 <sup>3</sup>	3,90 x 10 <sup>2</sup>

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

En resumen, los resultados presentados en el Ejemplo biológico 1 y el Ejemplo biológico 2 indicaron que el clorhidrato de S-ketamina exhibe fuertes propiedades antimicrobianas contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, aislamiento ambiental *Staphylococcus haemolyticus*, ambiental *Micrococcus Luteus*, y la levadura *Candida albicans*. por *Aspergillus brasiliensis* la disminución de microorganismos es menos pronunciada, pero no se observó aumento, lo que indica cierta actividad inhibitoria.

### **Ejemplo 3: Estudio FC en ratas**

#### **Procedimiento de estudio en ratas:**

Ratas macho Sprague Dawley que pesaban alrededor de 250 g se alojaron individualmente en jaulas de 800 cm.<sup>2</sup> con acceso limitado en condiciones de prueba de rutina de temperatura (20 ° C-24 ° C), humedad relativa (45 % -65 %) y ciclo de luz 12/12. Se probaron nueve ratas Sprague Dawley macho por formulación. Los animales se anestesiaron brevemente con isoflurano (2-2,5 % durante 5 minutos) y luego se dosificaron por vía intranasal. Las formulaciones de prueba se dosificaron a un volumen de 10 µl/rata en una dosis única. El peso corporal aproximado de las ratas fue de 250 g, por lo que la S-ketamina se dosificó a ± 6 mg/kg. La dosificación intranasal se realizó

colocando una pequeña pipeta en la abertura de la fosa nasal derecha, luego se administró el compuesto y la rata se mantuvo durante otro minuto bajo anestesia. Luego, la rata fue colocada nuevamente en su jaula. Se extrajo sangre para farmacocinética a los 2,5, 5, 10 y 15 minutos después de la dosificación a través de la vena de la cola.

5 **Formulación 3-A:**

El clorhidrato de S-ketamina (eq. 150 mg/ml) se mezcló con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1N a pH 4,52.

10 **Formulaciones 3-B, 3-C, 3-D:**

El clorhidrato de S-ketamina (eq. 150 mg/ml) y TUDCA (3-B: @ 1.25 mg/ml, 3-C: @ 5.0 mg/ml, 3-D: @ 10 mg/ml) se mezclaron con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 4,51.

15 **Formulación 3-E:**

El clorhidrato de S-ketamina (equivalente a 150 mg/ml) se mezcló con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 3,77.

20 **Formulación 3-F:**

El clorhidrato de S-ketamina (equivalente a 150 mg/ml) se mezcló con agua, luego monohidrato de ácido cítrico a 2,73 mg/ml y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 4,45.

25 Las formulaciones 3-A a 3-F se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con niveles plasmáticos medidos de S-ketamina como se enumeran en la Tabla 11 a continuación.

**Tabla 11: Resultados del estudio FC en ratas**

30

Formulaciones	Nivel de plasma promedio $\pm$ SEM (ng/ml)			
	2,5 min	5 min	10 min	15 min
3-UNA	150 $\pm$ 24	254 $\pm$ 24	374 $\pm$ 26	344 $\pm$ 29
3-SI	135 $\pm$ 16	288 $\pm$ 24	379 $\pm$ 102	353 $\pm$ 37
3-C	246 $\pm$ 28	499 $\pm$ 52	522 $\pm$ 47	446 $\pm$ 35
3-RE	283 $\pm$ 24	474 $\pm$ 41	430 $\pm$ 32	338 $\pm$ 28
3-MI	145 $\pm$ 24	240 $\pm$ 24	296 $\pm$ 22	277 $\pm$ 29
3-F	144 $\pm$ 22	217 $\pm$ 20	292 $\pm$ 31	284 $\pm$ 36

35

40

45

**Ejemplo 4: Estudio FC en perros**

Se usaron perros Beagle que pesaban de 7 a 12 kg en este estudio. Los perros se alojaron por separado en salas de pruebas con acceso limitado y se colocaron en corrales individuales en condiciones de prueba de temperatura (18 ° C-25 °C), ventilación (10-15 ciclos/hora) e iluminación.

50

Se probaron cuatro perros beagle por formulación, 2 machos y 2 hembras por grupo. Las formulaciones de prueba se dosificaron a 3 mg/kg, se administró un volumen de 20  $\mu$ l/kg en una dosis única. Los animales fueron dosificados por vía intranasal colocando una pequeña pipeta en la abertura de la fosa nasal derecha. Durante el siguiente minuto, la cabeza del perro se inclinó para que no pudiera salir líquido por la nariz o hacia la garganta. Luego, el perro fue colocado nuevamente en su corral.

55

La sangre para la farmacocinética se tomó a los 5, 10, 15 y 30 minutos después de la dosificación a través de la vena yugular.

60

**Formulación 4-A:**

El clorhidrato de S-ketamina (eq. 150 mg/ml) se mezcló con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1N a pH 4,52.

65

**Formulación 4-B:**

El clorhidrato de S-ketamina (eq. 150 mg/ml) y TUDCA (10 mg/ml) se mezclaron con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 4,51.

- 5 Las formulaciones 4-A y 4-B se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con niveles plasmáticos medidos de S-ketamina como se enumeran en la Tabla 12, a continuación.

**Tabla 12: Resultados del estudio pK del perro**

Tiempo (min)	Nivel de plasma promedio $\pm$ SEM (ng/ml)	
	Formulación 4-A	Formulación 4-B
5	613 $\pm$ 206	3296 $\pm$ 1901
10	681 $\pm$ 265	1728 $\pm$ 203
15	380 $\pm$ 66	10556 $\pm$ 397
30	307 $\pm$ 69	192 $\pm$ 40

### **Ejemplo 5: Estudio FC en ratas**

#### **Procedimiento de estudio en ratas:**

25 Ratas macho Sprague Dawley que pesaban alrededor de 250 g se alojaron individualmente en jaulas de 800 cm.<sup>2</sup> con acceso limitado en condiciones de prueba de rutina de temperatura (20 ° C-24 °C), humedad relativa (45 % -65 %) y ciclo de luz 12/12. Se probaron nueve ratas Sprague Dawley macho por formulación. Los animales se anestesiaron brevemente con isoflurano (2-2,5 % durante 5 minutos) y luego se dosificaron por vía intranasal. Las formulaciones de prueba se dosificaron a un volumen de 10  $\mu$ l/rata o 25  $\mu$ l/rata (como se indica a continuación) en una dosis única. El peso corporal aproximado de las ratas fue de 250 g, por lo que la S-ketamina se dosificó a  $\pm$  6 mg/kg. La dosificación intranasal se realizó colocando una pequeña pipeta en la abertura de la fosa nasal derecha, luego se administró el compuesto y la rata se mantuvo durante otro minuto bajo anestesia. Luego, la rata fue colocada nuevamente en su jaula. Se extrajo sangre para farmacocinética a los 2,5, 5, 10 y 15 minutos después de la dosificación a través de la vena de la cola.

#### **Formulación 5-A:**

40 El clorhidrato de S-ketamina (equivalente a 150 mg/ml) se mezcló con agua y el pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 4,5.

#### **Formulaciones 5-B, 5-C, 5-D:**

45 El clorhidrato de S-ketamina (eq. 150 mg/ml) y TUDCA (5-B: @ 5 mg/ml, 5-C: @ 10.0 mg/ml, 5-D: @ 15 mg/ml) se mezclaron con agua y El pH de la mezcla resultante se ajustó con NaOH 1 N a pH 4,5.

#### **Formulación de referencia 5-E:**

50 TUDCA @ 10 mg/ml

Las formulaciones 5-A a 5-D y la formulación de referencia 5-E se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con niveles plasmáticos medidos de S-ketamina y TUDCA, como se enumera en la Tabla 13, a continuación.

**Tabla 13: Resultados del estudio PK Rata**

<b>Nivel de plasma de S-ketamina Media ± SEM (ng/ml) Dosificación 10 µl/rata</b>				
<b>Formulaciones</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
5-A	130 ± 12	271 ± 19	367 ± 33	352 ± 37
5-B	365 ± 76	511 ± 53	525 ± 71	430 ± 60
5-C	494 ± 62	681 ± 60	623 ± 65	492 ± 60
5-D	422 ± 53	588 ± 78	556 ± 72	432 ± 51
<b>Nivel de plasma de S-ketamina Media ± SEM (ng/ml) Dosificación 25 µl/rata</b>				
<b>Formulaciones</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
5-A	339 ± 109	642 ± 143	899 ± 118	797 ± 143
5-C	732 ± 246	1154 ± 304	1018 ± 261	997 ± 183
<b>Nivel de plasma TUDCA Media ± SEM (ng/ml) Dosificación 25 µl/rata</b>				
<b>Formulaciones</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
5-C	250 ± 17	346 ± 27	303 ± 35	242 ± 32
5-E	624 ± 128	1209 ± 219	822 ± 152	756 ± 118

**Histopatología de la cavidad nasal**

La histología de la cavidad nasal se evaluó microscópicamente y se evaluó el daño tisular, que incluye, entre otros, degeneración y desprendimiento, de la siguiente manera: 1 = mínimo, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = marcado, 5 = grave/masivo.

Las ratas tratadas con las Formulaciones 5-A a 5-D a 10 µl/rata y las ratas tratadas con la Formulación 5-A, 5-C y la formulación de referencia 5-E a 25 µl/rata se evaluaron y puntuaron como se describió anteriormente, con resultados como enumerados en la Tabla 14, a continuación.

**Tabla 14: Histopatología de la cavidad nasal (epitelio respiratorio)**

<b>Formulaciones dosificadas a 10 µl/rata</b>	
5-A	Degeneración mínima del epitelio respiratorio; Sin cambio de tejido
5-B y 5-C	Degeneración leve a moderada del epitelio respiratorio, con/sin desprendimiento del epitelio respiratorio
5-D	Ligera degeneración del epitelio respiratorio, con desprendimiento del epitelio respiratorio.
<b>Formulaciones dosificadas a 25 µl/rata</b>	
5-A	Ligera degeneración del epitelio respiratorio; ligeramente más severo que el alcance mínimo
5-C	Degeneración mínima a moderada del epitelio respiratorio; más variable que la formulación 5-A
5-E (Ref.)	Sin degeneración

**Ejemplo 6: Estudio PK Rata**

**Procedimiento de estudio en ratas:**

Ratas macho Sprague Dawley que pesaban alrededor de 225 g se alojaron individualmente en jaulas de 800 cm.<sup>2</sup> con acceso limitado en condiciones de prueba de rutina de temperatura (20 ° C-24 °C), humedad relativa (45 % -65 %) y ciclo de luz 12/12. Se probaron nueve ratas Sprague Dawley macho por formulación. Se anestesió brevemente a los animales con isoflurano (2-2,5 % durante 5 minutos) y luego se dosificaron por vía intranasal. Las formulaciones de prueba se dosificaron a un volumen de 10 µl/rata a una dosis de 1,4 mg/rata, en una dosis única. La dosificación intranasal se realizó colocando una pequeña pipeta en la abertura de la fosa nasal derecha, luego se

administró el compuesto y la rata se mantuvo durante otro minuto bajo anestesia. Luego, las ratas fueron colocadas nuevamente en su jaula. Se extrajo sangre para farmacocinética a los 2,5, 5, 10 y 15 minutos después de la dosificación a través de la vena de la cola. Las nueve formulaciones intranasales que comprenden S-ketamina que se probaron de acuerdo con el procedimiento anterior, se enumeraron en la Tabla 15 a continuación.

5

**Tabla 15: Formulaciones de estudio PK de rata probadas S-Ketamina HCl (eq.) 140 mg/ml Solución nasal**

ID No.	S-Ketamine HCl (eq.)	TUDCA	Ácido cítrico	Otro (s) componente (s) de formulación
6-A	140 mg/ml	6 mg/ml		
6-B	140 mg/ml		1,5 mg/ml	10mg/ml NaCMC 30-40 mPa,s
6-C	140 mg/ml		1,5 mg/ml	10mg/ml HPMC 5 mPa,s
6-D	140 mg/ml		1,5 mg/ml	100mg/ml de PEG 4000
6-E	140 mg/ml		1,5 mg/ml	100mg/ml de PEG 10000
6-F	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	10mg/ml NaCMC 30-40 mPa,s
6-G	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	10mg/ml HPMC 5 mPa,s
6-H	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	100mg/ml de PEG 4000
6-I	140 mg/ml	6 mg/ml	1,5 mg/ml	100mg/ml de PEG 10000

Las formulaciones 6-A a 6-I se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente, con niveles plasmáticos promedio de S-ketamina (en ng/ml) en función del tiempo, con valores para cada formulación y animal probado, como se enumera en Tabla 16, abajo.

30

**Tabla 16: Concentración de plasma de S-ketamina (ng/ml)**

35

<b>Formulación 6-A</b>					
Animal	2,5 min	5 min	10 min	15 min	
1	596	588	615	506	
2	370	496	527	368	
3	539	662	535	405	
4	234	535	548	416	
5	591	774	608	461	
6	539	680	610	444	
7	514	1130	1370	1080	
8	448	813	648	495	
9	672	975	798	666	
<b>Formulación 6-B</b>					
Animal	2,5 min	5 min	10 min	15 min	
1	95.9	176	266	231	
2	85.4	172	266	231	
3	60.9	117	184	192	
4	110	177	221	211	
5	141	201	231	200	

65

ES 2 755 809 T3

(Continuado)

5	6	214	361	439	398
	7	180	274	393	438
	8	210	262	369	384
10	9	196	251	284	288
<b>Formulación 6-C</b>					
	<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
15	1	126	229	276	257
	2	155	201	225	216
	3	80.7	148	240	229
20	4	109	184	282	308
	5	71.2	196	334	344
	6	194	239	340	393
	7	181	329	511	475
25	8	95.3	145	202	202
	9	254	400	631	661
<b>Formulación 6-D</b>					
30	<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
	1	151	268	406	377
	2	55.3	95,5	150	149
35	3	83..2	215	259	296
	4	234	341	538	539
	5	230	343	422	396
40	6	120	169	225	217
	7	169	303	481	441
	8	101	165	261	253
45	9	207	327	527	601
<b>Formulación 6-E</b>					
	<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
50	1	93.3	189	232	314
	2	299	363	476	512
	3	90.4	208	209	172
55	4	176	229	236	230
	5	177	257	357	345
	6	253	360	372	347
	7	169	228	267	240
60	8	142	231	353	399
	9	130	184	253	224

65

(Continuado)

<b>Formulación 6-F</b>				
<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
1	307	654	588	516
2	534	1060	918	741
3	450	657	567	412
4	213	511	394	328
5	490	561	474	409
6	607	946	827	658
7	381	568	494	407
8	1440	881	576	495
9	653	796	639	518
<b>Formulación 6-G</b>				
<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
1	96.8	268	231	191
2	477	699	648	667
3	271	382	374	306
4	230	464	355	315
5	651	841	684	564
6	164	389	519	421
7	234	429	542	441
8	399	933	718	547
9	322	510	446	378
<b>Formulación 6-H</b>				
<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
1	232	306	322	261
2	336	544	736	599
3	287	658	621	619
4	349	586	525	587
5	253	541	494	463
6	315	580	607	591
7	80.6	162	181	136
8	303	452	369	259
9	231	299	273	232

(Continuado)

<b>Formulación 6-I</b>				
<b>Animal</b>	<b>2,5 min</b>	<b>5 min</b>	<b>10 min</b>	<b>15 min</b>
1	247	377	402	354
2	53.9	302	464	436
3	229	382	383	331
4	185	264	286	256
5	160	155	293	241
6	658	482	320	343
7	312	482	381	298
8	380	424	495	604
9	207	412	537	488

**Histopatología de la cavidad nasal**

La histología de la cavidad nasal se evaluó microscópicamente y se evaluó el daño tisular. Se tomó una muestra de la nariz, se fijó en formol al 10 % antes de la evaluación. Se evaluaron las ratas tratadas con las formulaciones 6-A, 6-B y 6-F, con los resultados que se indican a continuación.

Formulación 6-A: Degeneración mínima a leve del epitelio respiratorio en todas las ratas; edema/hemorragia mínimos en la submucosa del epitelio olfativo/cornete etmoidal en 4 de 9 ratas.

Formulación 6-B: Edema mínimo en la submucosa de los cornetes etmoidales en 2 de 9 ratas.

Formulación 6-F: Degeneración mínima a leve del epitelio respiratorio en todas las ratas; mínima degeneración del epitelio olfativo en 5 de 9 ratas; edema/hemorragia mínima en la submucosa de los cornetes olfativos/etmoidales en 5 de 9 ratas.

Si bien la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, se entenderá que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entran dentro del alcance de la presente invención. siguientes reclamaciones y sus equivalentes.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de S-ketamina y agua; en la que la composición farmacéutica no contiene un conservante antimicrobiano, y en la que la composición contiene además un agente penetrante que es ácido tauroursodesoxicólico.
- 10 2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que  
(i) contiene adicionalmente un tampón; y/o  
(ii) tiene un valor de pH dentro del intervalo de 4,0 a 6,5.
- 15 3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el intervalo de eq. 100 mg/ml a eq. 200 mg/ml, basado en el volumen total de la composición; o en la que el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el intervalo de eq. . 125 mg/ml a eq. 150 mg/ml, basado en el volumen total de la composición; o  
en la qu el clorhidrato de S-ketamina está presente en una concentración en el intervalo de 126 mg/ml a 162 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- 20 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración nasal.
- 25 5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica además contiene un tampón.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el tampón es NaOH 1N.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con 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 donde 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.
- 35 8. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica exhibe una vida útil en condiciones de almacenamiento acelerado de al menos 3 meses.
- 40 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 1; en donde la composición farmacéutica contiene además ácido tauroursodesoxicólico en una concentración en el intervalo de 1 mg/ml a 25 mg/ml, basado en el volumen total de la composición.
- 45 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2; en donde la composición farmacéutica contiene además ácido tauroursodesoxicólico en una concentración en el intervalo de 5 mg/ml a 10 mg/ml.
- 50 11. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-10.  
12. La forma de dosificación según la reivindicación 11, que está adaptada para administración nasal.
- 55 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 o la forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la depresión.  
14. La composición farmacéutica o la forma de dosificación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor, depresión unipolar, depresión resistente al tratamiento, depresión resistente, depresión ansiosa y depresión bipolar.  
preferentemente en donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en depresión resistente o depresión resistente al tratamiento.
- 60
- 65

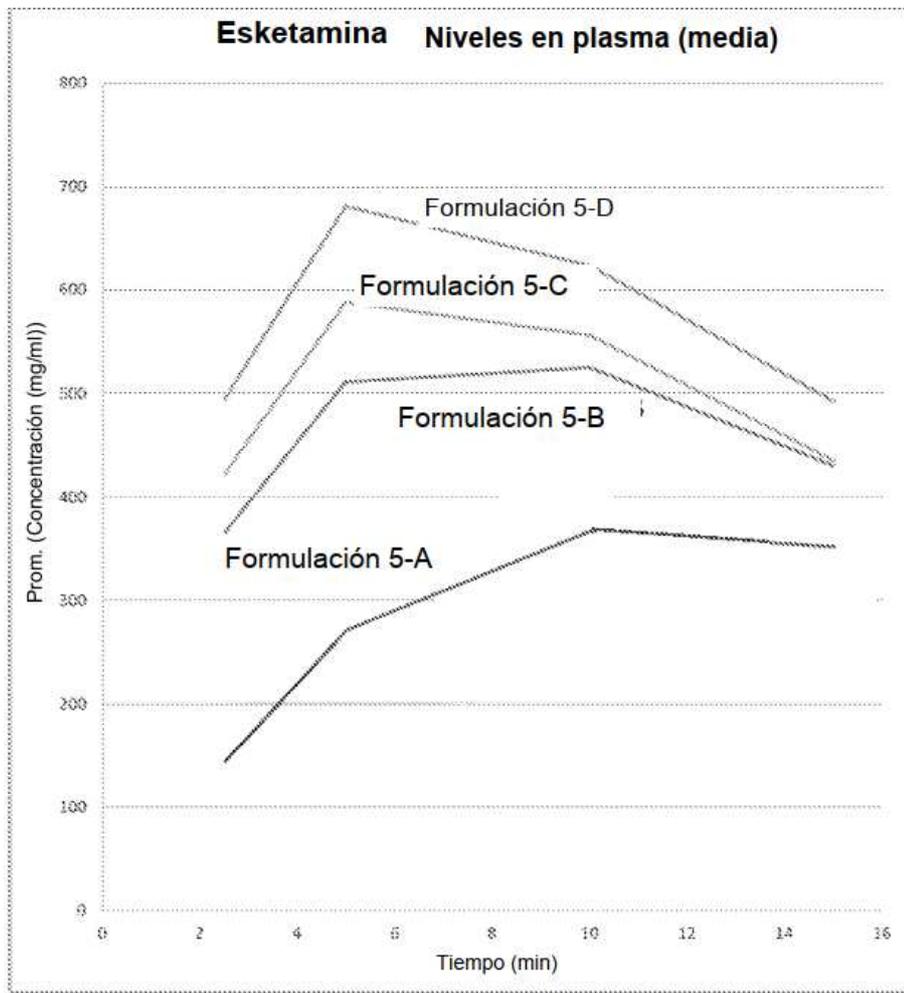


Figura 1: Niveles plasmáticos de Esketamina, formulaciones 5-A a 5-D de dosificación del estudio FC en ratas a 10 ul/rata

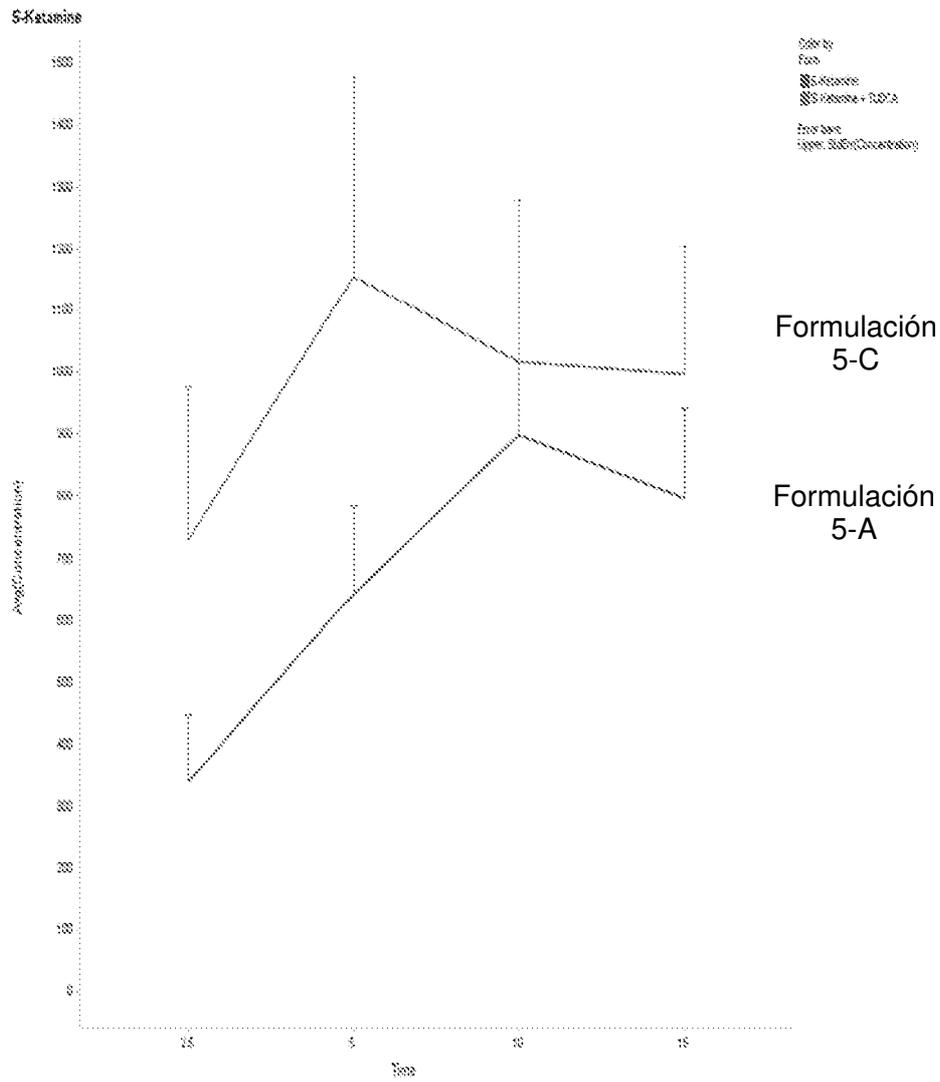


Figura 2: Niveles plasmáticos de Esketamina, formulación de dosificación 5-A y 5-C del estudio FC en ratas a 25 ul/rata

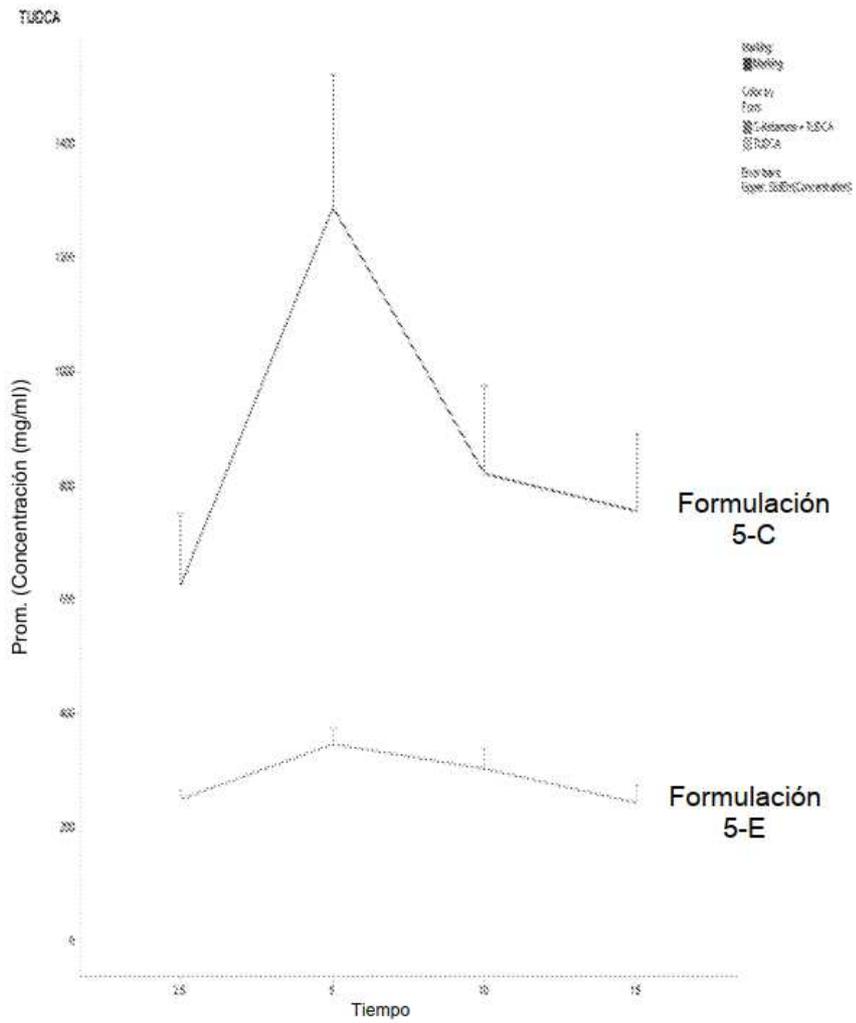


Figura 3: Niveles plasmáticos de Esketamina, formulación de dosificación 5C y la fórmula de referencia 5-E del estudio FC en ratas a 25 ul/rata